

7

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR

ALİ BİLGİLİ
BAŞAK HANEDAN



Bütün Yayın Hakları Saklıdır

Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-6925-20-5

1.Baskı

25 Haziran 2023

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 7

Türkçe ve İngilizce yayın hakları Bilgin Kültür Sanat Yayın Dağıtım Pazarlama Ltd. Şti.'e aittir. Fikir ve sanat eserleri yasası gereğince yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Editörler

Ali BİLGİLİ

Başak HANEDAN

Yayınlayan

Engin DEVREZ

Bilgin Kültür Sanat Yayınları

Sertifika No: 20193

Selanik Cd. No: 68/10 06640 Kızılay / Ankara

Telefon: 0 (312) 419 85 67 – Fax: 0 (312) 419 85 68

<https://www.bilginyayinevi.com>



İçindekiler

İnsan Beslenmesindeki Bazı Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklı Fonksiyonel Besinler	11
Merve Hacer ÇELİK.....	11
Ayşe GÜNEŞ BAYIR	11
Fonksiyonel Gıdaların Geliştirilmesinde Güncel Yaklaşımlar	38
Tülay ELAL MUŞ	38
Afetler Özelinde Çocuklarda Emzirme ve Beslenmenin Önemi	56
Mine Nur TEMUÇİN	56
Evrin KIZILER.....	56
Adölesanlarda Yeme Bozuklukları ve Hemşirelik Yaklaşımları	65
Berrin GÖGER	65
İlknur KAHRİMAN	65
Çocukluk Döneminde Yaşanan Etik Sorunlar Ve Çözüm Önerileri.....	85
Mustafa HAYIRLIDAĞ	85
Çocuk Ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Psikolojik Problemler Üzerine Etkisi	90
Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI.....	90
Evrin KIZILER.....	90
Göçün Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri.....	98
Hacer DELİBAŞ.....	98
Evrin KIZILER.....	98
İrritabl Barsak Sendromuna Psikiyatrik Yaklaşım.....	105
Derya CANLI	105
Anatomi Eğitiminde Teknolojik Gelişmeler	117
Kaan NEDER	117
Kas Hipertrofisi Mekanizmaları.....	128
Geylan BOSTAN.....	128
<i>Bakteriyosinlerin Antikanser Ajanları Olarak Kullanılabilme Potansiyellerinin</i> <i>Değerlendirilmesi.....</i>	152
Sevim Feyza ERDOĞMUŞ	152
Ecem GÜLDAR	152
İmmünoterapilere Bağlı Hepatotoksite Ve Yönetimi.....	169
Alper TOPAL	169
Goncagül AKDAĞ	169
Hematopoietik Kök Hücre Nakli Ve Toksisite Yönetimi	178
Yasemin KARACAN	178
Nermin KENİ BEGENDİ.....	178
Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Yaşam Kalitesi	209

Tolga CÜCEOĞLU	209
Fatma BİRGİLİ.....	209
Kan Ürünlerinin Kullanımında Güncel Yaklaşımlar.....	230
Mustafa KARAGÜLLE.....	230
İmmünoterapi İlişkili Pnömonit ve Yönetimi	239
Goncagül AKDAĞ	239
Likopenin Huvec Hücre Hattında Lipopolisakkarit İle İndüklenen Endotoksemiye Bağlı Hücre Hasarına Etkilerinin Araştırılması	246
Zeynep KARAKÖY	246
Eda YILMAZ	246
Zekai HALICI.....	246
Abdölmecit ALBAYRAK	246
Elif ÇADIRCI.....	246
Geriatrik Hasta Grubunda Analjezi Uygulamaları.....	258
Yavuz Fatih YAVUZ.....	258
Ökkeş ZORTUK.....	258
Fatih SELVİ.....	258
Günay YILDIZ	258
Endokannabinoid Sistem ve Epigenetik.....	267
Almina Yağmur MEŞİN.....	267
Megaloblastik Anemi Kan Şekerı Regölasyonunu Etkiler Mi?	295
Bünyamin AYDIN.....	295
Yanık Rehabilitasyonunda Güncel Yaklaşımlara Anatomik Bir Bakış	298
Rukiye ÇİFTÇİ.....	298
Travmatik Beyin Hasarı (TBH) ve Ağrı Yönetimi	305
Yavuz Fatih YAVUZ.....	305
Umut Ogün MUTLUCAN.....	305
Bir Devlet Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (Çözger) Amacıyla Başvuran Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	311
Erdal Görkem GAVCAR.....	311
Yapay Zeka Destekli Sağlık Teknolojileri	329
Ayşe Banu BİRLİK	329
Paraneoplastik glomeröler hastalıklar ve maligniteler	343
Zeynep Yüksel.....	343
İsmail Baloglu.....	343
Malign Plevral Effüzyonlarda Plöredesis.....	351
Hasan DOĞAN.....	351

Sıcak İle İlişkili Hastalıklar.....	354
Aslıhan ÇELİK.....	354
Furkan Çağrı OĞUZLAR.....	354
Pediyatrik Hastalarda Uygulanan Ortodontik Uygulamalar	363
Nazlı ŞENGEL	363
Deniz Sıla ÖZDEMİR	363
Omuz İnstabilitesi	384
Sait DALYAN	384
Entropiyon ve Ektropiyon	392
Mustafa DURAN	392
Muğla Bölgesindeki Şaşılık Hastalarının Demografik Özellikleri.....	404
Murat KAŞIKCI	404
Daidzein ve Kolorektal Kanser	415
Altınay ALTINKAYNAK.....	415
Meltem BARAN.....	415
Orhan KOÇAK	415
Esra TANYEL AKÇİT	415
Ece ŞİMŞEK.....	415
Kolorektal Cerrahi Geçiren Kırılgan Hastaların Bakım Yönetimi.....	429
Bilgen ARIKAN	429
Çiğdem ERDEM.....	429
Erişkinde Karaciğer Nakli	440
Recep Erçin SÖNMEZ	440
Organ Transplantasyonu ve Hemşirelik Bakımı	453
Hamide ŞİŞMAN	453
Sevban Arslan.....	453
Akut Böbrek Rejeksiyonunda İdrar Proteomunun Kütle Spektrometresi Yöntemleri ile Analizinin Değerlendirilmesi	461
Rasime Derya GÜLEÇ	461
Sünnet İsteği İle Polikliniğimize Başvuran Vakalarda Ürogenital Anomalileri	470
Adem YAŞAR.....	470
Ele Gelmeyen İntrabdominal Testis Tedavisinde Laparoskopi Gerekli midir?	473
Fatma ÖZCAN SIKI.....	473
Serebral Palsili Çocukların Bakımında Hemşirenin Rolü.....	477
Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI.....	477
Evrin KIZILAR.....	477

Artık Nefes Almak İstiyorum- Apert Sendromu Olan Çocuğun Perioperatif Hemşirelik Bakımı	486
Pervin KÖKSEL	486
Ferdağ YILDIRIM.....	486
Friedreich’s Ataksili Erkek Hastanın Fizik Tedavi Süreci Bir Vaka Raporu	496
Halit ÇELİK	496
Endoskopik 3. Ventrikülostomi Komplikasyonlarında Kurtarıcı Manevralar	503
Murat ATAR.....	503
Travmatik Beyin Hasarı Olan Hastalarda Mekanik Ventilasyon	508
Ökkeş ZORTUK.....	508
Umut Ogün MUTLUCAN.....	508
Aortik Interruption (Kesintili Aorta) Hastalığında Güncel Cerrahi Tedavi Stratejileri	513
Mustafa Yılmaz	513
Polikistik Over Sendromlu Bir Fare Modelinde Uterus Kollajeninin Değerlendirilmesi	526
Özlem DELİBAŞ.....	526
Serpil ÜNVER SARAYDIN	526
Vasa Previa: A Case Report and Literature Review	534
Zeynep ŞEYHANLI	534
Obstetrik Anestezide Güncel Yaklaşımlar	538
Ömer SERT	538
İsa KAPLAN	538
İlk Trimester Düşük Tehdidi Geçiren Gebelerde Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi....	557
Derya BURKANKULU	557
Biyoistatistikte Sıkça Kullanılan Yöntemlerden Multinomial Logistik Regresyonun Teorik Temelleri	566
Sadi ELASAN	566
Sıddık KESKİN	566
Hemşirelik Eğitiminde Yeterliğe Dayalı Eğitimin Uygulanmasına İlişkin Güçlükler ve Öneriler.....	587
Cemre PAYLAN AKKOÇ ¹	587
Fatma ORGUN ²	587
Nilay ÖZKÜTÜK ³	587
Kızamık Virusu	596
Mehmet KARABEY.....	596
Konjuge Linoleik Asit (Cla) Metabolizması Ve İnsan Sağlığındaki Rolü.....	605
Yeliz YOL	605
Erdal BAL.....	605

Travma Sonrası Stres Bozukluğu	615
Ahmet ÖZBAY	615
Nur Efşan TOK	615
İşyeri Taramasının Akciğer Kanserinde Erken Tanı İçin Önemi	628
Onur DERDİYOK	628
Afetlerde Psikososyal Destek Profesyonellerinin Travmaya Müdahale Becerilerinin İncelenmesi	633
Sena KAYA	633
Ahmet TÜRK	633
Türkiyede Obezite Prevalansı	643
Murat YURTER	643
Kemal BAYRAKCI	643
Cihad Onur KURHAN	643
Deprem Sonrası Görülen Fizyopatolojik Enkaz: Crush Sendromu	655
Emir AVŞAR	655
Nuri KURT	655
Depreme Bağlı Crush (Ezilme) Sendromu Ve Hemşirelik Bakımı	664
Fatma BİRGİLİ	664
Probiyotik Ve Prebiyotiklerin Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri	681
Ece Berke KARAÇALI	681
Dilem SAKARYALI	681
<i>Sekonder Diyabet</i>	689
<i>Banu Açmaz</i>	689
Epilepsi	695
Merve AĞAÇKIRAN	695
Servikal Eklem Pozisyon Hissi	699
Nursaç UĞURTAŞ	699
Ameliyat Sonrası Disfajinin Hasta Yaşamına Etkileri ve Hemşirelik Yönetimi	705
Sultan ÖZKAN	705
Ezgi ARSLAN	705
İnsülin Direnci Mekanizmaları	723
Sami BAHÇEBAŞI	723
Pnömomediastinum	731
İlter AĞAÇKIRAN	731
Lineer Hızlandırıcı Tabanlı Igrt Sistemlerinin Görüntüleme Bileşenlerinin Kalite Temini ..	734
Esin GÜNDEM	734

Genital Travmalar.....	743
Dudu ALPTEKİN.....	743
Sevban ARSLAN	743
Hemşirelerin Afetlere Hazır Oluş Durumlarının Önemi.....	751
Nurhan BİNGÖL	751
Ayşe Saba YALÇIN	751
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mezuniyet Sonrası Kariyerlerine Yönelik Düşüncelerinin Değerlendirilmesi	757
Dilek ERDEM	757
Ali BUHUL	757
Deprem Sonrası Erkeklerde Cinsel İşlev Bozukluğu	772
Müslüm ERGÜN	772
Genital Estetiğin Tarihçesi ve Kadının Kendisine Saygısındaki Yeri	779
Şeyda Yavuzkır.....	779
Acil Serviste Salisilat İntoksikasyonuna Güncel Yaklaşım	785
İsa Gökhan YALÇIN.....	785
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	792
Şeyda Yavuzkır.....	792
Otizm Spekturum Bozukluğu Tedavi Yaklaşımları	797
Damla BİNNETOĞLU.....	797
Kadınlarda Üriner İnkontinansın Tanımı, Sebepleri ve Çözüm Önerileri	806
Şeyda Yavuzkır.....	806
Ameliyathanede Hasta Güvenliği.....	814
Beyhan GÜNER	814
Polikistik Over Sendromu	838
Şeyda Yavuzkır.....	838
Polikistik Over Sendromu’na Moleküler Genetik Açından Güncel Yaklaşım	843
Ali Osman ARSLAN.....	843
Jinekolojik Aciller	858
Şeyda Yavuzkır.....	858
Antimikrobiyal Peptidlerin Antikanser Etkileri	863
Özge ÖZTÜRK ÇİMENTEPE	863
Absans Epilepside Fizyolojik Ve Biyokimyasal Değişikliklere Genel Bakış.....	881
Ayşegül HANİKOĞLU	881
Gül Büşra KAYA	881
Elif DELEN	881

Covid-19 Pandemisi Özelinde Ulusal Mevzuatta Salgın Hastalıklar Ve Korunma Tedbirleri*	893
Nurdan KIRIMLIOĞLU	893
Nuriye DEĞİRMEN	893
Nilüfer DEMİRİSOY	893
Dilek UYSAL	893
Obezite ve Astım	920
Serhan ÇELİKHİSAR	920
Hakan ÇELİKHİSAR	920
Diyabet Hastalarında Kronik Hastalık Öz Yönetimi	929
Zehra SAYGILI	929
Ali YILMAZ	929
Doğal Afetler Toplum Sağlığı Yönetimi	941
Nergiz Sevinç	941
Ersin SUSOY	941
Pediyatrik Rehabilitasyonda Kor Stabilizasyon Egzersizleri	949
Büşra CANDİRİ	949
Dilan DEMİRİTAŞ KARAOBA	949
Bingöl Devlet Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği /Bingöl	959
Nurdan YURT	959
Şeyda YAVUZKIR	959
Orlistat Levotiroksin İle Etkileşir Mi ?	965
Bünyamin AYDIN	965
Yetişkin Engelli Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri	968
Bengü GÜVEN	968
Nöroftalmolojik ve Nörolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi	977
Fatma Selin KAYA	977
GIDA GÜVENLİĞİ YÖNÜNDEN VİRÜSLER VE COVID-19 (SARS COV-2)	986
Hakan TAVŞANLI	986
Berfin ALTUNDAL	986
Prf'nin Skar Tedavisinde ve Revizyonunda Kullanımı	1006
Meltem Ayhan Oral	1006
Tunahan Berk Başol	1006
Akut Bakteriyel Menenjitler	1014
Mustafa UĞUZ	1014
Sağlık Hizmetlerinde Mobil Sağlık Uygulamalarının Bibliyometrik Analizi	1020

Serpil EMİKÖNEL	1020
Engin TEKİN.....	1020
Asellüler Yara Örtülerine Translasyonel Bakış	1031
Hülya YILMAZ.....	1031
Enteral Ve Parenteral Beslenmede Kanıtada Dayalı Uygulamalar	1044
Gülistan YURDAGÜL	1044
Güvenli Enjeksiyon Uygulamalar	1053
Gülistan YURDAGÜL	1053

İnsan Beslenmesindeki Bazı Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklı Fonksiyonel Besinler

Merve Hacer ÇELİK
Ayşe GÜNEŞ BAYIR

GİRİŞ

Besinler, vücut için gerekli makro ve mikro öğeleri içermesinin yanı sıra sağlığa pozitif etki sağlayacak bileşenler de bulundurmaktadır (Coşkun, 2005). Artan meyve ve sebze tüketiminin hastalıklara karşı koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (Steinme & Potter, 1996). Düzenli meyve ve sebze tüketimi, kanser, kardiyovasküler hastalık, inme, Alzheimer hastalığı, katarakt risklerinin azalması ve yaşlanmayla ilişkili bazı işlevsel düşüşlerle ilişkilidir. Hastalıkları önleme, kronik hastalıkların tedavisinden daha etkili bir stratejidir. Önemli miktarda biyoaktif bileşen içeren fonksiyonel gıdalar, temel beslenmenin ötesinde arzu edilen sağlık yararları sağlayabilir ve kronik hastalıkların önlenmesinde önemli roller oynayabilir (Liu, 2003). Günümüzde insanların beslenme konusunda bilinçlenmesi besin tercihlerini etkilemektedir. Beslenmenin sağlık üzerinde etkilerinin farkındalığı, besin ile sağlık araştırmalarının artışı sağlamış ve fonksiyonel besinler tanımlanmıştır (Özkaya, 2021). Hasta bireyler artık ilaç kullanmak yerine doğal ürünler tercih etmektedir. Bu durum gün geçtikçe fonksiyonel besinlere ilgiyi arttırmaktadır (Akçay & Yılmaz, 2019). Fonksiyonel gıda, temel besin değerine ek olarak, diyetle bağlı bir hastalık riskini önleyen veya azaltan veya belirli bir fizyolojik işlevi arttıran besinleri veya diğer maddeleri içeren bir gıda ürünüdür (Cha, Lee and Song, 2010). Fizyolojik olarak aktif bileşenler içeren fonksiyonel gıdalar kavramı, ulusun sağlığını iyileştirmenin bir yolu olarak Japonya’da ortaya çıkmış ve böylece artan sağlık maliyetlerinin ekonomi üzerindeki yükünü azaltmıştır (Farr, 1997). Bir besinin fonksiyonel besin olabilmesi için aşağıdaki özellikleri taşıması gerekmektedir:

- Bireyin sağlığını koruma ve iyileştirme yönünde yardımcı etkileri bulunmalıdır.
- Sağlığa pozitif etkilerinin beslenme bilimi ve tıp dünyası tarafından sağlam temellere dayalı olmalıdır.
- Söz konusu besin veya besin ögesi için günlük uygun alım miktarları belirlenmiş olmalıdır.
- Söz konusu besinin tüketiminin güvenliği kanıtlanmış olmalıdır.
- Söz konusu besin bileşenlerinin fiziki, kimyasal, niteliksel ve niceliksel özellikleri belirlenmiş olmalıdır.
- Söz konusu besin işlenerek fonksiyonel besin özelliği sağlanmışsa; besleyici özelliğinde kayıp olmamalıdır.
- Söz konusu besin nadiren tüketilen değil, günlük hayatta sıkça tüketilen bir besin olmalıdır.
- Söz konusu besin doğal olarak tüketildiği şeklinde olmalıdır.
- Söz konusu besin veya bileşen ilaç olarak kullanılan bir madde olmamalıdır (Coşkun, 2005).

Amerika Beslenme ve Diyetetik Akademisi fonksiyonel besinleri şu şekilde sınıflandırmıştır:

1. Temel besin ögesi gereksinimlerinin yanı sıra doğal biyoaktif unsurlar içeren geleneksel yiyecekler (sebze, meyve, tahıllar, süt ürünleri, balık ve etler). Örneğin, portakal suyundaki antioksidan vitaminler, soya bazlı besinlerdeki izoflovanlar, yoğurttaki probiyotikler)
2. Biyoaktif unsurlarla zenginleştirilmiş modifiye besinler (Omega-3 ilaveli margarin veya yumurta).
3. Sentez edilen besinler (prebiyotik yarar sağlayan oligosakkaritler ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen karbonhidratlar) (Crowe & ark., 2013).

BİTKİSEL KAYNAKLI FONKSİYONEL BESİNLER

Doğal antioksidanlar, gıda ve tıbbi bitkilerde yaygın olarak bulunur. Bu doğal antioksidanlar, özellikle polifenoller ve karotenoidler, anti-inflamatuar, anti-aging, anti-ateroskleroz ve antikanser dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkiler sergiler. Antioksidanların gıdalardan ve tıbbi bitkilerden etkili bir şekilde ekstraksiyonu ve uygun şekilde değerlendirilmesi, potansiyel antioksidan kaynaklarını keşfetmek ve fonksiyonel gıdalar, ilaçlar ve gıda katkı maddelerinde uygulamayı teşvik etmek için çok önemlidir (Xu & ark., 2017).

Karotenoidler

Karotenoidler, renkli yağda çözünen pigmentlerdir. Bitkilerde, mantarlarda, bakterilerde ve algelerde bulunurlar ve örneğin meyve, sebze ve balık gibi pek çok gıdada bulunurlar. Karotenler, ksantofiller ve likopen olarak ayrılan doğal yapısal değişkenlere sahip 600'den fazla karotenoid vardır. Karotenoidler, meyvelerin, yaprakların ve çiçeklerin sarı, turuncu veya kırmızı renginden sorumlu olan tetraterpen ailesine aittir (Milani & ark., 2017).

Domates, likopen, β -karoten ve lutein dahil olmak üzere karotenoidlerin bir karışımı gibi bir besin kaynağı olarak hizmet eden biyoaktif bileşenlerin karmaşık bir karışımını içerir (Liu & ark., 2015). Likopen, uzun polien zinciri ve serbest radikaller arasındaki yüksek reaktivite nedeniyle singlet oksijenin ortadan kaldırılmasını ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) azaltılmasını sağlayan oldukça etkili bir antioksidandır (Przybylska & Tokarczyk, 2022). Genel olarak likopen, oksidatif strese duyarlılığı azaltan ve lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını önleyen "reaktif oksijen türleri yakalama aktivitesi" vardır. Ayrıca, transkripsiyon seviyesinde faz II detoksifiye edici enzimleri indükleyerek hücreleri ROS ve elektrofilik moleküllerden korur. Likopen, karsinogenez sırasında baskılanan GJC'yi artırır. Hücre döngüsü ilerlemesini modüle eder ve kanser hücrelerinde apoptozu indükler. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörünü (IGF-1R) inhibe eder (Caseiro & ark., 2020).

Karpuz, askorbik asit, potasyum, flavonoidler ve beta karotenin yanı sıra bol miktarda likopen ve sitrülün içerir (Perkins-Veazie, Davis and Collins, 2012). Dış yeşil kaplama ile kırmızı kısım arası, zengin yağ asitleri, mineraller ve fenolik bileşikler ve diyet lifleri kaynağıdır. Ayrıca çözünür karbonhidratlar (%45-65), karotenoidler, alkaloidler, saponin ve fitatlar içerir (Zia & ark., 2021). Karpuz tohumları ham protein (%17-50), ham lif (%17-50), ham lif (%4-46) ve toplam yağ içeriği (%24-58) açısından zengindir (Rico & ark., 2020). Karpuz tohumları albümin, globulin, prolamin ve glutelin gibi mükemmel bir protein kaynağıdır (%15-50). Karpuz tohumları aynı zamanda iyi bir B vitamini kompleksi kaynağıdır (B 1, B 2, B 3, B 6, B12). Çoklu doymamış yağ asitleri, esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitlerin yanı sıra fenolik bileşikler içerir (Zia & ark., 2021).

Pancarın temel besin bileşimi şekerler, diyet lifi, yağ asitleri, mineraller ve vitaminleri içerir (Abdo & ark., 2020). Yağ asitleri, minimum miktarlarda oluşan doymuş, tekli doymamış

ve çoklu doymamış asitlerin kombinasyonunda bulunur. Sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi mineraller nispeten yüksek konsantrasyonlarda bulunurken, alüminyum, baryum, bor, bakır, demir, manganez ve çinko daha düşük seviyelerde bulunur. Pancar ayrıca hem A hem de C vitaminleri açısından zengindir (Nemzer & ark., 2011). Son zamanlarda yapılan bir araştırmaya göre, kırmızı pancar, test edilen tüm bitkiler arasında en zengin betalain kaynağına sahiptir (Koss-Mikołajczyk & ark., 2019). Betalainler, oksidan türler ile bir organizmanın antioksidan savunma sistemi arasındaki içsel dengesizliği modüle edebilir ve muhtemelen oksidatif strese karşı koymak için uygun bir hücre ortam yaratabilir (Esatbeyoglu & ark., 2014). Çeşitli çalışmalar, pancar özütlerinin ve betanin pigmentlerinin deneysel olarak indüklenen karsinogenez önlemede etkili olduğunu göstermiştir (Tan & Hamid, 2021).

Havuç, vitaminler (A, D, B, E, C ve K) ve mineraller (kalsiyum, potasyum, fosfor, sodyum ve demir) içerir. Ayrıca havuç, fenolik bileşikler, karotenoidler ve diyet lifi gibi farklı türden nutrasötiklerin kaynağıdır (Gök, 2021). Karotenoidler havuçların sarı, turuncu ve kırmızı renklerinden sorumluyken, polifenolik bileşiklerin bir sınıfı olan antosiyaninler mor havuçların renginden sorumludur (Hasler & Brown, 2009). Havuç kökleri karotenoidler açısından zengindir. Baskın karotenoidler provitamin A karotenleridir (Simon & Wolff, 1987). Likopen, kırmızı havuçların renginden birincil olarak sorumlu olan karotenoiddir. Likopen ayrıca tüm karotenoidlerin in vitro en güçlü antioksidanıdır (Di Mascio, Kaiser & Sies, 1989). Havuç, fenolik asitler olarak bilinen tek aromatik halkalı fenolik bileşikler içerir. Havuçta bulunan başlıca fenolik bileşikler, kafeik, ferulik ve p-kumarik asitler gibi sinamik asitlerin kinik asit ile esterleştirilmesiyle oluşan hidroksisinamik asit türevleri olan klorojenik asitlerdir. Bu bileşikler, taze ve işlenmiş havuçların organoleptik özelliklerine katkıda bulunur (Rubatzky, Quiros & Simon, 1999).

Turunçgiller, bol miktarda C vitamini içeren iyi bir beslenme kaynağıdır. Ayrıca şekerler, diyet lifi, potasyum, folat, kalsiyum, tiamin, niasin, B6 vitamini, fosfor, magnezyum, bakır, riboflavin ve pantotenik asit içerir (Economos & Clay, 1999). Narenciye meyveler, flavonoidler, alkaloidler, kumarinler, limonoidler, karotenoidler, fenol asitler ve uçucu yağlar gibi bir dizi ikincil metabolit içerir. Bu aktif ikincil metabolitler, anti-oksidatif, anti-enflamatuar, anti-kanser ve ayrıca kardiyovasküler koruyucu etkiler, nöroprotektif etkiler vb. dahil olmak üzere insan sağlığı için hayati öneme sahip çeşitli biyoaktiviteler gösterir (Lv & ark., 2015). Bu meyveler ağırlıklı olarak sudan oluşur ve çok düşük bir enerji yoğunluğuna sahiptir. Narenciye antioksidan aktivitesinin en büyük katkısı, fitokimyasalların kombinasyonundan ve bunların C vitamini ile sinerjik etkilerinden gelir. Narenciye, diğer meyvelerde önemli miktarlarda bulunmayan flavanonlar (genellikle glikozitler olarak bulunan hesperetin ve naringenin) ve karotenoid kriptoksantin gibi spesifik besinlerin ana kaynağıdır (Codoñer-Franch & Valls-Bellés, 2010). Turunçgillerin kabukları diğer kısımlarına göre daha fazla C vitamini içerir. A ve B vitamini kompleksi, narenciye türlerinde de rapor edilmiştir (Rampersaud & Valim, 2017). C vitamini insan vücudunda karnitin sentezi, steroid hormonları, nörotransmitterler, kollajen ve tokoferol rejeenerasyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik roller oynar. Ayrıca antioksidan aktiviteye sahiptir ve çeşitli gıda ürünlerinde lipid peroksidasyonunu önler (Brauchla, Dekker & Rehm, 1999-2018).

Flavanoidler

Flavonoidler, doğal ürünlerin önemli bir sınıfıdır; özellikle, meyvelerde, sebzelerde ve bazı içeceklerde yaygın olarak bulunan, polifenolik bir yapıya sahip olan bir bitki sekonder metabolitleri sınıfına aittirler (Burak & Imen, 1999). Flavonlar, flavonoidlerin önemli alt gruplarından biridir. Flavonlar yapraklarda, çiçeklerde ve meyvelerde glikozit olarak yaygın olarak bulunur. Kereviz, maydanoz, kırmızı biber, papatya, nane ve ginkgo biloba önemli

flavon kaynakları arasındadır. Flavonoller, bir keton grubuna sahip flavonoidlerdir. Proantosiyantinlerin yapı taşlarıdır (Panche, Diwan & Chandra, 2016). Soğan, lahana, marul, domates, elma, üzüm ve yemişler zengin flavonol kaynaklarıdır. Çay ve kırmızı şarap da flavonol kaynaklarıdır. Flavonol alımının, antioksidan potansiyeli ve vasküler hastalık riskinin azalmasını içeren çok çeşitli sağlık yararları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Iwashina, 2013). Flavanonlar, genellikle portakal, limon ve üzüm gibi tüm turunçgillerde bulunan bir diğer önemli sınıftır (Panche, Diwan & Chandra, 2016). İzoflavonoidler, flavonoidlerin büyük ve çok farklı bir alt grubudur. İzoflavonoidler, bitkiler aleminde yalnızca sınırlı bir dağılıma sahiptir ve ağırlıklı olarak soya fasulyesi ve diğer baklagil bitkilerinde bulunur (Matthies & ark., 2008; Aoki, Akashi & Ayabe, 2000; Dixon & Ferreira, 2002). Flavonoidler, çeşitli nutrasötik, farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamalarda vazgeçilmez bir bileşendir. Bunun nedeni, temel hücresel enzim fonksiyonlarını modüle etme kapasiteleri ile birlikte antioksidan, anti-enflamatuar, anti-mutajenik ve anti-kanserojen özellikleridir (Panche, Diwan & Chandra, 2016).

Böğürtlen, *Rubus* cinsine (Rosaceae familyası) ait bir meyve türüdür (Gowd & ark., 2018). Böğürtlen, belirgin konsantrasyonlarda antioksidan polifenollere, en önemlisi antosiyaninler, ellagik asit, ellagitanninler, epi/kateşin ve proantosiyanidinlere sahiptir. Polifenollerin miktarı ve türü değişbilse de, siyanidin-3- O -glikozit (C3G) böğürtlende sürekli olarak en bol bulunan polifenoldür (Robinson & ark., 2020). Fenolik asitler, flavonoller, flavanoller ve antosiyaninler gibi flavonoidler ve tanenler, böğürtlende bulunan polifenollerin örnekleridir (Ferlemi & Lamari, 2016). Böğürtlen ve ahudududa bulunan antosiyaninler, antioksidan, antienflamatuar ve kemopreventif özellikleriyle ilişkili yararlı sağlık etkileri için önemlidir; siyah ahududu özofagus, kolon ve ağız kanserlerine karşı biyolojik aktivitesi kanıtlanmıştır (Tulio Jr & ark., 2008).

Flavonoller ve metilksantinler, kakaonun en bilinen aktif bileşenleridir (Andújar, 2012). Flavonoller lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve bağışıklık tepkisini düzenleyen lipid veya lipid türevli moleküllerin üretimini etkiler (Gu, Yu and Lambert, 2014). Kafein konusuna gelince, yaşamlarının orta evrelerinde kafeinli kahve tüketen insanların yaşlandıkça nörolojik hastalıklara daha az eğilimli oldukları görülüyor. Bu hipotez, beyinde daha yüksek nöronal aktiviteye yol açan ve böylece bu hücreler için daha uzun bir yaşam sağlayan adenosin reseptör blokajı olan metilksantinlerin ana rolüne uyar (Pelligrino, Xu & Vetri, 2010; Klaassen & ark., 2013; Koppelstaetter & ark., 2008). Flavanol bakımından zengin kakao, beyin kilit bölgelerine kan akışını artırır, sağlıklı genç insanlarda bilişsel görev değiştirme paradigmasına kan oksijenlenme düzeyine bağlı yanıtı artırır. İnme, serebrovasküler akış demansı ve Alzheimer hastalığının tedavisinde yararlı olabilir (Ackar, 2013).

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, bitkilerden elde edilen ve yapısal olarak 17 β -estradiol benzeyen östrojen benzeri bileşiklerdir. Fitoöstrojenler olarak sınıflandırılan dört fenolik bileşik, izoflavonlar, stilben, kumestan ve lignandır (Desmawati and Sulastri, 2019). Fitoöstrojenlerin kaynağı kabuklu yemişler, tohumlar, meyve ve sebzelerdir. Besin kaynakları arasında soya fasulyesi, sarımsak, kereviz, havuç, patates, pirinç, buğday, kırmızı yonca, tatlı patates, meyveler (elma, nar ve böğürtlen) ve kahve bulunur (Sirotkin & Harrath, 2014; Poluzzi & ark., 2014). Fitoöstrojenler, endojen estradiol çok benzeyen ve östrojenin alfa ve beta reseptörlerine bağlanabilen yapılara sahiptir (Rietjens & ark., 2013; Paterni & ark., 2014). Alfa östrojen reseptörleri hücre proliferasyonunda rol alırken, beta reseptörleri hücre apoptozisinden sorumludur (Rietjens & ark., 2013). Reseptör liganda bağlandıktan sonra, sitoplazmadan hücre çekirdeğine hareket ederek DNA transkripsiyon sürecini veya küçük RNA'yı kontrol eden alanı bağlar ve etkiler, bu da belirli genlerin ekspresyonunu etkiler (Sirotkin & Harrath, 2014;

Rietjens & ark., 2013). Fitoöstrojenlerin antioksidan, antiproliferatif, antimutajenik ve antianjiyojenik bir role sahiptir ve sağlığı ve uzun ömürlülüğü artırabilir (Sirotkin & Harrath, 2014; Rietjens & ark., 2013; Cederroth, Zimmermann & Nef, 2012). Fitoöstrojenler ayrıca antioksidan etkileri yoluyla obezitede ortaya çıkan orta derecede iltihaplanmayı inhibe eder (Legette, 2011). Fitoöstrojenlerin meme kanseri ve endometrial kanser üzerindeki koruyucu etkisi vardır. (Rietjens & ark., 2013; Jefferson & Williams, 2011). Dış östrojen ikamelerine veya hormon replasman tedavisine alternatif olarak kullanılabilen birçok fitoöstrojen kaynağı da dünyada yayılmıştır (Desmawati & Sulastri, 2019).

Soya sütü, edamame, tofu, soya peyniri, miso, soya sosu (tamari, shoyu), tempeh, natto, sufu, yuba, soya gibi çeşitli soya gıdaları, geleneksel Asya gıdaları (fermente edilmiş veya edilmemiş) ve yeni nesil ürünler bulunmaktadır (Zaheer & Humayoun Akhtar, 2017). Soya ve soya ürünleri, endojen östrojen sinyal yollarıyla etkileşime giren belirli bir fitoöstrojen sınıfı olan izoflavonların ana kaynağıdır (Cederroth, Zimmermann & Nef, 2012). Soya fasulyesi, izoflavonların ve soya proteininin ötesinde, doymamış yağ asitleri, B vitaminleri, lif, demir, kalsiyum, çinko ile soyayı fonksiyonel bir gıda için iyi bir aday yapan diğer biyoaktif bileşiklerin iyi bir kaynağıdır. Soya lifi içeriği öncelikle bağırsak mikrobiyotası tarafından iyi fermente olabildiği bir tür bitkisel lif olan pektik polisakkaritlerdir (Yamaguchi, Ota & Hatanaka, 1996). Soyanın bağırsakta sindirimi sırasında, konglisinin gibi biyolojik olarak aktif soya peptitlerinin salınması gerçekleşir. Bu bileşikler kanser, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite ve oksidatif strese önleyici bir role sahip olabilir (Rizzo & Baroni, 2018).

Organosülfürler

Organosülfür bileşikleri (OSB'ler), hem bitki hem de hayvan kaynaklarından türetilen biyoaktif bileşikler veya nutrasötiklerdir. Bir siyanat grubuna veya siklik veya siklik olmayan bir konfigürasyonda bir karbon atomuna bağlı kükürt atomları içerirler. Brokoli, karnabahar, lahanası, brüksel lahanası, sarımsak, soğan, et, yumurta ve balık OSB'nin en yaygın kaynaklarıdır. Allisin, s-alil sistein, sülforafan, sistein, sülfonilüreler, metiyonin ve lipoik asit, farklı bitki kaynaklarından izole edilmiş en yaygın OSB türleridir. Farklı kaynaklar, farklı OSB türleri içerir ve bu bileşiklerin farklı sağlık yararları olabilir. Çeşitli OSB/nutrasötiklerin güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca anti-trombosit, immünomodülatör, fibrinolitik, anti-aging, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal, anti-parazitik, OSB'de anti-hipertansif, anti-hiperlipidemik, anti-aterosklerotik ve antiviral aktiviteler de bildirilmiştir. Bu aktiviteler, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diyabet gibi çeşitli patolojik durumların tedavisinde faydalıdır (Walag, 2020).

Sarımsak, organosülfür bileşikleri, saponinler, fenolik bileşikler ve polisakkaritler dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif bileşiklere sahiptir. Sarımsağın ana aktif bileşenleri, dialil tiyosülfonat (allisin), dialil sülfid (DAS), dialil disülfid (DADS), dialil trisülfid (DATS), E/Z-ajoen, S-alil gibi organosülfür bileşikleridir. Genel olarak, çiğ sarımsaktaki organosülfür bileşikleri, pişmiş sarımsaktakilere göre daha yüksek sindirilebilirliğe sahiptir. Ek olarak, saponinlerin pişirme sürecinde daha kararlı olduğu bulunmuştur. Mor sarımsaktaki toplam saponin miktarı, beyaz sarımsaktakinden neredeyse 40 kat daha fazladır (Lanzotti, Bonanomi & Scala, 2013; Diretto & ark., 2017). Ayrıca sarımsak, birçok yaygın sebzededen daha yüksek içeriğe sahip 20'den fazla fenolik bileşik içermektedir. Ana fenolik bileşik β -resorsikolik asit, ardından pirogallol, galik asit, rutin, protokatekuik asit ve kuersetin gelir (Nagella & ark., 2014; Hang, 2005). Sarımsak ve etken maddeleri (fenoller ve saponinler gibi) belirli antioksidan etkilere sahiptir. Farklı işleme yöntemleri de sarımsağın antioksidan aktivitesini etkilemiştir. Genellikle çiğ sarımsak, pişmiş sarımsaktan daha güçlü bir antioksidan aktiviteye sahiptir ve siyah sarımsak gibi fermente edilmiş sarımsağın antioksidan aktivitesi, ham sarımsaktan daha güçlüdür. NO, TNF- α ve IL-1 gibi inflammatuar mediatörleri inhibe ederek enflamasyonu

önleyebilir (Shang & ark., 2019). Sarımsak yağı ayrıca antibakteriyel aktivitelere sahiptir ve büyümeyi kısıtlayabilir (Guo, 2014). Sarımsak tozu alımının kan basıncını, toplam kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili diğer risk faktörlerini etkili bir şekilde azaltabildiği gösterilmiştir (Kwak & ark., 2014). Sarımsak ayrıca oksidatif stresi azaltabilir, NO ve hidrojen sülfid (H₂S) üretimini artırabilir ve anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek hipertansiyonu azaltabilir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar, sarımsak ve aktif bileşenlerinin kolorektal, akciğer, mide ve mesane kanserleri gibi çeşitli kanserlere karşı koruma sağlayabildiğini de göstermiştir (Shang & ark., 2019). Sarımsak ve organik alil sülfidleri, pişirme ve depolama sırasında üretilen bir tür kanserojen olan nitrozaminlerin oluşumunu engelleyebilir (Jakszyn & ark., 2011; Milner, 2001).

Soğanlar, başta quercetin olmak üzere flavonoidler ve kansere karşı koruyucu etkileri olabilecek sülfidler ve polisülfidler gibi kükürt bileşikler gibi çok çeşitli mikro bileşenler içerir (Arnault & Auger, 2006). Soğanlar rengine (sarı, kırmızı veya beyaz), kuru madde içeriğine ve acılığına göre sınıflandırılır. İnsan beslenmesinde en çok soğanın et kısmı kullanılmaktadır. Ortalama olarak su (%89,1), karbonhidrat (%9,3), protein (%1,1), yağ (%0,1), vitamin ve mineraller içerir (Akdeniz, 2016). Farklı soğan türleri arasında, kırmızı soğan bu fitokimyasalların en yüksek miktarını içerir. Kırmızı soğan kabuğundaki fenolik bileşikler esas olarak flavonoidler içerir (Pérez-Gregorio & ark., 2010). Kırmızı soğanın kuersetin içeriğinin sarımsağa göre 14 kat, beyaz soğana göre ise 2 kat daha fazla olduğu kanıtlanmıştır ve toplam flavonoid içeriğinin %80-85'ini oluşturur (Pérez-Gregorio, García-Falcón & Simal-Gándara, 2011). Flavonoidlere ek olarak soğan, hoş olmayan aromasından da sorumlu olan kükürt ve karbonhidratlar içerir (Sharma & ark., 2016). Quercetin, radikal süpürücü aktivitesi nedeniyle Alzheimer hastalığının ilerlemesini önleyebilir veya yavaşlatabilir (Chadorshabi, Hallaj-Nezhadi & Ghasempour, 2022).

Pırasa (*Allium tuberosum* Rottler), sarımsak ve soğan içeren *Alliaceae* familyasına aittir (Park, & Rhee, 2005). Allisin, tioller, polifenolik bileşikler ve flavonoidler dahil olmak üzere 'bol' biyoaktif bileşiklerin varlığı, farklı pırasa türleri için rapor edilmiştir (Park, & Rhee, 2005). Allisin (diallil tiyosülfinat), pırasanın tipik güçlü kokusundan ve ayrıca antimikrobiyal özelliklerinden sorumludur (Yabuki & ark., 2010). Fermantasyonun allisin ile ilgili güçlü kokuyu azaltarak pırasanın lezzetini geliştirdiğini göstermiştir. Pırasadaki glutatyon, sistein ve polifenolik bileşikler ve flavonoidler dahil olmak üzere tiyol bileşikler, antioksidan etkiden sorumludur (Park, & Rhee, 2005). Yaklaşık 700 tür içeren *Allium* cinsi, zengin bir ikincil metabolit kaynağı olarak kabul edilmiştir. Flavonol glikozitleri içeren polifenolikler gibi zengin başka bileşik sınıflarının da bu türlerin sağlığı geliştirici özelliklerine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Pırasada birkaç kaempferol glikozit rapor edilmiştir. Pırasa ayrıca önemli seviyelerde lutein, β-karoten, C vitamini ve E vitamini içerir (Bernaert & ark., 2012). Pırasa (*Allium porrum*), tüm kıtalarda gıda ve geleneksel ilaç olarak tüketilen *allium* familyalarından biridir. Antimikrobiyal, antitümorigenetik, immünomodülatör özellikler ve daha fazlası gibi sağlığı teşvik edici özelliklere sahip biyoaktif bileşenler içerir (Andelkovic & ark., 2015).

Stilbenler

Stilbene, bir etilen köprüsüyle birbirine bağlanan iki aromatik halka ile karakterize edilen çok yönlü bir yapı iskelesidir. Stilbenler, bazı bitkiler tarafından patojen saldırısına ve diğer streslere yanıt olarak üretilen savunma bileşikleridir. Stilbenler, çeşitli önemli biyolojik aktivitelere sahip doğal ürünlerde bol miktarda bulunur (Riviere, Pawlus & Merillon, 2012). Stilbenler arasında resveratrol en iyi bilinen ve üzerinde en çok çalışılmıştır. Sayısız çalışmalar ile antioksidan, antienflamatuar, antikanser, östrojenik, nöroprotektif, kalp koruyucu dahil olmak üzere trans -resveratrol farmakolojik etkilerinin çokluğunu göstermiştir (Valletta, Iozia & Leonelli, 2021). Stilbenler ve stilbenoidler, flavonoidler, kumarinler, hidrolize olabilen

tanenler, monolignoller, lignanlar ve ligninler dahil olmak üzere çok sayıda birincil ve ikincil metabolitlerin biyosentezinden de sorumlu olan fenilpropanoid yolu yoluyla biyosentezlenir (Sharma & ark., 2019). Resveratrol (3,4',5-trihidroksi- trans -stilben), üzüm ve çeşitleri, yer fıstığı, çikolata ve dutta doğal olarak bulunan bir fitoaleksindir (Xia, Förstermann & Li, 2014). Resveratrol bitki kaynaklarında sadece küçük miktarlarda bulunur ve bitki kaynaklarından izolasyonu uygun değildir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiplatelet, kanser önleyici ve antikanser özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Stivala & ark., 2001). Piceatannol, üzüm, böğürtlen, yer fıstığı ve şeker kamışında bulunan bir başka doğal olarak bulunan hidroksistilbendir (Koolaji & ark., 2013).

Üzüm meyvelerinde, diğer polifenoller gibi stilbenler esas olarak kabuklarda yoğunlaşmıştır (Babazadeh & ark., 2017). Stilbenler, adipogenez, lipogenez, lipoliz ve termojenez gibi farklı yağ metabolizması yollarını düzenleyerek obezite önleyici ajanlar olarak işlev görebilir (Chou, Ho & Pan, 2018; Fernández-Quintela & ark., 2017). Bir stilben olan resveratrol, kanser, kardiyoprotektif, nöroprotektif önlemler dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkiler gösterir (Guerrero & ark., 2020). Resveratrol en çok çalışılan biyoaktif bileşik olmuştur, ancak önemli sayıda çalışma halihazırda diğer stilbenlerin ümit verici anti-obezite ajanları olduğunu ve hatta resveratrol'den daha güçlü olabileceğini göstermektedir (Benbouguerra & ark., 2021).

Yer fıstığı, kanser, kardiyovasküler ve Alzheimer hastalığı riskini azaltmada ve yaşlanmayı geciktirmede rol oynayan güçlü antioksidan özelliklere sahip önemli bir resveratrol besin kaynağıdır (Sales & Resurreccion, 2014). Fıstık ezemeleri genellikle olgunlaşmamış ve düşük kaliteli yer fıstığı içerir; bu nedenle, olgun ve yüksek kaliteli yer fıstığı kullanan diğer tüm ürünlerden daha yüksek seviyelerde resveratrol konsantrasyonu içerir (Lee & ark., 2004). Resveratrol için en umut verici pazar nutrasötiklerdir. Günümüzde resveratrol, yaşlanmayı önleme, kardiyovasküler hastalıkların etkinliğini azaltma ve kanser önleyici ilaç üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle hap, kapsül, toz ve ekstrakt türünde bitkisel veya besin takviyesi olarak pazarlanmaktadır (Hasan & ark., 2013).

Fenolik asitler

Fenolik asitler terimi genel olarak bir karboksilik asit grubuna sahip fenolik bileşiklerini tanımlar. Tipik olarak, amidler, esterler veya glikozitler gibi bağlı olarak ve nadiren serbest formda bulunurlar. Fenolik asitler temel olarak iki alt gruba ayrılır: hidroksibenzoik ve hidroksisinnamik asit (Kumar & Goel, 2019). Kardiyovasküler, kanser, diyabet, inflamasyon ve daha birçokları gibi dejeneratif hastalıklarda fenolik asitlerin koruyucu rolünü açıklayan çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel kanıt mevcuttur (Kumar & Goel, 2019). Fenolik asitler, glikoz ve insülin reseptörlerinin işlevini etkiler. Pankreatik β -hücrelerinde glukoz taşıyıcı GLUT2'nin ekspresyonunu arttırırlar (insülini üretirler) ve GLUT4'ün PI3K/Akt ve AMP ile aktifleştirilmiş protein kinaz yolları yoluyla translokasyonunu desteklerler (Gandhi & ark., 2014). Bağırsak duvarlarından kolayca emilen fenolik asitler, potansiyel antioksidanları nedeniyle insan sağlığına faydalıdır ve serbest radikal oksidasyon reaksiyonlarından kaynaklanan hücre hasarını önler (Kumar & Goel, 2019). Sebze, meyve, çay, kahve, tahıl tüketimine bağlı olarak günlük fenolik asit alımı 200 mg/gün veya daha fazla olmalıdır (Clifford, 1999; Scalbert & Williamson, 2000).

Buğday, çavdar, pirinç, yulaf veya arpa, eski zamanlardan beri insanlar için önemli bir besin kaynağı olan başlıca tahıllar arasındadır. Tüm bu tahıllar yapısal olarak benzerdir ve üç ayrı fraksiyona ayrılır: Dıştaki lif açısından zengin kepek, mikro besin açısından zengin tohum ve endosperm olarak bilinen nişastalı ana 'gövde' (Van der Kamp & ark., 2014). Kepek, insanlar üzerinde önemli sağlık etkileri olan biyoaktif fitokimyasallar olarak sınıflandırılan fenolik asitlerin ilgi konusu olduğu lif, mineraller, vitaminler ve biyoaktif bileşikler içeren çoklu

katmanlardan oluşan dış derider (Ozcan & ark., 2014). Esansiyel yağ asitleri, B vitaminleri, E vitamini, selenyum ve antioksidanlar içeren embriyodur. Çekirdeğin en büyük boyutuna sahip olan endosperm, çoğunlukla glikoz gibi nişastalı karbonhidratları içerir (Frølich, Åman & Tetens, 2013). Tam taneli fenolik asitler, bir antioksidan, antikanser, antienflamatuar ve antimikrobiyal potansiyel gibi doğrudan biyolojik aktiviteler sergileyebilir (Shahidi & Yeo, 2018).

Kahve, kinik asit ile belirli fenolik asitler, özellikle kafeik (CA), ferulik (FA) ve p-kumarik asitler gibi hidroksisinamik asitler (HCA'lar) arasında oluşan çeşitli bir ester ailesi olan zengin bir klorojenik asit kaynağıdır (Clifford, 1999). Yeşil kahve, polisakkaritler, monosakkaritler, lipitler, steroller, yağ asitleri, polifenoller, alkaloidler, pentasiklik diterpenler, diterpenik alkoller, diterpenik ve triterpenik esterler ve seramidden oluşan karmaşık bir kimyasal bileşime sahiptir (Parras & ark., 2007; Crozier, Ashihara & Tomás-Barbérán, 2011). Yeşil kahve çekirdekleri fenolik bileşikler, özellikle klorojenik asitler açısından oldukça zengindir (Robbins, 2003). Kahve antikolinesteraz, antioksidan, antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve içerdiği fenolik ve klorojenik asitler ayrıca antioksidan, antibakteriyel, antimikrobiyal, nöroprotektif, antikanser ve antiinflamatuar etkiler gösterir (Köseoğlu Yılmaz & Kolak, 2017). Klorojenik asit metabolitlerinin, mukoza zarı bütünlüğünü artırarak bağırsak sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır (Bergmann & ark., 2009).

Glukozinolatlar

Glukozinolatlar (GLS), esas olarak *Brassicales* bitki takımında bulunan kükürt açısından zengin, anyonik ikincil metabolitlerdir (Clarke, 2010). Hidrolitik ve metabolik ürünleri çeşitli kemirgen dokularında tümörlerin başlamasını bloke ederek kimyasal olarak indüklenen karsinojenlere karşı kemoprotektif maddeler olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir (Das, Tyagi & Kaur, 2000). Glukozinolatlar faz I ve faz II enzimlerini indükleyerek, enzim aktivasyonunu inhibe ederek, steroid hormon metabolizmasını modifiye ederek ve oksidatif hasarlara karşı koruyarak etki gösterirler. Glukozinolatlar ve izotiyosiyanatlar, kalbi ve beyni koruduğu bulunan fitokimyasallardır (Kala & ark., 2018). Lahana, brokoli, karnabahar, karalahana, brüksel lahanası, alabaşlar, kolza, siyah ve kahverengi hardal, daikon, wasabi, şalgam ve rutabagaların tümü çeşitli glukozinolatlar ve izotiyosiyanatlar içeren ve KVH'ları hafiflettiği gösterilmiş turpgillerden sebzelerdir. Ayrıca kanserin büyümesini ve metastazını önler (Kamal & ark., 2022). İzotiyosiyanatlar, turpgil sebzelerde bulunan glukozinolatların hidrolizi yoluyla oluşturulabilir (Vanduchova, Anzenbacher & Anzenbacherova, 2019). Anti-enflamatuar, antimikrobiyal, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikler sergilerler (Kala & ark., 2018; Prabu, Umamaheswari & Puratchikody, 2019). İzotiyosiyanatlar, oksidatif strese, elektrofilik strese, kronik enflamasyona ve apoptoza karşı savunma yapan çeşitli ve uzun süreli tepkiler üretme kapasiteleri nedeniyle son derece etkili koruyucu maddelerdir (Kamal & ark., 2022).

Brokoli, lahana ve karnabaharı içeren turpgillerden sebzeler, glukozinolatlar ve yan ürünleri, fenolikler ve antioksidan vitaminlerin yanı sıra diyet mineralleri dahil olmak üzere mükemmel fitokimyasal kaynaklardır. Brokoli tüketimi, antioksidan sağlama, enzimleri düzenleme ve apoptozu ve hücre döngüsünü kontrol etme gibi çeşitli işlevlere aracılık eder. Brokolide bulunan organosülfür kimyasalları, yani glukozinolatlar ve S-metil sistein sülfoksit, E, C, K vitaminleri gibi diğer bileşenler ve demir, çinko, selenyum gibi mineraller ve polifenoller yani kaempferol ile uyum içindedir (Vasanthi, Mukherjee & Das, 2009). Selenyum, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için önemli bir mineraldir ve ayrıca kanser önleyici özelliği vardır ve brokoli, semetilselenosistein formundaki yüksek seviyelerde Selenyum biriktirme kabiliyeti ile bilinir. Brokoli, kan şekeri düşürdüğü bilinen eser bir mineral olan mükemmel bir krom kaynağıdır. Bir kişinin kan şekeri sınırdaysa, krom onu kontrol etmeye

yardımcı olabilir. Brokoli, Ca ve Mg açısından iyi bir sebze kaynağıdır ve araştırmalar, sınırlı miktarda süt ürünü tüketen insanların ve brokoli baş mineral konsantrasyonunun önemli çevresel etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Shubha, Reetu & Mukherjee, 2020). Brokoli ayrıca kaempferol, quercetin ve izorhamnetin izleri gibi polifenoller içerir (Moreno & ark., 2006). Bir porsiyon brokoli, yaklaşık 80-100 gram içerir ve bu da iyi miktarda C Vitamini (günlük ihtiyacın 1,5 katı), A Vitamini (günlük ihtiyacın yüzde 21'i), %16 folat, Vitamin B, Vitamin K ile birlikte demir, manganez, potasyum, bakır içerir (Shubha, Reetu & Mukherjee, 2020).

Prebiyotikler

Bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen çeşitli mikroorganizma türleri, insan sindirim sisteminin sakinleridir. İnsan kolonunda gram başına $10^{10} - 10^{12}$ canlı mikroorganizma olduğu bildirilmiştir (Collins & Reid, 2016). Yararlı bağırsak mikroorganizmaları, prebiyotik adı verilen sindirilemeyen diyet maddelerini fermente eder ve hayatta kalma enerjilerini prebiyotiklerin sindirilemez bağlarını parçalamaktan elde eder (Gibson & Roberfroid, 1995; Gibson & ark., 2004). Prebiyotik olarak işlevlerini belirlemek için çeşitli bileşikler test edilmiştir. Frukto-oligosakkaritler (FOS), galakto-oligosakkaritler (GOS) ve trans-galakto-oligosakkaritler (TOS) en yaygın prebiyotiklerdir. Prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermentasyonu, laktik asit, bütirik asit ve propiyonik asit dahil olmak üzere kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretir (Stinson, Payne & Keelan, 2017; Trompette, & ark., 2014). Kuşkonmaz, şeker pancarı, sarımsak, hindiba, soğan, yer elması, buğday, bal, muz, arpa, domates, çavdar, soya fasulyesi, insan ve inek sütü, bezelye, fasulye vb. gibi farklı diyet gıda ürünlerinde doğal olarak bulunurlar (Varzakas & ark., 2018). Hem IBS hem de Crohn hastalığında, Bifidobacteria ve Faecalibacterium prausnitzii popülasyonunun yanı sıra Bacteroides'in Firmicutes'a oranının azaldığı bildirilmiştir (Whelan, 2013; Wilson & Whelan, 2017). Bir klinik çalışma simbiyotik tedavinin (*Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* ve inülin), kolorektalde proliferasyon hızını azaltarak, kolonik hücre nekrozunu indükleyerek, epitelyal bariyerin bütünlüğünü ve işlevini iyileştirmeye yol açarak kolorektal kanser riskini azaltabilir (Candela & ark., 2011; Pool-Zobel, 2005; Rafter & ark., 2007). Prebiyotik tüketmek, koruyucu mikroorganizma popülasyonunu artırarak bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirebilir (Davani-Davari & ark., 2019). Farelerde Bifidobacterium infantis uygulandıktan sonra stress hormonu olan kortikosteron ve ACTH normal seviyelere ulaşmıştır (Sudo & ark., 2004). Buğday lifi gibi çeşitli prebiyotikler, Clostridium perfringens popülasyonunu azaltarak ve Bifidobakteri oranını artırarak otizmlı hastalar üzerinde terapötik etkilere sahip olabilir (Lefranc-Millot & ark., 2012). 1966'da laktulozun bağırsaktaki amonyak seviyesini azaltarak hepatik ensefalopatiji etkili bir şekilde tedavi edebildiği gösterilmiştir. Prebiyotik tüketiminin atopik dermatit gibi alerjik cilt hastalıklarının gelişme riskini ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (Grüber & ark., 2010; Moro & ark., 2006).

Fabaceae (*Leguminosae*) botanik ailesinden baklagiller, yağlı olmayan tohumlar (bakliyat) ve yağlı tohumlar (yer fıstığı ve soya fasulyesi) için daha kapsayıcı bir sınıflandırmadır ve hem taze hem de kuru formları içerir (Hughes, Pearson & Grafenauer, 2022). Yaygın baklagil türleri arasında kuru fasulye, bakla, bezelye, nohut, börülce, mercimek, acı bakla, yer fıstığı ve soya fasulyesi bulunur (Margier & ark., 2018). Baklagillerin fenolik bileşikleri güçlü antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. Prebiyotik görevi gören oligosakkaritler, bağırsak mikrobiyotasını değiştirir (Vaz Patto & ark., 2015; Amarowicz & Pegg, 2008). Fruktooligosakkaritler (FOS) ve rafinoz ailesi oligosakkaritlerden (RFO'lar) oluşan baklagillerin şeker bileşimi, bağırsak mikropları bunları metabolize edebildiği için prebiyotik aktivite sergilemekten birincil derecede sorumludur. Barbunya fasulyesi ve maş fasulyesinden gelen prebiyotik bileşenler, probiyotiklerin büyümesini uyarır ve bu da kabızlığı önleyerek, kolesterolü gidererek, kardiyovasküler hastalığı ve obeziteyi azaltarak genel GI sağlığını korur.

Ayrıca, maş fasulyesi spesifik olarak anti-enflamatuar, antioksidan, antihipertansif, antidiyabetik, antikanser, anti-melanogenez, hipolipidemik ve antimikrobiyal özellikler gibi çeşitli biyoaktiviteler sergiler. Barbunya fasulyesinin potansiyel etkileri arasında antidiyabetik, anti-obezite, antioksidan, antiinflamatuar, antikarsinojenik ve antimutajenik özellikler yer alır (Chaturvedi & Chakraborty, 2022).

Kuşkonmaz (*Asparagus officinalis* L.), düşük kalorileri, yüksek lif içeriği ve diğerlerinin yanı sıra fruktanlar, flavonoidler, vitaminler, saponinler veya sinamik asitler dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasalların varlığı nedeniyle sağlıklı bir gıda olarak kabul edilir (Ku & ark., 2018). Kuşkonmazın yeraltı organları, fruktan kaynağı sayılabilecek tarımsal yan ürünlerdir. Saflaştırılmış bir kuşkonmaz kökü özü, teknolojik potansiyele sahip bir fruktan özü olarak kabul edilebilir. Bileşimi ve fizikokimyasal özellikleri diğer ticari fruktanlara benzer ve kanıtlanmış prebiyotik aktivite gösterir. Bu nedenle kuşkonmaz fruktanları, düşük şeker ve kalori içeriği ile orta-düşük sıcaklıktaki gıdaların (salata sosları, dondurma, pasta dolguları vb.) yağ ikamesi olarak kullanılabilir. Moleküler ağırlığı ve prebiyotik aktivitesi nedeniyle, kullanımı ayrıca kolon proksimal ve distal kısımlarında faydalı etkiler sağlayabilir (Hamdi & ark., 2023). İnsanlarda inülin tipi fruktanların tüketimi, bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesi, kolesterolemi ve trigliseridemide azalma, yaygın enfeksiyonlara karşı direnç, gelişmiş Ca/Mg emilimi, kolonik mikrofloranın dengesi ve iştahın düzenlenmesi dahil olmak üzere büyük sağlık yararları sağlar (Roberfroid, 2004).

Badem (*Prunus amygdalus* L.), E vitamini, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), arginin ve magnezyum gibi iyi bir besin kaynağıdır (Bolling, McKay & Blumberg, 2010). Badem ayrıca önemli miktarda potansiyel prebiyotik sindirilemeyen karbonhidrat içerir (Moure & ark., 2007). Bununla birlikte, aglikonlarında kateşinler, flavonoller ve flavononlar dahil olmak üzere bir dizi flavonoid ve badem kabuğunda glikozit formları tespit edilmiştir (Hyson, Schneeman & Davis, 2002; Spiller & ark., 1992). Bir çalışmanın sonuçları, badem tohumlarından elde edilen besinlerin ve fitokimyasalların biyoerişilebilirliğinin, bağırsakta kalma süresinin artmasıyla arttığını ve badem hücre duvarları tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Bu in vitro ve ileostomi sindirilebilirlik çalışmalarının sonuçları, duodenal sindirimden sonra badem dokusunda yüksek miktarda lipid ve protein kaldığını ve bu nedenle bağırsak mikrobiyotası tarafından kolonda fermentasyon için uygun olduğunu göstermiştir (Mandalari & ark., 2008). *Prunus dulcis*'in prebiyotik, antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuar, antikanser, müshil, hepatoprotektif, kardiyometabolik koruma, nootropik, anksiyolitik, sedatif, hipnotik ve sinir iyileştirici etkiler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir (Chen, Lapsley & Blumberg, 2006).

Musaceae familyasına ait olan muz, tropikal ve subtropikal ülkelerde oldukça yaygın bir bitkidir. Yaklaşık %75 su ve %25 karbonhidrat ile eser miktarda protein ve yağ içerir. Ayrıca yüksek düzeyde potasyum, magnezyum, fosfor, demir ve kalsiyum içerir ve sağlık için önemli olan vitaminlerin (provitamin A, B ve C) kaynağı olarak bilinir (Mohapatra, Mishra & Sutar, 2010; Jenie & Saputra, 2013). Muz, prebiyotik özellikleri arasında karbonhidratlarının yaklaşık %60-80'ini sindirilemeyen karbonhidratlar (dirençli nişasta, selüloz, hemiselülozlar ve lignin) olarak içerir ve prebiyotik özellikler içerir (Sarawong & ark., 2014; Cordoba & ark., 2018). Muzda bulunan en yaygın fenoller kateşin, epikateşin, antosiyaninler, tanenler ve gallik asittir (Sidhu & Zafar, 2018). Fenolik bileşikler, muzda birincil antioksidan olarak kabul edildiğinden, serbest radikal süpürücü olarak görev yapar (Rungratanawanich, Memo & Uberti, 2018). Muzda bulunan daha güçlü antioksidanlar olan lutein ve insan sağlığına çok faydalı olan likopen sırasıyla erkeklerde prostat kanseri riskini önleme ve antiaging ajandır (Davey & ark., 2009). Özellikle muzda yaygın olarak bulunan doğal olarak oluşan anti-anjiyojenik ajanların daha fazla tüketilmesi, tümör büyümesini ve metastazını engellemek için hayırlı bir terapötik yaklaşım gösterir (Dahham & ark., 2015; Villaverde & ark., 2013).

GELENEKSEL BİTKİSEL FERMENTE GIDALAR

Fermantasyon, ham veya düşük dereceli substratlardan yüksek değerli ürün veren mikroorganizma odaklı bir süreçtir. Daha spesifik olarak fermantasyon, istenmeyen substratları mikrobiyal enzimlerin etkisi altında parçalar veya uyumlu bileşenlere dönüştürür, böylece biyoaktif bileşiklerin üretimi ve zenginleştirilmesi yoluyla substrat özelliklerini geliştirir. Ek olarak, fermantasyon gıdaların besin değerlerini geliştirir ve ayrıca onları daha kolay katabolize edilebilir formlara ayırır (Parvez & ark., 2006). Fermantasyon, izoflavonlar, saponinler, fitosteroller ve fenoller gibi yararlı sağlığı geliştirici ve hastalıkları önleyici etkiler sergileyen doğal olarak oluşan moleküllerin modifikasyonu yoluyla bitkisel ilaçların farmakolojik özelliklerini geliştirir (Hussain & ark., 2016). Fermente gıdalar harika diyet takviyeleridir. Kanser önleyici, diyabet önleyici ve obezite önleyici özelliklerin yanı sıra otizm spektrum bozukluğuyla bağlantılı davranış sorunlarını hafifletmeye yardımcı olur. Fermantasyon ayrıca fenoller ve flavonoid antioksidanların antioksidan aktivitesini ve tirozinaz inhibitör aktivitesini artırır (Lang & ark., 2021).

'Turşu' terimi, tuz ve baharat karışımında, uzun bir raf ömrüne sahip, genellikle dahil olan varlıkların iyileştirilmiş faydalı özellikleri ile işlenmiş meyve ve sebzelerle ilişkilendirilebilir. Asitleme, gıda maddelerinin tuzlu su, sirke veya diğer asitler kullanılarak düşük pH koşullarında muhafaza edilmesini içerir (Chakraborty & Roy, 2018). Asitlemenin temel amacı, gıda maddelerinin doğal mikroflora tarafından bozulmasını ve kontaminasyonunu geciktirmektir. Fermantasyonla ilişkili başlıca mikrobiyal topluluk, laktik asit bakterilerinin (LAB), bazı laktik olmayan bakteri cinslerinin ve bazı miselyal mantarların üyelerini içerir (Tamang, 2009). Fermente turşuların hazırlanma adımlarında sıklıkla yer alan laktik asit bakterilerinin (LAB), serum kolesterol seviyesini kontrol ettiği ve ayrıca bağışıklık sistemini güçlendirerek tümörleri önlediği bilinmektedir (Kumari, Angmo & Bhalla, 2016). LAB ayrıca antiviral, antimaya, antimitojenik ve antiplatelet agregasyon özellikleri sergiler (Kazempoor & ark., 2012). Renkli meyve ve sebzeler kullanılarak hazırlanan turşular, vücutta farklı biyolojik stresler ve hastalıklar tarafından üretilen zararlı serbest radikalleri temizlemede etkili olan antosiyaninler, flavonoidler, karotenoidler vb. pigmentler içerir (Swain & ark., 2014). Önemli miktarda turşu alımı, plazmadaki elektroliti değiştirerek sporcuların egzersize bağlı kas kramplarını hafifletebilir (Miller, Mack & Knight, 2009).

Arpa, yulaf, mısır, darı, buğday veya pirincin fermente edilmesi ile yapılan bir içecektir. Karbonhidrat ve vitamin içeriği yüksektir. Boza'nın %0,5-1,6 protein içeriği, %12,3 karbonhidrat içeriği ve %75-85 nem içeriği mevcuttur. Boza kan basıncını dengeler, süt üretimini artırır ve sindirimi kolaylaştırır. A, C, E vitaminleri ve B'nin dört farklı formunu içerir. Ayrıca içerdiği tahıllar gibi arpa, yulaf, darı ve diğerleri, KVH ve felç riskini azaltır (Yarış, 2022).

Tarhana, buğday unu, yoğurt, maya ve çeşitli sebzeler (domates, soğan, yeşil biber vb), tuz ve baharat (nane, kırmızı biber) ile bir ila yedi gün arasında fermente edilir (Daglioglu, 2000). Yoğurt karışımına karışsa da tarhana bitkisel fermente bir tahıldır (Bilgili & ark., 2006). Tarhananın bileşimi aşağıdaki aralıklar arasında dalgalanmaktadır: %6,4 – %13,9 nem, %12,0 – 29,9 protein, %41,8 – 77,5 karbonhidrat, %1,6 – 18,2 yağ, %0,1 – 3,1 lif, 0,56–%10,4 tuz ve %1,4 – 14,2 kül. Tarhana, sodyum, kalsiyum, potasyum, demir, çinko, magnezyum ve bakır içerir (Kabak & Dobson, 2011).

Şalgam suyu siyah havuç fermente edilerek yapılır. Şalgam, bulgur unu, ekşi maya, tuz ve laktik asitli tatlı sudan oluşur. Bulunan antosiyaninler siyah havuçta şalgam suyuna morumsu kırmızı rengini verir (Kabak & Dobson, 2011). Şalgam suyunun ana maddesi olan havuç, yüksek oranda vitaminler (A-D-B-E-C-K) ve mineraller (potasyum, kalsiyum, demir, fosfor ve sodyum) içerir. Ayrıca havuç, başta beta-karoten olmak üzere yüksek miktarda karotenoid

içerir. Beta karoten, askorbik asit (C vitamini) ve indoller, flavonlar ve izotiyosiyanatlar şalgamda bol miktarda bulunur. Bu maddeler gıdayla ilgili hastalıklardan ve iskorbüt gibi durumlardan kaçınmaya yardımcı olur (Krinsky & Johnson, 2005). Karotenoidler ve diğer antioksidanlar serbest radikal aktiviteye karşı koyar. Araştırmalar, yüksek A vitamini diyetlerini daha düşük kanser riskiyle ilişkilendirmiştir ve araştırmalar ayrıca indoller gibi bileşiklerin kanserojenlerin etkilerine karşı koyabilir. Askorbik asitin, bazı malignitelerin büyümesine karşı koruduğu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı iddia edilmiştir. Şalgam soğanının kanserle mücadelede yüksek olduğunu belirtmektedir (Yarış, 2022).

HAYVANSAL KAYNAKLI FONKSİYONEL BESİNLER

Omega-3 yağ asitleri

Balık ve balık yağı, yağlı balıklarda ve alglerde bulunan, özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) olmak üzere zengin omega-3 yağ asitleri kaynaklarıdır. Alfa-linolenik asit (ALA), tohumlarda ve yağlarda, yeşil yapraklı sebzelerde ve kabuklu yemişlerde ve fasulyelerde (ceviz ve soya fasulyesi gibi) bulunan bir omega-3 yağ asididir (Covington, 2004). Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) takviyesinin, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı gibi farklı kronik dejeneratif hastalıklara, depresyon ve kansere karşı çok sayıda sağlık yararı sağladığını göstermiştir. Omega-3 PUFA'lar, bağırsak ortamı üzerinde önemli etkiler gösterir; anksiyete ve depresyon gibi ruh hali ve bilişsel işlevler üzerine ve bağırsak mikrobiyota bileşiminin modüle edilmesini sağlar. Yapılan araştırmalara göre omega-3 yağ asitleri prebiyotik olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, omega-3 açısından zengin bir diyetin tüketiminin sağlık için yararlı olduğu düşünülmüştür, ancak insanlarda omega-3 PUFA'larla ilişkili bağırsak mikrobiyota değişiklikleri tam olarak anlaşılamamıştır (Costantini & ark., 2017). Omega-3 yağ asitlerinin, bilinen koroner kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak aritmilerin neden olduğu ani ölüm riskini ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Omega-3 yağ asitleri ayrıca hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisinde de kullanılır. Omega-3 yağ asitleri ile önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. Amerikan Kalp Derneği, koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan kişiler için haftada iki porsiyon balık ve bilinen koroner kalp hastalığı olanlar için günde en az bir porsiyon balık tüketimini önermektedir. Kardiyak koruma için günde yaklaşık 1 g EPA artı DHA önerilir (Jain, Aggarwal & Zhang, 2015).

Kırmızı et, omega-3 yağ asitleri, proteinler, B12 vitamini ve yüksek düzeyde demir için iyi bir kaynaktır (Bender, 1992). Sığır ve kuzuların kas içi yağının yaklaşık %50'si doymamış yağ asitlerinden oluşur; tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), öncelikle oleik asit ve PUFA, ağırlıklı olarak temel n -6 ve n -3 PUFA linoleik asit ve alfa-linolenik asit (Scollan & ark., 2006). Orta düzeyde yağsız kırmızı et tüketiminin toplam kolesterolü, LDL kolesterolü ve TG'yi düşürdüğü veya oksidatif etkisi olmadığı bulunmuştur (Beauchesne-Rondeau & ark., 2003; Li & ark., 1999). Kırmızı etin yağsız dokusu ALA ve uzun zincirli n -3 PUFA, eikosapentaenoik asit (EPA), dokosapentaenoik asit (DPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) içerir (Ascherio & ark., 1996). CLA, hayvan çalışmalarında gözlemlenen anti-kanserojenik ve anti-aterojenik özellikleri nedeniyle artan ilgi görmektedir (Lock & ark., 2004; Lock & ark., 2005; Hargrave-Barnes, Azain & Miner, 2008). Aynı zamanda insanlarda bağışıklık fonksiyonunu olumlu bir şekilde modüle ettiği bulunmuştur (Tricon & ark., 2004). Ette bulunan hem demiri, bitki kaynaklarında bulunan hem olmayan demirden biyolojik olarak daha fazla elde edilebilir (Cosgrove, Flynn & Kiely, 2005; Gibson & Ashwell, 2003). Kırmızı et, gerçekten de diyetdeki B12'nin ana besin kaynağıdır ve 100 g'lık bir porsiyonda günlük ihtiyacın üçte ikisinden fazlasını sağlar (Cosgrove, Flynn & Kiely, 2003). Sığır ve kuzu, çinko katkısı bakımından 4.1 mg ve 3.3 mg/100 g doku içerir ve sonuç olarak zengin kaynaklar olarak sınıflandırılmıştır (Chan, 1996; Hawkes & Organization, 2004). Kırmızı etin, değerli miktarlarda protein, hem

demir, çinko, B vitaminleri, selenyum ve retinol sağlayan, diğer diyet kaynaklarında bulunandan daha fazla biyoyararlanımı olan, besin açısından zengin bir gıda olduğu açıktır (Cosgrove, Flynn, and Kiely, 2005; Davey & ark., 2003).

Probiyotik besinler

Probiyotiklerin tanımı, "Yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanır (Ganguly & ark., 2011). En sık kullanılan 31 suştan bazıları şunlardır: *Lactobacillus* (13 tür) ve *Bifidobacterium* (8 tür) en yaygın olanlar arasındadır ve geri kalanı *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconstoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Saccharomyces* türleridir (Murphy & ark., 2019). Probiyotikler, faydalı etkilerini ya tüm mikroorganizmalar (canlı ya da ölü) ya da bakteri hücre duvarı yapıları (metabolitler, organik asitler veya kısa zincirli yağ asitleri) ve diğer daha az çözünür faktörler ile meydana getirirler. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bozulmuş bağırsak mikrobiyal kolonizasyonunu ve normalleşmesini içerir. Barsak patojenlerinin ve bakteriyosin üretiminin rekabetçi flora tarafından dışlanması, bir dizi kanserojen, diğer toksik maddelerin metabolizasyonu ile ilgili enzimatik aktivitelerin modülasyonu, periferik dokularda enerji homeostazının korunmasında ve işlevselliğin düzenlenmesinde rol oynayan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) uçucu yağ asitlerinin üretimi probiyotiklerin etki mekanizmalarındandır (Plaza-Diaz & ark., 2019). Ek olarak, probiyotikler bağırsak hücre adezyonunu ve müsin üretimini artırır. Bağırsakla ilişkili lenfoid doku ve bağışıklık sisteminin aktivitesini modüle eder. Benzer şekilde, probiyotik metabolitler beyin-bağırsak eksenini ile etkileşime girebilir ve davranışta rol oynayabilir. İnsan sütünde doğal olarak bulunan laktozdan türetilen galaktooligosakkaritler (GOS) sindirilmeyen oligosakkaritler, bifidobakterilerin büyümesini uyarabilir (Shoaf & ark., 2006). Ayrıca GOS, gastrointestinal epitel hücrelerinin yüzeyindeki patojen bağlanma bölgelerini yapısal olarak taklit ederek enterik patojen adezyonunu ve enfeksiyonu önleyebilir.

Fonksiyonel gıdaya dayalı bir diyet, yoğurt, fermente süt ve peynir gibi süt ürünlerinin, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactocaseibacillus casei*, *Bifidobacterium*'un potansiyel probiyotik suşları ve prebiyotikler veya simbiyotikler (yani, her ikisinin bir karışımı: probiyotikler ve prebiyotikler), oksidatif stresi azaltarak, proinflatuar belirteçleri inhibe ederek ve bağırsak disbiyozunu azaltarak tip 2 diabetes mellitus semptomlarını iyileştirdiği bulunmuştur (Zepeda-Hernández & ark., 2021). Diğer yandan süt önemli bir protein, kalsiyum ve B grubu vitaminleri (tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini ve folat) kaynağıdır. Ayrıca A vitamini, C vitamini, magnezyum ve çinko sağlar. Karbonhidratlar, genellikle düşük kanserojen olduğu düşünülen laktoz formunda bulunur. Ayrıca tam yağlı sütteki yağın yaklaşık 1/3'ü tekli doymamış olup, az miktarda esansiyel yağ asitleri sağlanır. Süt, süt yağının küçük bir bileşeni olmasına rağmen, diyetdeki ana konjuge linoleik asit (CLA) kaynaklarından biridir (Davoodi, Esmaeili & Mortazavian, 2013). Pal ve Ellis, fazla kilolu ve obez katılımcılarda, 12 hafta boyunca günde 54 g peynir altı suyu proteini alımının, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında önemli bir düşüşe neden olduğunu gösterdi (Pal & Ellis, 2010). Peynir, LDL kolesterolü artırmada en zayıf etkiye sahiptir, ancak tam yağlı süt, tereyağa benzer şekilde LDL kolesterol konsantrasyonlarını artırmıştır (Biong & ark., 2004). 20 obez hastaya 28 gün boyunca yağsız süt verildi ve önemli ölçüde daha düşük oksidatif stres kaydedilmiştir (Zemel, 2009; Zemel & ark., 2010). Kolesistokininin ve bazı dallı amino asitler tarafından gastrik sekresyonun inhibisyonu, lösin bolluğu, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve glikoza bağımlı insülinotropik sekresyonunda artış polipeptit (GIP), ghrelin sekresyonunun eşzamanlı baskılanması ve a-laktoalbumin'in güçlü doyma etkileri sinerjistik olarak kilo kontrolüne katkıda bulunur (Visioli & Strata, 2014). Glikoz ve fruktozun aksine laktoz alımı diyabet insidansı ile ilişkili görünmüyor (Ahmadi-Abhari & ark., 2014; Jaffiol, 2008). Süt ve süt ürünlerinin KVH

zerindeki etkisine (yararlı veya zararlı) ilişkin mevcut kanıtlar karışıktır ve kesin sonuçlara varılamaz. Kazein ve diğ r süt proteinlerinin kanseri teşvik edici etkisi göz ardı edilemese de, bu etkinin lehinde veya aleyhinde olan kanıtlar, kesin sonuçlara varmak için hala çok sınırlıdır (Visioli & Strata, 2014).

KAYNAKLAR

- Abdo, E., El-Sohaimy, S., Shaltout, O., Abdalla, A., & Zeitoun, A. (2020). Nutritional evaluation of beetroots (*Beta vulgaris* L.) and its potential application in a functional beverage. *Plants*, 9(12), 1752.
- Ackar, D., Valek Lendić, K., Valek, M., Šubarić, D., Miličević, B., Babić, J., & Nedić, I. (2013). Cocoa polyphenols: can we consider cocoa and chocolate as potential functional food? *Journal of chemistry*, 2013.
- Ahmadi-Abhari, S., Luben, R. N., Powell, N., Bhaniani, A., Chowdhury, R., Wareham, N. J., Forouhi, N. G., & Khaw, K.-T. (2014). Dietary intake of carbohydrates and risk of type 2 diabetes: the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. *British Journal of Nutrition*, 111(2), 342-352.
- Akçay, B., & Yılmaz, H. Ö. (2019). Bazı fonksiyonel besinlerin sağlık üzerindeki koruyucu etkileri. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 9-19.
- Akdeniz, B. (2016). Evaluation of different coating materials for encapsulation of phenolic compounds extracted from onion (*Allium cepa*) skin [Middle East Technical University].
- Amarowicz, R., & Pegg, R. B. (2008). Legumes as a source of natural antioxidants. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 110(10), 865-878.
- Andelkovic, M., Radovanovic, B., Andelkovic, A. M., & Radovanovic, V. (2015). Phenolic Compounds and Bioactivity of Healthy and Infected Grapevine Leaf Extracts from Red Varieties Merlot and Vranac (*Vitis vinifera* L.). *Plant Foods Hum Nutr*, 70(3), 317-323. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0496-3>
- Andújar, I., Recio, M. C., Giner, R. M., & Ríos, J. (2012). Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012.
- Aoki, T., Akashi, T., & Ayabe, S.-i. (2000). Flavonoids of leguminous plants: structure, biological activity, and biosynthesis. *Journal of Plant Research*, 113(4), 475.
- Arnault, I., & Auger, J. (2006). Seleno-compounds in garlic and onion. *Journal of Chromatography A*, 1112(1-2), 23-30.
- Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E. L., Spiegelman, D., Meir, S., & Willett, W. C. (1996). Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*, 313(7049), 84-90.
- Babazadeh, A., Taghvimi, A., Hamishehkar, H., & Tabibiazar, M. (2017). Development of new ultrasonic-solvent assisted method for determination of trans-resveratrol from red grapes: Optimization, characterization, and antioxidant activity (ORAC assay). *Food bioscience*, 20, 36-42.
- Beauchesne-Rondeau, É., Gascon, A., Bergeron, J., & Jacques, H. (2003). Plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic men fed a lipid-lowering diet containing lean beef, lean fish, or poultry. *The American journal of clinical nutrition*, 77(3), 587-593.
- Benbouguerra, N., Hornedo-Ortega, R., Garcia, F., El Khawand, T., Saucier, C., & Richard, T. (2021). Stilbenes in grape berries and wine and their potential role as anti-obesity agents: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 362-381.
- Bender, A. (1992). Meat and meat products in human nutrition in developing countries.

- Bergmann, H., Rogoll, D., Scheppach, W., Melcher, R., & Richling, E. (2009). The Ussing type chamber model to study the intestinal transport and modulation of specific tight-junction genes using a colonic cell line. *Molecular nutrition & food research*, 53(10), 1211-1225.
- Bernaert, N., De Paepe, D., Bouten, C., De Clercq, H., Stewart, D., Van Bockstaele, E., De Loose, M., & Van Droogenbroeck, B. (2012). Antioxidant capacity, total phenolic and ascorbate content as a function of the genetic diversity of leek (*Allium ampeloprasum* var. *porrum*). *Food chemistry*, 134(2), 669-677.
- Bilgicli, N., Elgun, A., Herken, E. N., Turker, S., Ertas, N., & Ibanoglu, S. (2006). Effect of wheat germ/bran addition on the chemical, nutritional and sensory quality of tarhana, a fermented wheat flour-yoghurt product [Article]. *Journal of food engineering*, 2006 v.77 no.3(no. 3), pp. 680-686. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2005.07.030>
- Biong, A. S., Müller, H., Seljeflot, I., Veierød, M. B., & Pedersen, J. I. (2004). A comparison of the effects of cheese and butter on serum lipids, haemostatic variables and homocysteine. *British Journal of Nutrition*, 92(5), 791-797.
- Brauchla, M., Dekker, M. J., & Rehm, C. D. (2021). Trends in vitamin C consumption in the United States: 1999–2018. *Nutrients*, 13(2), 420.
- Burak, M., & Imen, Y. (1999). Flavonoids and their antioxidant properties. *Turkiye Klin Tip Bil Derg*, 19(1), 296-304.
- Candela, M., Guidotti, M., Fabbri, A., Brigidi, P., Franceschi, C., & Fiorentini, C. (2011). Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Critical reviews in microbiology*, 37(1), 1-14.
- Caseiro, M., Ascenso, A., Costa, A., Creagh-Flynn, J., Johnson, M., & Simões, S. (2020). Lycopene in human health. *Lwt*, 127, 109323.
- Cederroth, C. R., Zimmermann, C., & Nef, S. (2012). Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Molecular and cellular endocrinology*, 355(2), 192-200.
- Cha, M. H., Lee, J., & Song, M. J. (2010). Dieticians' intentions to recommend functional foods: The mediating role of consumption frequency of functional foods. *Nutr Res Pract*, 4(1), 75-81. <https://doi.org/10.4162/nrp.2010.4.1.75>
- Chadorshabi, S., Hallaj-Nezhadi, S., & Ghasempour, Z. (2022). Red onion skin active ingredients, extraction and biological properties for functional food applications. *Food Chem*, 386, 132737. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132737>
- Chakraborty, R., & Roy, S. (2018). Exploration of the diversity and associated health benefits of traditional pickles from the Himalayan and adjacent hilly regions of Indian subcontinent. *Journal of Food Science and Technology*, 55(5), 1599-1613.
- Chan, W. (1996). Meat products and dishes: Sixth supplement to the fifth edition of McCance and Widdowson's The composition of foods. Royal Society of Chemistry.
- Chaturvedi, S., & Chakraborty, S. (2022). Evaluation of prebiotic properties of legume-based synbiotic beverages. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(7), e16685.
- Chen, C. Y., Lapsley, K., & Blumberg, J. (2006). A nutrition and health perspective on almonds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86(14), 2245-2250.
- Chou, Y.-C., Ho, C.-T., & Pan, M.-H. (2018). Stilbenes: chemistry and molecular mechanisms of anti-obesity. *Current Pharmacology Reports*, 4, 202-209.

- Clarke, D. B. (2010). Glucosinolates, structures and analysis in food. *Analytical methods*, 2(4), 310-325.
- Clifford, M. N. (1999). Chlorogenic acids and other cinnamates—nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79(3), 362-372.
- Codoñer-Franch, P., & Valls-Bellés, V. (2010). Citrus as functional foods. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 8(4).
- Collins, S., & Reid, G. (2016). Distant site effects of ingested prebiotics. *Nutrients*, 8(9), 523.
- Cordoba, L. d. P., da Silva, R. G., Gomes, D. d. S., Schnitzler, E., & Waszczynskyj, N. (2018). Brazilian green banana: A thermal, structural and rheological investigation of resistant starch from different cultivars. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 134, 2065-2073.
- Cosgrove, M., Flynn, A., & Kiely, M. (2005). Consumption of red meat, white meat and processed meat in Irish adults in relation to dietary quality. *British Journal of Nutrition*, 93(6), 933-942.
- Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B., & Merendino, N. (2017). Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
- Coşkun, T. (2005). Fonksiyonel besinlerin sağlığımız üzerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48(1), 61-84.
- Covington, M. (2004). Omega-3 fatty acids. *American family physician*, 70(1), 133-140.
- Crowe, K. M., Francis, C., Academy of, N., & Dietetics. (2013). Position of the academy of nutrition and dietetics: functional foods. *J Acad Nutr Diet*, 113(8), 1096-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.06.002>
- Daglioglu, O. (2000). Tarhana as a traditional Turkish fermented cereal food. Its recipe, production and composition. *Nahrung*, 44(2), 85-88. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3803\(20000301\)44:2<85::AID-FOOD85>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3803(20000301)44:2<85::AID-FOOD85>3.0.CO;2-H)
- Dahham, S. S., Mohamad, T., Tabana, Y. M., & Majid, A. (2015). Antioxidant activities and anticancer screening of extracts from banana fruit (*Musa sapientum*). *Academic Journal of Cancer Research*, 8(2), 28-34.
- Das, S., Tyagi, A. K., & Kaur, H. (2000). Cancer modulation by glucosinolates: A review. *Current science*, 1665-1671.
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92.
- Davey, G. K., Spencer, E. A., Appleby, P. N., Allen, N. E., Knox, K. H., & Key, T. J. (2003). EPIC—Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public health nutrition*, 6(3), 259-268.
- Davey, M. W., Saeys, W., Hof, E., Ramon, H., Swennen, R. L., & Keulemans, J. (2009). Application of visible and near-infrared reflectance spectroscopy (Vis/NIRS) to determine carotenoid contents in banana (*Musa spp.*) fruit pulp. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(5), 1742-1751.
- Davoodi, H., Esmaeili, S., & Mortazavian, A. (2013). Effects of milk and milk products consumption on cancer: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 12(3), 249-264.

Desmawati, D., & Sulastri, D. (2019). Phytoestrogens and their health effect. Open access Macedonian journal of medical sciences, 7(3), 495.

Di Mascio, P., Kaiser, S., & Sies, H. (1989). Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Archives of biochemistry and biophysics, 274(2), 532-538.

Diretto, G., Rubio-Moraga, A., Argandona, J., Castillo, P., Gomez-Gomez, L., & Ahrazem, O. (2017). Tissue-Specific Accumulation of Sulfur Compounds and Saponins in Different Parts of Garlic Cloves from Purple and White Ecotypes. Molecules, 22(8). <https://doi.org/10.3390/molecules22081359>

Dixon, R. A., & Ferreira, D. (2002). Genistein. Phytochemistry, 60(3), 205-211.

Economos, C., & Clay, W. D. (1999). Nutritional and health benefits of citrus fruits. Food, Nutrition and Agriculture (FAO) Alimentation, Nutrition et Agriculture (FAO) Alimentacion, Nutricion y Agricultura (FAO).

Esatbeyoglu, T., Wagner, A. E., Motafakkerazad, R., Nakajima, Y., Matsugo, S., & Rimbach, G. (2014). Free radical scavenging and antioxidant activity of betanin: Electron spin resonance spectroscopy studies and studies in cultured cells. Food and Chemical Toxicology, 73, 119-126.

Farr, D. (1997). Functional foods. Cancer Letters, 114(1-2), 59-63.

Ferlemi, A. V., & Lamari, F. N. (2016). Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value. Antioxidants (Basel), 5(2). <https://doi.org/10.3390/antiox5020017>

Fernández-Quintela, A., Milton-Laskibar, I., González, M., & Portillo, M. P. (2017). Antiobesity effects of resveratrol: which tissues are involved? Annals of the new York Academy of Sciences, 1403(1), 118-131.

Frølich, W., Åman, P., & Tetens, I. (2013). Whole grain foods and health—a Scandinavian perspective. Food & nutrition research, 57(1), 18503.

Gandhi, G. R., Jothi, G., Antony, P. J., Balakrishna, K., Paulraj, M. G., Ignacimuthu, S., Stalin, A., & Al-Dhabi, N. A. (2014). Gallic acid attenuates high-fat diet fed-streptozotocin-induced insulin resistance via partial agonism of PPAR γ in experimental type 2 diabetic rats and enhances glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway. European journal of pharmacology, 745, 201-216.

Ganguly, N., Bhattacharya, S., Sesikeran, B., Nair, G., Ramakrishna, B., Sachdev, H., Batish, V., Kanagasabapathy, A., Muthuswamy, V., & Kathuria, S. (2011). ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. Indian Journal of Medical Research, 134(1), 22-25.

Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A., & Roberfroid, M. B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutrition research reviews, 17(2), 259-275.

Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. The Journal of nutrition, 125(6), 1401-1412.

Gibson, S., & Ashwell, M. (2003). The association between red and processed meat consumption and iron intakes and status among British adults. Public health nutrition, 6(4), 341-350.

Gowd, V., Bao, T., Wang, L., Huang, Y., Chen, S., Zheng, X., Cui, S., & Chen, W. (2018). Antioxidant and antidiabetic activity of blackberry after gastrointestinal digestion and human gut microbiota fermentation. *Food chemistry*, 269, 618-627.

Gök, S. B. (2021). Effect of Uv-C Treatment on Microbial Population and Bioactive Compounds of Orange Juice Using Modified Reactor Based on Dean Vortex Flow. *Gıda*, 46(3), 634-646.

Grüber, C., Van Stuijvenberg, M., Mosca, F., Moro, G., Chirico, G., Braegger, C. P., Riedler, J., Boehm, G., Wahn, U., & Group, M. W. (2010). Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *Journal of allergy and clinical immunology*, 126(4), 791-797.

Gu, Y., Yu, S., & Lambert, J. D. (2014). Dietary cocoa ameliorates obesity-related inflammation in high fat-fed mice. *European journal of nutrition*, 53, 149-158.

Guerrero, R. F., Valls-Fonayet, J., Richard, T., & Cantos-Villar, E. (2020). A rapid quantification of stilbene content in wine by ultra-high pressure liquid chromatography–Mass spectrometry. *Food Control*, 108, 106821.

Guo, Y. (2014). Experimental study on the optimization of extraction process of garlic oil and its antibacterial effects. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(2), 411-414.

Hamdi, A., Viera-Alcaide, I., Guillén-Bejarano, R., Rodríguez-Arcos, R., Muñoz, M. J., Monje Moreno, J. M., & Jiménez-Araujo, A. (2023). Asparagus Fructans as Emerging Prebiotics. *Foods*, 12(1), 81.

Hang, X. (2005). Isolation and identification of garlic polysaccharide. *Food Sci*, 26, 48-51.

Hargrave-Barnes, K. M., Azain, M. J., & Miner, J. L. (2008). Conjugated Linoleic Acid-induced Fat Loss Dependence on $\Delta 6$ -desaturase or Cyclooxygenase. *Obesity*, 16(10), 2245-2252.

Hasan, M. M., Cha, M., Bajpai, V. K., & Baek, K.-H. (2013). Production of a major stilbene phytoalexin, resveratrol in peanut (*Arachis hypogaea*) and peanut products: a mini review. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 12, 209-221.

Hasler, C. M., & Brown, A. C. (2009). Position of the American Dietetic Association: functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(4), 735-746.

Hawkes, C., & Organization, W. H. (2004). Nutrition labels and health claims: the global regulatory environment. World Health Organization.

Hughes, J., Pearson, E., & Grafenauer, S. (2022). Legumes-A Comprehensive Exploration of Global Food-Based Dietary Guidelines and Consumption. *Nutrients*, 14(15). <https://doi.org/10.3390/nu14153080>

Hussain, A., Bose, S., Wang, J.-H., Yadav, M. K., Mahajan, G. B., & Kim, H. (2016). Fermentation, a feasible strategy for enhancing bioactivity of herbal medicines. *Food Research International*, 81, 1-16.

Hyson, D. A., Schneeman, B. O., & Davis, P. A. (2002). Almonds and almond oil have similar effects on plasma lipids and LDL oxidation in healthy men and women. *The Journal of nutrition*, 132(4), 703-707.

Iwashina, T. (2013). Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales. *Bull Natl Mus Nat Sci*, 39, 25-51.

Jaffiol, C. (2008). Milk and dairy products in the prevention and therapy of obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*, 192(4), 749-758.

Jain, A. P., Aggarwal, K. K., & Zhang, P. Y. (2015). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(3), 441-445. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25720716>

Jakszyn, P., Agudo, A., Ibáñez, R., García-Closas, R., Pera, G., Amiano, P., & González, C. A. (2004). Development of a food database of nitrosamines, heterocyclic amines, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *The Journal of nutrition*, 134(8), 2011-2014.

Jefferson, W. N., & Williams, C. J. (2011). Circulating levels of genistein in the neonate, apart from dose and route, predict future adverse female reproductive outcomes. *Reproductive toxicology*, 31(3), 272-279.

Jenie, B. S. L. S., & Saputra, M. Y. (2013). Sensory evaluation and survival of probiotics in modified banana flour yoghurt during storage [Evaluasi sensori dan sintasan probiotik dalam yoghurt Tepung pisang modifikasi selama penyimpanan]. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 24(1), 40-40.

Kabak, B., & Dobson, A. D. (2011). An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 51(3), 248-260. <https://doi.org/10.1080/10408390903569640>

Kala, C., Ali, S. S., Ahmad, N., Gilani, S. J., & Khan, N. A. (2018). Isothiocyanates: a review. *Res J Pharmacogn*, 5(2), 71-89.

Kamal, R. M., Abdull Razis, A. F., Mohd Sukri, N. S., Perimal, E. K., Ahmad, H., Patrick, R., Djedaini-Pilard, F., Mazzon, E., & Rigaud, S. (2022). Beneficial Health Effects of Glucosinolates-Derived Isothiocyanates on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030624>

Kazemipoor, M., Radzi, C. W. J. W. M., Begum, K., & Yaze, I. (2012). Screening of antibacterial activity of lactic acid bacteria isolated from fermented vegetables against food borne pathogens. *arXiv preprint arXiv:1206.6366*.

Klaassen, E. B., de Groot, R. H., Evers, E. A., Snel, J., Veerman, E. C., Ligtenberg, A. J., Jolles, J., & Veltman, D. J. (2013). The effect of caffeine on working memory load-related brain activation in middle-aged males. *Neuropharmacology*, 64, 160-167.

Koolaji, N., Abu-Mellal, A., Tran, V. H., Duke, R. K., & Duke, C. C. (2013). Synthesis of C-and O-prenylated tetrahydroxystilbenes and O-prenylated cinnamates and their action towards cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 415-422.

Koppelstaetter, F., Poeppel, T. D., Siedentopf, C. M., Ischebeck, A., Verius, M., Haala, I., Mottaghy, F. M., Rhomberg, P., Golaszewski, S., & Gotwald, T. (2008). Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *Neuroimage*, 39(1), 492-499.

Koss-Mikołajczyk, I., Kusznierewicz, B., Wiczowski, W., Sawicki, T., & Bartoszek, A. (2019). The comparison of betalain composition and chosen biological activities for differently pigmented prickly pear (*Opuntia ficus-indica*) and beetroot (*Beta vulgaris*) varieties. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 70(4), 442-452.

Köseoğlu Yılmaz, P., & Kolak, U. (2017). SPE-HPLC determination of chlorogenic and phenolic acids in coffee. *Journal of Chromatographic Science*, 55(7), 712-718.

- Krinsky, N. I., & Johnson, E. J. (2005). Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med*, 26(6), 459-516. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001>
- Ku, Y. G., Kang, D. H., Lee, C. K., Lee, S. Y., Ryu, C. S., Kim, D. E., Polovka, M., Namieśnik, J., & Gorinstein, S. (2018). Influence of different cultivation systems on bioactivity of asparagus. *Food chemistry*, 244, 349-358.
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370.
- Kumari, A., Angmo, K., & Bhalla, T. (2016). Traditional pickles of Himachal Pradesh.
- Lang, B., Zhao, Y., Yang, R., Liu, A., Ranjitkar, S., & Yang, L. (2021). Antioxidant and tyrosinase inhibitory activities of traditional fermented Rosa from Dali Bai communities, Northwest Yunnan, China. *Sci Rep*, 11(1), 22700. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02160-y>
- Lanzotti, V., Bonanomi, G., & Scala, F. (2013). What makes Allium species effective against pathogenic microbes? *Phytochemistry reviews*, 12, 751-772.
- Lee, S., Lee, S., Kim, M., Chun, J., Cheong, Y., & Lee, J. (2004). Analysis of trans-resveratrol in peanuts and peanut butters consumed in Korea. *Food Research International*, 37(3), 247-251.
- Lefranc-Millot, C., Guérin-Deremaux, L., Wils, D., Neut, C., Miller, L., & Saniez-Degrave, M. (2012). Impact of a resistant dextrin on intestinal ecology: how altering the digestive ecosystem with NUTRIOSE®, a soluble fibre with prebiotic properties, may be beneficial for health. *Journal of International Medical Research*, 40(1), 211-224.
- Legette, L. L., Lee, W. H., Martin, B. R., Story, J. A., Arabshahi, A., Barnes, S., & Weaver, C. M. (2011). Genistein, a phytoestrogen, improves total cholesterol, and Synergy, a prebiotic, improves calcium utilization, but there were no synergistic effects. *Menopause*, 18(8), 923-931. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182116e81>
- Li, D., Sinclair, A., Mann, N., Turner, A., Ball, M., Kelly, F., Abedin, L., & Wilson, A. (1999). The association of diet and thrombotic risk factors in healthy male vegetarians and meat-eaters. *European journal of clinical nutrition*, 53(8), 612-619.
- Liu, L., Shao, Z., Zhang, M., & Wang, Q. (2015). Regulation of carotenoid metabolism in tomato. *Mol Plant*, 8(1), 28-39. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2014.11.006>
- Liu, R. H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr*, 78(3 Suppl), 517S-520S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.517S>
- Lock, A. L., Corl, B. A., Barbano, D. M., Bauman, D. E., & Ip, C. (2004). The anticarcinogenic effect of trans-11 18: 1 is dependent on its conversion to cis-9, trans-11 CLA by $\Delta 9$ -desaturase in rats. *The Journal of nutrition*, 134(10), 2698-2704.
- Lock, A. L., Horne, C. A., Bauman, D. E., & Salter, A. M. (2005). Butter naturally enriched in conjugated linoleic acid and vaccenic acid alters tissue fatty acids and improves the plasma lipoprotein profile in cholesterol-fed hamsters. *The Journal of nutrition*, 135(8), 1934-1939.
- Lv, X., Zhao, S., Ning, Z., Zeng, H., Shu, Y., Tao, O., Xiao, C., Lu, C., & Liu, Y. (2015). Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. *Chemistry Central Journal*, 9, 1-14.

- Mandalari, G., Nueno-Palop, C., Bisignano, G., Wickham, M., & Narbad, A. (2008). Potential prebiotic properties of almond (*Amygdalus communis* L.) seeds. *Applied and environmental microbiology*, 74(14), 4264-4270.
- Margier, M., Georgé, S., Hafnaoui, N., Remond, D., Nowicki, M., Du Chaffaut, L., Amiot, M.-J., & Reboul, E. (2018). Nutritional composition and bioactive content of legumes: Characterization of pulses frequently consumed in France and effect of the cooking method. *Nutrients*, 10(11), 1668.
- Matthies, A., Clavel, T., Gütschow, M., Engst, W., Haller, D., Blaut, M., & Braune, A. (2008). Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Applied and environmental microbiology*, 74(15), 4847-4852.
- Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol*, 174(11), 1290-1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>
- Miller, K. C., Mack, G., & Knight, K. L. (2009). Electrolyte and plasma changes after ingestion of pickle juice, water, and a common carbohydrate-electrolyte solution. *Journal of athletic training*, 44(5), 454-461.
- Milner, J. A. (2001). Mechanisms by which garlic and allyl sulfur compounds suppress carcinogen bioactivation: garlic and carcinogenesis. *Nutrition and Cancer Prevention: New Insights into the Role of Phytochemicals*, 69-81.
- Mohapatra, D., Mishra, S., & Sutar, N. (2010). Banana and its by-product utilisation: an overview.
- Moreno, D. A., Carvajal, M., Lopez-Berenguer, C., & Garcia-Viguera, C. (2006). Chemical and biological characterisation of nutraceutical compounds of broccoli. *J Pharm Biomed Anal*, 41(5), 1508-1522. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.003>
- Moro, G., Arslanoglu, S., Stahl, B., Jelinek, J., Wahn, U., & Boehm, G. (2006). A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Archives of disease in childhood*, 91(10), 814-819.
- Moure, A., Pazos, M., Medina, I., Domínguez, H., & Parajó, J. C. (2007). Antioxidant activity of extracts produced by solvent extraction of almond shells acid hydrolysates. *Food chemistry*, 101(1), 193-201.
- Murphy L. Y. Wan, K. H. Ling, Hani El-Nezami & M. F. Wang (2019) Influence of functional food components on gut health, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59:12, 1927-1936, DOI: 10.1080/10408398.2018.1433629
- Nagella, P., Thiruvengadam, M., Ahmad, A., Yoon, J.-Y., & Chung, I.-M. (2014). Composition of Polyphenols and Antioxidant Activity of Garlic Bulbs Collected from Different Locations of Korea. *Asian Journal of Chemistry*, 26(3).
- Nemzer, B., Pietrzkowski, Z., Spórna, A., Stalica, P., Thresher, W., Michałowski, T., & Wybraniec, S. (2011). Betalainic and nutritional profiles of pigment-enriched red beet root (*Beta vulgaris* L.) dried extracts. *Food chemistry*, 127(1), 42-53.
- Ozcan, T., Akpınar-Bayazit, A., Yılmaz-Ersan, L., & Delikanlı, B. (2014). Phenolics in human health. *International Journal of chemical engineering and applications*, 5(5), 393.
- ÖZKAYA, Ş. Ö. (2021). Yaşam kalitesi ve fonksiyonel besinler. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 62-68.

- Pal, S., & Ellis, V. (2010). The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals. *Obesity*, 18(7), 1354-1359.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47.
- Park, K.-Y., & Rhee, S.-H. (2005). Functional foods from fermented vegetable products: kimchi (Korean fermented vegetables) and functionality. In *Asian functional foods* (pp. 341-380). CRC Press, Inc. Boca Raton, FL, USA.
- Parvez, S., Malik, K. A., Ah Kang, S., & Kim, H. Y. (2006). Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of applied microbiology*, 100(6), 1171-1185.
- Paterni, I., Granchi, C., Katzenellenbogen, J. A., & Minutolo, F. (2014). Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*, 90, 13-29.
- Pelligrino, D. A., Xu, H.-L., & Vetri, F. (2010). Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s1), S51-S62.
- Pérez-Gregorio, M., García-Falcón, M., & Simal-Gándara, J. (2011). Flavonoids changes in fresh-cut onions during storage in different packaging systems. *Food chemistry*, 124(2), 652-658.
- Pérez-Gregorio, R. M., García-Falcón, M. S., Simal-Gandara, J., Rodrigues, A. S., & Almeida, D. P. (2010). Identification and quantification of flavonoids in traditional cultivars of red and white onions at harvest. *Journal of food composition and analysis*, 23(6), 592-598.
- Perkins-Veazie, P., Davis, A., & Collins, J. K. (2012). Watermelon: from dessert to functional food. *Israel Journal of Plant Sciences*, 60(4), 395-402.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in nutrition*, 10(suppl_1), S49-S66.
- Poluzzi, E., Piccinni, C., Raschi, E., Rampa, A., Recanatini, M., & De Ponti, F. (2014). Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Current medicinal chemistry*, 21(4), 417-436.
- Pool-Zobel, B. L. (2005). Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *British Journal of Nutrition*, 93(S1), S73-S90.
- Prabu, S. L., Umamaheswari, A., & Puratchikody, A. (2019). Phytopharmacological potential of the natural gift *Moringa oleifera* Lam and its therapeutic application: An overview. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 12(11), 485.
- Przybylska, S., & Tokarczyk, G. (2022). Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/ijms23041957>
- Rafter, J., Bennett, M., Caderni, G., Clune, Y., Hughes, R., Karlsson, P. C., Klinder, A., O'Riordan, M., O'Sullivan, G. C., & Pool-Zobel, B. (2007). Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *The American journal of clinical nutrition*, 85(2), 488-496.
- Rampersaud, G. C., & Valim, M. F. (2017). 100% citrus juice: Nutritional contribution, dietary benefits, and association with anthropometric measures. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(1), 129-140.

- Rico, X., Gullón, B., Alonso, J. L., & Yáñez, R. (2020). Recovery of high value-added compounds from pineapple, melon, watermelon and pumpkin processing by-products: An overview. *Food Research International*, 132, 109086.
- Rietjens, I. M., Sotoca, A. M., Vervoort, J., & Louisse, J. (2013). Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks. *Molecular nutrition & food research*, 57(1), 100-113.
- Riviere, C., Pawlus, A. D., & Merillon, J.-M. (2012). Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Natural product reports*, 29(11), 1317-1333.
- Rizzo, G., & Baroni, L. (2018). Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients*, 10(1), 43.
- Robbins, R. J. (2003). Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(10), 2866-2887.
- Roberfroid, M. (2004). Inulin-type fructans: functional food ingredients. CRC Press.
- Robinson, J. A., Bierwirth, J. E., Greenspan, P., & Pegg, R. B. (2020). Blackberry polyphenols: Review of composition, quantity, and health impacts from in vitro and in vivo studies. *Journal of Food Bioactives*, 9.
- Rubatzky, V. E., Quiros, C. F., & Simon, P. W. (1999). Carrots and related vegetable Umbelliferae. CABI publishing.
- Rungratanawanich, W., Memo, M., & Uberti, D. (2018). Redox homeostasis and natural dietary compounds: Focusing on antioxidants of rice (*oryza sativa* L.). *Nutrients*, 10(11), 1605.
- Sales, J. M., & Resurreccion, A. V. (2014). Resveratrol in peanuts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(6), 734-770.
- Sarawong, C., Schoenlechner, R., Sekiguchi, K., Berghofer, E., & Ng, P. K. (2014). Effect of extrusion cooking on the physicochemical properties, resistant starch, phenolic content and antioxidant capacities of green banana flour. *Food chemistry*, 143, 33-39.
- Scalbert, A., & Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of nutrition*, 130(8), 2073S-2085S.
- Scollan, N., Hocquette, J.-F., Nuernberg, K., Dannenberger, D., Richardson, I., & Moloney, A. (2006). Innovations in beef production systems that enhance the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. *Meat science*, 74(1), 17-33.
- Shahidi, F., & Yeo, J. (2018). Bioactivities of phenolics by focusing on suppression of chronic diseases: A review. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1573.
- Shang, A., Cao, S.-Y., Xu, X.-Y., Gan, R.-Y., Tang, G.-Y., Corke, H., Mavumengwana, V., & Li, H.-B. (2019). Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*, 8(7), 246.
- Sharma, A., Shahzad, B., Rehman, A., Bhardwaj, R., Landi, M., & Zheng, B. (2019). Response of phenylpropanoid pathway and the role of polyphenols in plants under abiotic stress. *Molecules*, 24(13), 2452.
- Sharma, K., Mahato, N., Nile, S. H., Lee, E. T., & Lee, Y. R. (2016). Economical and environmentally-friendly approaches for usage of onion (*Allium cepa* L.) waste. *Food & function*, 7(8), 3354-3369.

- Shoaf, K., G. L. Mulvey, G. D. Armstrong, and R. W. Hutkins. 2006. Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. *Infection and Immunity* 74 (12):6920–6928.
- Shubha, K., Reetu, S. A., & Mukherjee, A. (2020). Broccoli: A potential functional food. *Food Sci Report*, 1(5), 26-28.
- Sidhu, J. S., & Zafar, T. A. (2018). Bioactive compounds in banana fruits and their health benefits. *Food Quality and Safety*, 2(4), 183-188.
- Simon, P. W., & Wolff, X. Y. (1987). Carotenes in typical and dark orange carrots. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 35(6), 1017-1022.
- Sirotkin, A. V., & Harrath, A. H. (2014). Phytoestrogens and their effects. *European journal of pharmacology*, 741, 230-236.
- Spiller, G. A., Jenkins, D. J., Cragen, L. N., Gates, J. E., Bosello, O., Berra, K., Rudd, C., Stevenson, M., & Superko, R. (1992). Effect of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *Journal of the American College of Nutrition*, 11(2), 126-130.
- Steinmetz, K. A., & Potter, J. D. (1996). Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc*, 96(10), 1027-1039. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(96\)00273-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(96)00273-8)
- Stinson, L. F., Payne, M. S., & Keelan, J. A. (2017). Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Critical reviews in microbiology*, 43(3), 352-369.
- Stivala, L. A., Savio, M., Carafoli, F., Perucca, P., Bianchi, L., Maga, G., Forti, L., Pagnoni, U. M., Albini, A., & Prosperi, E. (2001). Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *Journal of Biological Chemistry*, 276(25), 22586-22594.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(1), 263-275.
- Swain, M. R., Anandharaj, M., Ray, R. C., & Rani, R. P. (2014). Fermented fruits and vegetables of Asia: a potential source of probiotics. *Biotechnology research international*, 2014.
- Tamang, J. P. (2009). Himalayan fermented foods: microbiology, nutrition, and ethnic values. CRC press.
- Tan, M. L., & Hamid, S. B. S. (2021). Beetroot as a potential functional food for cancer chemoprevention, a narrative review. *Journal of cancer prevention*, 26(1), 1.
- Tricon, S., Burdge, G. C., Kew, S., Banerjee, T., Russell, J. J., Grimble, R. F., Williams, C. M., Calder, P. C., & Yaqoob, P. (2004). Effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1626-1633.
- Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Yadava, K., Sichelstiel, A. K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., Blanchard, C., Junt, T., Nicod, L. P., & Harris, N. L. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*, 20(2), 159-166.
- Tulio Jr, A. Z., Reese, R. N., Wyzgoski, F. J., Rinaldi, P. L., Fu, R., Scheerens, J. C., & Miller, A. R. (2008). Cyanidin 3-rutinoside and cyanidin 3-xylosylrutinoside as primary

phenolic antioxidants in black raspberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(6), 1880-1888.

Valletta, A., Iozia, L. M., & Leonelli, F. (2021). Impact of environmental factors on stilbene biosynthesis. *Plants*, 10(1), 90.

Van der Kamp, J. W., Poutanen, K., Seal, C. J., & Richardson, D. P. (2014). The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food & nutrition research*, 58(1), 22100.

Vanduchova, A., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2019). Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties. *Journal of medicinal food*, 22(2), 121-126.

Varzakas, T., Kandyliis, P., Dimitrellou, D., Salamoura, C., Zakyntinos, G., & Proestos, C. (2018). Innovative and fortified food: Probiotics, prebiotics, GMOs, and superfood. In *Preparation and processing of religious and cultural foods* (pp. 67-129). Elsevier.

Vasanthi, H. R., Mukherjee, S., & Das, D. K. (2009). Potential health benefits of broccoli-a chemico-biological overview. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 9(6), 749-759.

Vaz Patto, M. C., Amarowicz, R., Aryee, A. N., Boye, J. I., Chung, H.-J., Martin-Cabrejas, M. A., & Domoney, C. (2015). Achievements and challenges in improving the nutritional quality of food legumes. *Critical reviews in plant sciences*, 34(1-3), 105-143.

Villaverde, J. J., Oliveira, L., Vilela, C., Domingues, R. M., Freitas, N., Cordeiro, N., Freire, C. S., & Silvestre, A. J. (2013). High valuable compounds from the unripe peel of several *Musa* species cultivated in Madeira Island (Portugal). *Industrial crops and products*, 42, 507-512.

Walag, A. M. P., Ahmed, O., Jeevanandam, J., Akram, M., Ephraim-Emmanuel, B. C., Egbuna, C., Semwal, P., Iqbal, M., Hassan, S., & Uba, J. O. (2020). Health benefits of organosulfur compounds. *Functional Foods and Nutraceuticals: Bioactive Components, Formulations and Innovations*, 445-472.

Whelan, K. (2013). Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(3), 288-298.

Wilson, B., & Whelan, K. (2017). Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 64-68.

Xia, N., Förstermann, U., & Li, H. (2014). Resveratrol and endothelial nitric oxide. *Molecules*, 19(10), 16102-16121.

Xu, D. P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J. J., & Li, H. B. (2017). Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *Int J Mol Sci*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>

Yabuki, Y., Mukaida, Y., Saito, Y., Oshima, K., Takahashi, T., Muroi, E., Hashimoto, K., & Uda, Y. (2010). Characterisation of volatile sulphur-containing compounds generated in crushed leaves of Chinese chive (*Allium tuberosum* Rottler). *Food chemistry*, 120(2), 343-348.

Yamaguchi, F., Ota, Y., & Hatanaka, C. (1996). Extraction and purification of pectic polysaccharides from soybean okara and enzymatic analysis of their structures. *Carbohydrate polymers*, 30(4), 265-273.

YARIŞ, A. (2022). Turkish Traditional Fermented Plant-Products as Functional Food. *Eurasian Journal of Food Science and Technology*, 6(1), 42-51.

Zaheer, K., & Humayoun Akhtar, M. (2017). An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(6), 1280-1293. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.989958>

Zemel, M. B. (2009). Proposed role of calcium and dairy food components in weight management and metabolic health. *The Physician and sportsmedicine*, 37(2), 29-39.

Zemel, M. B., Sun, X., Sobhani, T., & Wilson, B. (2010). Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 91(1), 16-22.

Zepeda-Hernández, A.; Garcia-Amezquita, L.E.; Requena, T.; García-Cayuela, T. Probiotics, prebiotics, and synbiotics added to dairy products: Uses and applications to manage type 2 diabetes. *Food Res. Int.* 2021, 142, 110208.

Zia, S., Khan, M. R., Shabbir, M. A., & Aadil, R. M. (2021). An update on functional, nutraceutical and industrial applications of watermelon by-products: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology*, 114, 275-291.

Fonksiyonel Gıdaların Geliştirilmesinde Güncel Yaklaşımlar

Tülay ELAL MUŞ¹

Giriş

Günümüzde gıda sektörü mevcut küresel ekonomi içerisinde en önemli sektörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Gıda endüstrisi ve gıda servis hizmeti veren şirketler iş yönetimi ve pazar rekabeti konularında halen birçok zorlukla karşılaşmaktadır. Gıda üretim endüstrisinde yeni ürünlerdeki başarısızlık oranı diğer endüstri alanlarına göre daha yüksektir (Horvat & ark., 2019). Diğer taraftan, küçük ve orta ölçekli ticari işletmelerde (KOBİ) yeni gıdaların tasarlanması ve üretilmesi önem taşımaktadır. KOBİ'lerin toplam karlarının büyük bölümü stratejik olarak geliştirilmiş yeni ürünlerden kaynaklanmaktadır. Yeni gıda ürünlerinin ortaya çıkış süreci araştırma ve geliştirme çalışmalarının masraflarına bağlı olarak yüksek finansal maliyetlere ulaşmaktadır. Gıda geliştirme araştırmaları önemli olmasına karşın, gıda işletmelerinin çoğunluğu KOBİ vasfında olduğundan yenilikçi çalışmalar için gerekli mali harcarlar bu tip işletmeleri etkilerken büyük ölçekli şirketlerin araştırma geliştirme bütçelerinin yüksek olması avantaj sağlamaktadır (Lenssen, Bast & Boer, 2018).

Fonksiyonel gıdalar, gıda inovasyonu sonucu ortaya çıkan sağlık üzerine olumlu etkileri kanıtlanmış gıda ürünleridir. Fonksiyonel gıdalarla ilgili yeterli yasal düzenleme bulunmamasına karşın bilimsel kaynaklarda bu ürünlerin faydalı etkileri üzerine çok sayıda araştırma raporu mevcuttur. Ayrıca fonksiyonel gıdaların besin maddeleri alımındaki yetersizlikleri dengeleyeceği ve dünyadaki açlığın çözümünde rol oynayabileceği ifade edilmektedir (Lenssen, Bast & Boer, 2018; Guine & ark., 2020).

Çağımızda gıdaların fonksiyonel rolü, yalnızca enerji ve temel besin maddelerinin sağlanmasından, kronik hastalıkların gelişimine karşı koruma sağlayabilen besleyici olmayan biyoaktif bileşiklerin sağlanmasına doğru kaymaktadır. Bu iki özelliğe sahip bitki besin grupları (tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler, meyveler ve sebzeler vb.) fonksiyonel besinler olarak tanımlanmakta ve taze, minimum işlenmiş veya formüle edilmiş gıdaların fonksiyonel forma dönüştürülmesinde kullanılmaktadır (Ampofo & Abbey, 2022).

Fonksiyonel gıdaların diyetle dahil edilmesiyle daha iyi beslenmenin getirdiği faydalarla ilgili farkındalık artmış ve dolayısıyla bu tip ürünlerin tüketimi de hızlanmıştır. Dünyada ilk olarak 1980 yılında Japonya'da fonksiyonel gıda kavramı (FOSHU – Özel sağlık kullanımı için gıdalar) ortaya çıkmış ve yasal düzenlemeler yapılmıştır. Çeşitli ülkeler fonksiyonel gıdaların tanımlanması, kapsamı ve yasal çerçevesi ile ilgili farklı kavramları benimsemiştirler (Birch & Bonwick, 2019). Bir gıdanın FOSHU kategorisinde yer alabilmesi için karşılması gereken sekiz kriter belirlenmiştir. Bu kriterler; 1. Ürün tüketimi ile tüketicinin beslenme alışkanlıkları ve sağlık şartlarında iyileşme sağlanması. 2. Ürünün sağlıkla ilgili iddialarını destekleyecek mevcut bilimsel kanıtlar bulunması. 3. Fonksiyonel içeriğin resmileşmiş günlük alım miktarı ve besin içeriğinin belirlenmiş olması. 4. İnsanlarda kullanımının güvenli olması. 5. Fonksiyonel bileşenlerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan kalitatif ve kantitatif analiz metotlarının tanımlanmış olması. 6. İşleme ve raf ömrü sırasında gıdanın besin bileşenlerinde önemli bir değişiklik olmaması. 7. Gıdanın nadir

¹ Doç. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Karacabey Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü

durumlarda değil, günlük olarak tüketilmek üzere tasarlanması. 8. Fonksiyonel bileşen ya da ürünün ilaç niteliğinde olmaması olarak tanımlanmıştır (Maeda-Yamamoto, 2017). Japonya’da gıdalar için FOSHU onaylı mühür üç farklı kategori altında verilmektedir. Bu onaylar,

i. Nitelikli FOSHU (ayrıntılı inceleme süreci olmayan, yeterli bilimsel kanıta sahip, daha önce güvenliği onaylanmış ürünler için hızlı onay)

ii. Standart FOSHU (bilimsel kanıtlarla desteklenmiş ayrıntılı inceleme sürecini tamamlamış, onay için belirlenmiş standartlara ulaşan ürünler için)

iii. Hastalık riskini azaltan FOSHU(bilimsel kanıtlarla desteklenmiş ayrıntılı inceleme sürecini geçmiş, osteoporoza karşı kalsiyum ya da nöral tüp kusurlarını önlemek için folik asit kullanımı gibi belirli hastalıkların riskini azalttığı klinik ve beslenme açısından kanıtlanmış içeriklere sahip ürünler için) (Maeda-Yamamoto, 2017).

Avrupa’da ise Beslenme ve Sağlık Beyan Yönetmeliği çerçevesinde fonksiyonel gıdaların sınıflandırılmasında üç temel amacın gözetilmesi zorunlu tutulmuştur. İlki prebiyotikler ve probiyotikler gibi sağlığı iyileştiren ya da çocukların gelişimini destekleme etkisinin olması. İkincisi tansiyon veya kolesterol gibi mevcut bir sağlık riskinde azalma sağlaması. Üçüncüsü ise laktosuz ve glütensiz ürünler gibi hayatı kolaylaştıran, gıda alerji ve intoleransları olan bireyler için tasarlanmış gıdalar olmasıdır. Bu süreç içerisinde fonksiyonel gıdanın sağlık üzerine sunacağı iddia edilen etkilerin bilimsel incelemesinin yapılması ve onaylanması Avrupa Birliği Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından gerçekleştirilmektedir. EFSA tarafından tanımlanan standart değerlendirme prosedürüne göre fonksiyonel üründe biyoaktif maddenin yeterince karakterize edilmiş olması, önerilen sağlık iddiası faydalı bir fizyolojik etki olup olmadığı, hastalık sebebi ile biyoaktif madde ve fizyolojik etkisi arasındaki bağlantı belirlenmektedir (European Parliament and Council of the European Union, 2006). İnceleme süreci yukarıda belirtilen sıra ile yapılmakta ve süreç içerisinde bir fonksiyonel bileşen ya da gıda için kriter değerlendirmesi olumlu sonuç vermediği takdirde değerlendirmeye son verilmekte ve ürün onay alamamaktadır (Verhagen & van Loveren, 2016).

Türkiye’de ise fonksiyonel gıdalar ve bu gıdaların elde edilmesinde kullanılacak içerik ve metotlara ilişkin bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Türk Gıda Kodeksi çerçevesinde 2006 yılında “Türk Gıda Kodeksi Özel Beslenme Amaçlı Gıdalara Eklenebilecek Bileşenler Tebliği” yayınlanmıştır. Bu tebliğ kapsamında özel beslenme amaçlı gıdalar metabolizma ve sindirim bozuklukları olan kişiler için üretilmiş, özel fizyolojik durumları nedeniyle gıdalardaki belirli maddelerin kontrollü tüketimlerinden özel yararlar elde edebilecek kişilere yönelik, sağlıklı bebekler ve küçük çocukların beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak gıdalar olarak sınırlandırılmıştır (Anonim, 2006). Tebliğde belirtilen tanımlar içerisinde sağlıklı bireylerde hastalık oluşumunu önleyici ve/veya sağlıklı bireylerin yaşam kalitesini arttırıcı nitelikte gıdalara yer verilmemiştir. Bu bağlamda fonksiyonel gıdalar ilişkin güncel bir mevzuat Türk Gıda Kodeksinde halen bulunmamaktadır.

Yeni fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi ve gıda pazarına sunulmasında izlenecek yollar sırasıyla Tablo 1’de listelenmiştir (Martirosyan, Lampert & Ekblad, 2022).

Tablo 1. Fonksiyonel gıda geliştirilmesinde izlenecek yollar

Basamak	Fonksiyonel gıda oluşturma adımları
1	Fonksiyonel gıda ürününün hedefini belirlemek
2	İlgili biyoaktif bileşikleri belirlemek
3	Biyoaktif bileşiklerin uygun dozunu belirlemek
4	Spesifik yolu ve etki mekanizmasını belirlemek
5	İlgili biyobelirteçleri oluşturmak
6	Biyoaktif bileşen için uygun bir gıda aracı seçmek
7	Preklinik çalışmalarla etkinliğini ve güvenliğini ortaya koymak
8	Dozaj, etkinlik ve güvenlik için klinik testler yapmak
9	Ürünü en etkin şekilde tüketmenin yolunu tüketiciye bildiren özel bir etiket oluşturmak
10	Hakemli ve tercihen açık erişimli dergilerde geliştirilen fonksiyonel gıda ile ilgili makaleleri yayınlamak
11	Ürün ve etkisi hakkında halkı bilgilendirmek
12	Onay için EFSA ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gibi güvenilir devlet kurumlarına bilgi göndermek
13	Fonksiyonel gıda ürününü resmi bir kuruluşa onaylatmak
14	Fonksiyonel gıda ürününü piyasaya sürmek
15	Epidemiyolojik çalışmalar gerçekleştirmek
16	Pazar araştırması yapmak

Günümüzde tüketiciler sürdürülebilir tipte üretilen ve işlenen, güvenli sayılan, sağlıklı, doğal ve besin değeri yüksek gıdaları tercih etmektedir (Putnik & ark., 2018). Bu taleplerle uyumlu olan fonksiyonel gıdalar genel olarak sindirim sistemi hastalıklarının kontrolü, trigliserid ve kolesterol seviyesinin düşürülmesi, kan basıncını kontrol etme, kan şekeri seviyesini dengeleme, diş sağlığını destekleme, mineral takviyesi, hafızayı güçlendirme, uyku dengesini sağlama ve eklem fonksiyonlarını düzenleme gibi bilimsel olarak kanıtlanmış sağlığın korunması ve iyileştirmesine yönelik birçok olumlu etkiyi tüketicilere sunmaktadır (Iwatani & Yamamoto, 2019). Marketlerde yer alan en yaygın fonksiyonel ürünler yoğurt (sindirim sistemi sağlığı), tahıllar (kalp sağlığı), margarin ve tereyağı (kolesterol metabolizması), enerji/protein barları ve içecekleridir (açlık hissinin azaltılması) (Granato & ark., 2020).

Fonksiyonel Gıdalarda Kullanılan İçerikler

Fonksiyonel gıdaların tasarlanması ve üretiminde güncel uygulamalarda probiyotik mikroorganizmalar, prebiyotikler, postbiyotikler, paraprobiyotikler, mikroalgler, antioksidanlar, fitosteroller, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve kolajen gibi içeriklerin yalnız başına veya bir arada kullanımı son yıllarda öne çıkmaktadır. Yaygın kullanımı bulunan bu içeriklere ilişkin ayrıntılı bilgiler derlenerek aşağıda özetlenmiştir.

Probiyotikler

Probiyotik terimi “yaşam için” anlamına gelen ve nispeten yeni bir kelimedir ve insanlar ile hayvanlar için faydalı bakterileri adlandırmak için kullanılır. İlk olarak Nobel ödüllü Rus araştırmacı Eli Metchnikoff bazı bakterilerin insanlar için olumlu özelliklerde olduklarını

gözlemiş ve gıdalarda bulunan barsak mikroorganizmalarının vücudumuzdaki florayı değiştirecek ve zararlı bakteriler yerine faydalı bakterilerin kolonize olmasını sağlayacağı fikrini sunmuştur (Smug & ark., 2014). Diğer taftan Fransız pediatriist Henry Tissier sağlıklı çocukların dışkılarında Y biçiminde bakteri sayısının fazla olmasına karşın, ishalleri çocukların dışkısında çok az olduğunu gözlemlemiş ve bu bakterilerin diyare tedavisi ve sağlıklı barsak florası için kullanılabileceğini önermiştir (Tissier, 1906). Metchnikoff ve Tissier'in önerisi ve probiyotik mikroorganizmalar ile gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar sonucunda bakterilerin probiyotik olarak kullanımının önü açılmıştır. Probiyotikler için çok farklı tanımlamalar yapılmıştır. Tüm bu tanımlamalarda ortak olarak probiyotik teriminin kullanımı sadece canlı mikroorganizmaları kapsayacak şekilde sınırlandırılmış ve istenen sağlık etkilerinin ortaya çıkabilmesi için yeterli dozda alınması gerektiği vurgulanmıştır (World Health organisation (WHO) & Gıda ve tarım Örgütü (FAO), 2006).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kullanılabilmesi için sahip olması gereken özellikler tanımlanmıştır. Gıdalarda kullanılacak probiyotikler sindirim sisteminden canlı olarak geçebilmeli ve barsakta kolonize olabilmelidir. Bu da probiyotiklerin mide asidine dirençli olması gerektiği, safra bulunan ortamlarda üreme gösterebilmesi ve böylece gıdalar ile alınan canlı bakterilerin tüketicinin sindirim sisteminde hayatta kalarak ve çoğalarak olumlu sağlık etkisini gösterebilmesi demektir. Temel olarak probiyotik bakteriler laktik asit bakterileri, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri arasından seçilirken; *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* türlerine ait suşların da probiyotik kullanımları bulunmaktadır (Sarao & Arora, 2017).

Probiyotik kullanılarak üretilen fonksiyonel gıdalar arasında en yaygını süt ürünleridir. Meyve suları ve çikolata ürünler gibi farklı gıdalarda da probiyotik bulunurken, bu tip gıdaların pazar payı düşük kalmaktadır. Diğer taraftan laktozsuz ve düşük kolestrollü, oda sıcaklığında muhafaza edilebilen süt ürünü olmayan fonksiyonel probiyotik gıdalara talep artmaktadır. Probiyotik ürün pazarında son yıllarda yenilikçi yaklaşımlarla kombucha gibi süt ürünü olmayan içecekler, probiyotik tahıl gevreği ve kakao bazlı ürünler öne çıkmaktadır. Vejeteryan tüketicilere yönelik yeni ürünlerin geliştirilmesinin de büyük bir pazar potansiyeli bulunmaktadır. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarda vejeteryan gıdaların fermentasyonunda rol oynayan ve B12 vitamini üretimi gibi özelliklere sahip yeni probiyotik suşların tanımlanması konuları üzerinde durulmaktadır (Reque & Brandelli, 2021). Probiyotik ürünlerde 100 gram ya da mililitrede en az 10^6 - 10^7 kob/g probiyotik bakteri bulunması ya da toplam bakteri sayısının 10^8 - 10^9 kob olması sağlığı iyileştirici etkiyi ortaya çıkartmaktadır. Bakteri sayıları ve istenen olumlu sağlık etki alınan suşa ve tüketilen gıdaya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Flach & ark., 2018).

Probiyotik içeren gıda ürünlerinin üretimi ve ticarileşmesi bakımından bazı engeller bulunmaktadır. Biyoyararlılıklarının işleme, depolama ve muhafaza esnasında korunması en önemli konulardan biridir. Probiyotik gıda ürünlerinin oda sıcaklığında 12 ay raf ömrü süresince yapısını koruyabilmesi için su aktivitesinin 0.25'i aşmaması gerekmektedir. Süt endüstrisinde partörizasyon, homojenizasyon, dondurma, tuzlama gibi çeşitli işleme aşamalarında ve depolamada probiyotiklerin canlılığı etkilenmektedir (Reque & Brandelli, 2021). Son 20 yılda gelişen yüksek elektrostatik basınç, vurgulu elektrik alan, ultrason ve mikrodalgı uygulamaları gibi alternatif yeni işleme teknolojilerinin kullanılmaya başlamasıyla fonksiyonel gıdalardaki yapı değişimlerinin ve gıda kayıplarının önüne geçilmiştir (Bursac Kovacevic & ark., 2018). Bu sebeplerden dolayı günümüzde süt ürünü içermeyen probiyotik gıdaların sayısı artış göstermektedir. Ananas, kıvılcık, çilek, misket limonu, mango, üzüm, Amerika elması, zeytin, havuç, pancar ve portakal suları probiyotik katkılı meyve suları örneklerinden bazılarıdır. Probiyotik ile zenginleştirilmiş tahıl içecekleri (boza, soya sütü, yerkıstığı sütü gibi), tahıl gevrekleri, yetişkin ve çocuklara yönelik tahıl içerkli çeşitli ürünler

bulunmaktadır. Et ürünlerinde ise probiyotik kültür kullanılarak üretilen sucuklar (fermente sosis) üretilmektedir. Özellikle son yıllarda farklı miktarlarda *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik çikolatalar üretilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (Aspri, Papademas & Tsaltas, 2020). Bu konuda yapılan çalışmaların yoğunluğu, yeni ve sağlıklı ürünlere talebin artışı yakın zamanda market raflarında probiyotik kültürlerle zenginleştirilmiş fonksiyonel gıda ürün çeşitliliğinin daha da artacağı fikrini desteklemektedir.

Prebiyotikler

Uluslararası Bilimsel Probiyotik ve Prebiyotik Birliği tarafından prebiyotikler “konak mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan sağlığa faydalı bir substrat” olarak tanımlanmıştır (Marx & ark., 2020). Dirençli nişasta, pektin, dekstrin gibi polisakkaritler, fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler, arabinoksilan gibi birçok oligosakkarit, laktuloz, inülin ve diğer bazı sindirilemeyen karbonhidratların bileşenleri prebiyotik özelliktedirler. Bu bileşenler barsak mikrobiyotası ve probiyotik bakteriler tarafından fermente edilmekte ve propiyonat (propiyonik asit), bütirat (bütirik asit) ve asetat (asetik asit) gibi kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmektedirler. Kısa zincirli yağ asitleri barsak fonksiyonu, mineral absorpsiyonu, yağ, şeker metabolizmasının düzenlenmesi, kolon kanseri ortaya çıkma riskinin düşürülmesi gibi olumlu fizyolojik etkiler ile ilişkilendirilmektedir. Prebiyotik alımı aynı zamanda barsakta yararlı bakterilerin gelişimini desteklerken, patojenlerin artışını engelleyerek enfeksiyon ve alerjilerin önlenmesine de yardımcı olmaktadır (Farias & ark., 2019). Probiyotiklerin büyük bir çoğunluğu günlük 3 g dozda alındığında sağlığa faydalı etkilerini ortaya koymaktadırlar. Diğer taftan yeterli dozaj tüketicinin mikrobiyal ekosistemi ve prebiyotik metabolik etkisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Balthazar & ark., 2022).

İnsan sağlığı üzerinde önemli rolü bulunan prebiyotikler, kuşkonmaz, şeker pancarı, sarımsak, hindiba, soğan, yer elması, buğday, bal, muz, arpa, domates, çavdar, soya fasulyesi, insan ve inek sütü, bezelye, fasulye gibi farklı diyet gıda ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır. Son zamanlarda deniz yosunları ve mikroalglerde de prebiyotik bileşenlerin bulunduğu tespit edilmiştir. Bazı prebiyotikler de laktoz, sükroz ve nişasta kullanılarak elde edilmektedir. Prebiyotiklerin endüstriyel gelişimi ile birlikte gıda kalitesinin artırılması ve insan sağlığının iyileştirilmesi önem kazanmıştır. Günümüzde bisküvi, şeker, tatlandırıcı, donmuş yoğurt gibi prebiyotik içeren birçok fonksiyonel gıda üretilmektedir (Davani-Davari & ark., 2019).

Dünyada ve Türkiye’de vegan beslenme alışkanlıklarını benimseyen tüketicilerin sayısının artması ile birlikte vegan pazarına hitap edebilecek yeni fonksiyonel gıda arayışı başlamıştır. Vegan tüketiciler çevre ve hayvan dostu malzemeler kullanılarak üretilmiş, taze, lezzetli ve besleyici ürünleri talep etmektedir. Son yıllarda vegan beslenmeye uygun ve prebiyotik içeren köpüklü fermente çay, prebiyotik soda, prebiyotik badem, yulaf, soya sütleri, kombucha, kahve kreması, meyve suları, çikolata barı, meyve topları, prebiyotik saf lif gibi yeni ürünler geliştirilmiş ve farklı firmalar tarafından ticari olarak satışa sunulmuştur. İnülin katılarak elde edilen fonksiyonel içeceklerde antioksidan etki, atıştırmalıklarda bifidobakteri gelişimine destek olma, nar suyunda metabolik hastalık riskini düşürme, elma suyunda barsak hareketi sıklığını artırma ve kabızlık önleyici etkiler öne çıkartılmıştır (Pimentel & ark., 2022).

Faydalı diyet lifi olan inulin ve yeni (neo) şeker prebiyotik etkili fruktooligosakkaritler arasındadır. Diyet lifi kaynağı olan inülin birçok bitkide bulunurken yaygın olarak hindiba kökünde bulunmakta ve *Bifidobacterium* türlerinin barsaktaki gelişimini desteklemektedir. Neoşeker, *Aspergillus niger*’in β fruktosidazının transfruktosilasyon aktivitesi ile sükrozdan enzimatik olarak sentezlenmektedir. Her iki diyet lifi de bifidobakteriler, enterokoklar,

Bacteroides vulgatus, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. fragilis* ve *Lactobacillus asidofilus* gibi birçok probiyotik bakteri tarafından kolayca sindirilebilmektedir (Yadav & ark., 2022).

Gıdaların üretim koşullarında gıdaya ilave edilen prebiyotikler bazı yeni üretim teknolojilerinden etkilenmekte ve yapıları değişmektedir. Yüksek şiddetli ultrason ve basınç uygulamaları prebiyotikte biyoaktif bileşenlerin konsantrasyonunda artışa ve yabancılığını suyuunda fruktooligosakkarit yapısında kararlılık gibi olumlu etkiler oluşturmaktadır. Süperkritik CO₂ tekniği elma suyuunda inulinde stabilite sağlarken biyoaktif bileşenlerde konsantrasyon artışı sağlamaktadır. Gıda endüstrisinde kullanılan bir diğer yeni metot olan soğuk plazma teknolojisi invitro çalışmalarda fruktooligosakkarit, peyniraltı suyuunda ise xylooligosakkarit stabilitesini sağlarken biyoaktif bileşenlerde yüksek konsantrasyon meydana getirmiştir. Yeni teknolojik uygulamalardan bazılarının prebiyotiklerin yapısı üzerine olumsuz etki gösterdiğine ilişkin bazı veriler de bulunmaktadır. Bu konuda ohmik ısıtma teknolojisi prebiyotiğin biyoaktif bileşen konsantrasyonunda düşüşe, prebiyotiğin hidrolizi ve yıkımlanmasına yol açtığı, yüksek basınç uygulamasının portakal suyuunda fruktooligosakkarit yapısında kısmi parçalanmaya sebep olması örnek olarak verilebilmektedir (Balthazar & ark., 2022).

Prebiyotikler ve probiyotik mikroorganizmaların faydaları üzerine gerçekleştirilen çalışmaların son yıllarda artması ile birlikte bu alanda yeni tanımlar yapıma ihtiyacı duyulmuş ve böylece Postbiyotik ve Paraprob iyotik kavramları ortaya çıkmıştır.

Postbiyotikler

Fonksiyonel gıdaların elde edilmesinde kullanılan diğer bir bileşen de probiyotik mikroorganizmaların metabolik faaliyetleri sonucunda üretilen konağa fizyolojik fayda sağlayan biyoaktif maddeler olan postbiyotiklerdir. Postbiyotiklerin hazırlanmasında organizma tarafından postbiyotik için gerekli olmayan fakat konağın genel sağlık durumunu olumlu etkileyen protein, peptit gibi metabolitlerde üretilmektedir. Postbiyotikler genomik sekansı bilinen iyi tanımlanmış bir veya daha fazla mikroorganizmadan biyokütle üretimi ve inaktivasyonunda belirlenmiş teknolojik prosesler kullanılarak güvenilir şekilde üretilmektedir (Vinderola, Sanders & Salminen, 2022). Postbiyotikler, mikrobiyal hücre bileşiklerinin yanı sıra metabolitlerin sentezini ve bir besin matrisi üzerinde mikrobiyal aktiviteden elde edilen ürünleri içeren mikrobiyal etkiden de türetilmektedirler (Barros & ark., 2020). Çeşitli postbiyotik moleküller arasında hücresiz süpernatant, vitaminler, organik asitler, kısa zincirli yağ asitleri gibi canlı probiyotik bakterilerin metabolik yan ürünleri, salgılanan proteinler/peptitler, bakteriyosinler, nörotransmitterler, salgılanan biyosüpfaktanlar, amino asitler, favonoid türevleri (desaminotirozin, equol daidzein, daidzein, norathyriol), terpenoid türevleri (genipin, paeoniforin, paeoni lakton glikozitler, paeonimetabolin), fenol türevleri (equol, ürolitinler, valerolaktonlar, enterolakton, enterodiol, 8-prenilnaringenin) bulunmaktadır (Wang & ark., 2019). Bazı önemli probiyotik mikroorganizmalar ve ürettikleri postbiyotiklere ilişkin sağlık etkileri Tablo 2’de özetlenmiştir (Peng & ark., 2020).

Tablo 2. Probiyotikler tarafından üretilip gıdalara eklenen postbiyotikler ve sağlık etkileri

Probiyotik mikroorganizma	Postbiyotik	Sağlık etkisi
<i>Bacillus subtilis</i>	Basitrasin	Konak barsak mikroflorasını düzenlemek Rekabetçi organizmaların gelişimini engellemek
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Asetat Araşidonik asit Biotin, kobalamin	Faydalı organizmaların gelişimini arttırmak Patojenlerin gelişimine müdahale etmek Yağ asidi metabolizmasını düzenlemek
<i>Enterococcus spp.</i>	Bütirat	Elektroliz ve su absorpsiyonunu düzenlemek
<i>Lactobacillus spp.</i>	Propiyonat Dokosaheksaenoik asit Linoleik asit Linolenik asit Folat, niasin	Konağın barsak bağışıklığını düzenlemek Konağın barsak bağışıklığını düzenlemek Fazla serbest radikalleri temizlemek Karsinogenez sürecini baskılamak Aminoasit metabolizmasını etkilemek
<i>Lactococcus spp.</i>	Pantotenik asit Riboflavin, tiamin	Hücre bölünmesi ve üremesini arttırmak Vücut homeostazını korumak

Postbiyotikler, yoğurt, lahana turşusu, salamura sebzeler ve kombucha gibi birçok fermente gıdada doğal olarak bulunabilmekte ve *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* ve *Saccharomyces* türleri gibi çeşitli bakteri ve maya suşları kullanılarak elde edilebilmektedir. Doğal fermentasyon sırasında üretilen postbiyotiklerin miktarı kontrol edilememekte ve in vivo koşullarda fizyolojik tepki oluşturmak için düşük veya yetersiz seviyede kalabilmektedir. Bu nedenle, gıda, farmasötik, nutrasötik kullanım için postbiyotiklerin kontrollü ve verimli bir şekilde üretim metodolojileri araştırılmaktadır (Thorakkattu & ark., 2022).

Paraprobityotikler

Paraprobityotikler "inaktif probityotikler" veya "hayalet probityotikler" olarak da adlandırılan yapılardır (Barros & ark., 2020). İnaktive, ölü ya da cansız mikrobiyal hücreler, bozulmuş veya parçalanmış hücreler, teikoik asitler, peptidoglikan türevi muropeptitler, pili, fimbria, flagella gibi bakteri yüzey çıkıntıları, ekzopolisakkaritler gibi polisakkaritler, hücre yüzeyi ile ilişkili proteinler, hücre duvarına bağlı biyosümfaktanlar gibi lizise uğramış probityotik hücre bileşenleri paraprobityotik olarak adlandırılmaktadırlar (Nataraj & ark., 2020). Diğer bir ifade ile işleme sürecinden sonra hücrelerinde yapısal ve metabolik değişikliklere uğramış, canlılığını yitirmiş probityotik mikroorganizmalar paraprobityotik olarak adlandırılmaktadır. Tipik probityotik tanımından farklı olmasından dolayı bu yapılara para öneki ilave edilerek paraprobityotik terimi oluşturulmuştur. Paraprobityotikler, oral ya da topikal yolla yeterli miktarda alındığında insan ya da hayvan sağlığına fayda sağlamaktadır. (Barros & ark., 2020).

Son yıllarda, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalarda paraprobityotik tüketiminin insan sağlığı üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Bu etkiler arasında solunum yolu ve enfeksiyöz hastalıkların önlenmesi, diyare, kolit, atopik dermatit, dış sağlığı, antialerjik etki, patojenlerin baskılanması, immün sistemin ve barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi yer almaktadır (Aguilar-Toala & ark., 2018).

Mikroalgler

Artan dünya nüfusu ve tüketicilerin gıdalar ile hastalıkların gelişimi arasındaki ilişki hakkındaki bilgisinin artışı ile fonksiyonel gıda endüstrisini sürdürebilmek ve artan nüfusun sağlık ihtiyaçlarını karşılayabilecek diğer gıda kaynaklarının kullanılmasına ihtiyaç doğmuştur. Böylece, fonksiyonel gıda kaynağı potansiyeline sahip mikroalgler gündeme gelmiştir

(Ampofo & Abbey, 2022). Mikroalgler biyoaktif bileşen üretme kabiliyetleri sebebiyle son yıllarda öne çıkmış, ototrofik özellikli, tek hücreli prokaryotik ve ökaryotik organizma grubudur (Galasso & ark., 2019). Karasal bitkilerle karşılaştırıldığında, mikroalgler hızlı büyümeleri, ekim kolaylığı ve ekilebilir arazi için rekabet etmemeleri nedeniyle sürdürülebilir niteliktedirler. Mikroalglerin *Nostoc commune*, *Arthrospira platensis*, *Aphanizomenon flosaquae*, *Chlorella vulgaris*, *Chlorella pyrenoidosa* ve *Spirulina* en bilinenleri olmak üzere 50.000'den fazla sınıflandırılmış türü bulunmaktadır (Ampofo & Abbey, 2022).

Chlorella ve *Spirulina* fitoplanktonları fonksiyonel gıdalarda en fazla kullanılan algler arasında yer almaktadır. Bu iki mikroalgin fonksiyonel gıda endüstrisinde kullanım alanları Tablo 3'te özetlenmiştir (Andrade & ark., 2018).

Tablo 3. *Chlorella* ve *Spirulina* tarafından yüksek miktarda üretilen bileşenler ve kullanımları

Bileşen	Gıda endüstrisinde kullanım alanı
Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri	n-6 (γ-linolenik asit ve arasıdonik asit) ve n-3 yağ asitleri katkılı gıda takviyesi üretiminde faydalanılmaktadır
Fenolik bileşikler	Doğal antioksidan (kafeik asit, ferulik asit, p-kumari) içerikli diyet takviyeleri üretiminde yararlanılmaktadırlar
Uçucu bileşikler	Karboniller, alkoller, aldehitler, esterler, terpenler gibi uçucu bileşikler, mikroalgler tarafından doğal olarak üretilir ve aroma maddesi olarak kullanılmaktadır (Mikroalgler, ılıman koşullarda ve yüksek bölgelerde üretilebilir, toksik atık üretmez)
Steroller	Fitosterol, brassicasterol, ergosterol, poriferasterol ve clionasterol membran bütünlüğü başta olmak üzere mikroalg fizyolojisinde temel rol oynamaktadır. Fitosterolden özellikle koroner kalp hastalığını azaltıcı olarak sağlıklı beslenmede faydalanılmaktadır
Protein ve aminositler	<i>Chlorella</i> ve <i>Spirulina</i> 'nın kuru ağırlığının %50'den fazlası proteinden oluşmaktadır. Gıdaların ve gıda takviyelerinin lizin, lösin, valin, triptofan ve izölösün esansiyel aminoasitleri ile zenginleştirilmesinde rol oynamaktadır
Vitaminler	Mikroalgler, A, E, C vitaminleri, tiyamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit, pridoksin folik asit ve kobalamin üretebilmektedir
Polisakkaritler	Tekstür düzenleyici, koyulaştırıcı, stabilizatör, emülgatör, düşük şekerli nemlendirici, yağ ikamesi ve nutrasötik amaçlarla kullanılmaktadır
Pigmentler	Karotenoidler ve fikobiliproteinler mikroalglerden elde edilmektedir. Ksantofil üreten mikroalgler, Kadife Çiçeğinin yerini alacak iyi bir alternatif olabilmektedir

Gıdalarda mikroalg kullanımı gıdanın besin içeriğini zenginleştirmekte ve tekstürel yapıyı geliştirmektedir. Alg polisakkaritleri, antioksidan, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antitümöral, antienflamatuar ve immünomodülatör özelliklerinden dolayı endüstriyel amaçlar ve beslenme için kritik derecede önemli olarak tanımlanmaktadır. Mikroalg proteinleri insan diyetindeki yaygın bulunan proteinlere kıyasla daha yüksek antioksidan kapasiteye sahiptir. Ayrıca, antihipertansif, immün modülatör, antikanser, hepatoprotektif, antiaterosklerotik, antikoagülan, antiUV radyasyon, antiosteoporoz ve antimikrobiyal aktiviteler göstermektedirler (Santiago-Diaz & ark., 2022). Mikroalg kullanılarak kraker, ekmek, tahıl barı, puding, kek, hazır çorba gibi çeşitli fonksiyonel gıdalar üretilmiştir (Ampofo & Abbey, 2022). Mikroalglerin fonksiyonel gıdaların üretiminde kullanımı her geçen gün artmaktadır.

Mikroalg türevi kullanılarak getirilmiş sağlığa olumlu etki sunan fonksiyonel ürünler için küresel pazarın 2024 yılına kadar 1.14 milyon Amerikan Dolarına ulaşması beklenmektedir (Kim & ark., 2022).

Antioksidanlar

Gıdalarda antioksidanlar, gıda kalitesini düşüren oksidatif reaksiyonları önlemeye yardımcı olmaktadır. Besin takviyelerinin büyük çoğunluğu antioksidan özelliktedir, ancak yalnızca birkaç antioksidan besin takviyesi sağlığı olumlu etkilemektedir. Bir antioksidanın sağlık üzerindeki etkisi, sistemik biyoyararlanımına, belirli organ bölgelerine taşınabilen bileşik konsantrasyonuna ve bu antioksidanın beklenen işlevi yerine getirip getiremeyeceğine bağlı olmaktadır. İnsan metabolizmasında reaktif oksijen, reaktif nitrojen ve reaktif kükürt türleri gibi serbest radikal oksidanlar, çeşitli metabolik süreçlerle hücreler içinde üretilmektedir. Vücut, bu reaktif oksidanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruma sağlayan ve hücreleri oksidatif stres ve hasardan korumada önemli bir rol oynayan bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Glutasyon, tioredoksin, askorbik asit gibi antioksidanlar ve süperoksit dismutaz, glutasyonperoksidaz, katalaz gibi enzimler oksidatif strese karşı koyarak lipitleri, proteinleri ve DNA'yı korumaktadır. Tokoferoller, askorbik asit, karotenoidler, flavonoidler, amino asitler gibi antioksidanlar da gıdalarda bulunan doğal antioksidanlardır (Ali & ark., 2020).

Oksidasyon sürecinin ertelenmesi gıdaların raf ömrünü uzatmaktadır. Antioksidanlar organik ya da inorganik yapıda bileşiklerdir. Antioksidanların etki mekanizmasına göre birincil, ikincil ve üçüncül antioksidanlar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Birincil antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize etmektedirler. Bu antioksidanlar çok etkilidir ve fenolik antioksidanlar bu kategoriye girmektedir. İkincil antioksidanlar, prooksidan katalizörlerin nötralizasyon mekanizması ile karakterize edilmektedir. Bu tip antioksidanlar genellikle bir serbest radikali söndürür ve bu nedenle kolayca tükenirler. Son yıllarda ise üçüncül antioksidanlar adı verilen yeni bir sınıf dahil edilmiştir. Bu antioksidanlar, DNA veya proteinler gibi hasarlı biyomolekülleri onarmaktadırlar. Üçüncül tip antioksidanların gıdalardaki rolleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Antioksidan özellikli fenolik bileşiklerin antibakteriyel, antihiperlipidemik, antikanser, antioksidanlar, kardiyoprotektif, nöroprotektif ve antidiyabetik özellikler gibi çeşitli sağlık yararları bulunmaktadır (Zeb, 2020).

Antioksidan içeren gıda maddelerinden elma sahip olduğu kuersetin, kateşin, floridzin ve klorojenik asit gibi fitokimyasallar sayesinde belirli kanser türleri, kalp-damar hastalıkları, astım ve diyabet riskini azaltmaktadır. Dutsu meyveler tohum, kabuk ve yapraklarında lokalize olan fenolik asitler, flavonoidler ve antosiyaninler sayesinde tüketicilere olumlu sağlık etkileri sunmaktadır. Sebzelerden ıspanakta öne çıkan antioksidanlar arasında klorojenik asit, spinasetinler ve bunların analogları tanımlanmıştır. Zeytin fenolik asitler (kafeik asit, gallik asit) ve türevlerini, fenolik alkoller (tirozol, hidroksitirozol), sekoiridoidler (oleuropein, oleocanthal), lignanlar (pinoresinol) ve antioksidan aktivitelerini açıklayan flavonları (luteolin) içermektedir. Fasulye polifenoller, flavonoidler, antosiyanidinler ve prosiyanidinler bakımından zengin bir baklagildir. Süt ve ürünlerinde ise askorbik asit ve ürik asit gibi hidrofilik antioksidan bileşikler bulunmaktadır. Tam tahıllı unlar barındırdığı tokoferoller ve tokotrienoller, E vitamini, karotenoidler, fenol asitler ve flavonoidler gibi antioksidanlar sayesinde sağlığa faydalı olmaktadır (Kotha & ark., 2022). Son yıllarda yukarıda belirtildiği gibi antioksidan içeriğe sahip bitkisel ve hayvansal kaynaklar üzerinde durulmaktadır. İnsan sağlığı için önemli olabilecek antioksidanlar ve probiyotiklerle güçlendirilmiş özel tasarım gıdalara olan talep ve mevcudiyet ise giderek artmaktadır (Ali & ark., 2020).

Şu anda, modern tüketicilerin gıda üretiminde sentetik katkı maddelerinin kullanımını azaltmaya yönelik talepleri gıda endüstrisini bu tipteki katkı maddelerini artık kullanmamaya

itmekte ve konuda çok sayıda araştırma ve teknolojik uygulama ile doğal muadillerine odaklanılmaktadır. Bu nedenle, biyoaktif bileşikler bitkilerden, gıdalardan ve endüstriyel yan ürünlerden ekstrakte edilmekte, böylece fonksiyonel gıda üretiminde antioksidan olarak uygulanabilmektedir (Granato & ark., 2020).

Fitosteroller

Bitki sterollerini olarak da adlandırılan fitosteroller, triterpen ailesine ait yapısal olarak kolesterole benzeyen doğal bileşiklerdir. Fitosteroller Kan kolesterol seviyelerini düşürme üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle en önemli biyoaktif bileşiklerden biridir (Tolve & ark., 2020). Çeşitli kanser türlerinin, kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların önlenmesine katkıları nedeniyle birçok farklı alanda büyük ilgi görmektedirler. Fitosterollerin etkinliği temel olarak fiziksel duruma, bileşim farklılığına ve dozajına bağlı değişmektedir. Şimdiye kadar 250 farklı fitosterol tanımlanmış olmasına karşın en yaygın olanları kampesterol, sitosterol ve stigmasterol'dür. Çeşitli bitkisel gıdalarda, özellikle bitkisel yağlarda, ardından kabuklu yemişler, tahıllar, saplar, kökler, sebzeler ve meyvelerde yaygın olarak bulunmaktadır (Pavani, Singha & Singh, 2022). EFSA ve FDA tarafından kan kolestrol seviyesini düşürmek için günde 1-3 gram fitosterol tüketilmesi önerilmektedir (Acevedo-Estupinan & ark., 2019). Avrupa Birliği Komisyonu fitosterol kullanımında istenen etkiyi sağlamak için sürülebilir sarı yağ, süt ürünleri, mayonez ve salata soslarının tüketilmesi gerektiğini ifade etmiştir. Kolestrolde %7-10 düşüş oluşması için günlük 1.5-2.4 g bitki sterol/stanol alımını sağlayan gıdalar veya %10-12.5 azalma için günlük 2.5-3 gr bitkisel sterol/stanol alımını sağlayan gıdaların 2 ila 3 hafta süreyle tüketilmesi tavsiye edilmiştir (European Parliament & Council of the European Union, 2014).

Fitosteroller farklı matrislere kolaylıkla eklenebilme özelliğindedirler. İlk olarak 1995 yılında Benecol margarinin bitkisel stanol yağ asidi esterleri ile takviye edildiği ürün Finlandiya'da satışa sunulmuştur. O zamandan beri, fitosterollerle zenginleştirilmiş diğer birçok fonksiyonel gıda geliştirilmiş ve küresel gıda ticaretinde yerini almıştır. Süt ürünleri, sürülebilir ürünler, unlu mamuller, et ürünleri ve portakal suyu gibi düşük lipidli matrislerde kullanılmaktadırlar. Mikroenkapsüle edilmiş fitosteroller kullanılarak bitter çikolata, yoğurt, tereyağı gibi fonksiyonel ürünler üretilmiştir (Tolve & ark., 2020). Ayçiçeği, soya fasulyesi, pirinç kabuğu, kanola ve Hindistan cevizi yağları fitosterol ile zenginleştirilerek elde edilen fonksiyonel yağlar arasında soya fasulyesi yağının, diğer yağlara nispeten daha iyi stabilizeye sahip olduğu için fitosterol dispersiyonu ve gıda takviyesi için kullanılabileceği belirtilmiştir (Pavani, Singha & Singh, 2022). Bu özelliklerinden dolayı, fitosteroller gıda ve ilaç endüstrilerinde vazgeçilmez bir bileşen haline gelmiştir.

Fitosterol içeren bitkiler, tıbbi bitkiler olarak da adlandırılmaktadırlar. Bu bitkilerde fitosteroller gibi fitokimyasallar ve ikincil metabolitler, terapötik potansiyele sahip aktif tıbbi bileşenler bulunmaktadır. Kampesterol, kolesterolu düşürme ve kanseri önleme ile ilişkilendirilmektedir. B-sitosterol, antibakteriyel, antimalaryal, antifertilite, antiinflamatuvar, kan pıhtılaşması, yara iyileşmesi ve antikanser özelliklere sahiptir (Uttu & ark., 2023). Sigmasterol, antikanser, antidiyabetik, antiosteoartrit, antiinflamatuvar, analjezik ve immunmodülatör etkiler göstermektedir. İnsan metabolizması bitkisel sterollerini üretmediğinden fitosterollerin bitkisel yağlar (kolza tohumu, soya fasulyesi ve kalabar fasulyesi yağları), tahıllar, sebzeler, çiğ süt, tohumlar, şifalı bitkiler, ayrıca sert kabuklu yemiş tüketilerek gıdalar ya da gıda takviyeleri yoluyla alınması gerekmektedir (Bakrim & ark., 2022). Tüm bu olumlu sağlık etkileri ve sadece bitkilerde bulunması sebebiyle fitosteroller vegan ve diğer fonksiyonel gıdalarda son yıllarda en fazla kullanılan bileşenler arasında yer bulmuştur.

Çoklu Doymamış yağ Aitleri (PUFA)

Ana karbon iskeletinde çoklu çift bağlara sahip PUFA'lar, insan metabolizmasında önemli bir rol oynamakta ve gıdalarda yaygın olarak bulunmaktadır. Çeşitli PUFA'lar olmasına karşın, linoleik (n-6), alfa-linolenik (n-3), eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoikasit (DHA) beslenme açısından önemlerinden dolayı en çok çalışılan yağ asitleri arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin tüketimiyle ilişkili potansiyel sağlık etkilerinden yararlanmak için, PUFA'ların yaygın bulunduğu yağlı tohumlar, tahıllar, balık ve balık yağı gibi gıda kaynaklarına odaklanılmaktadır (Granato & ark., 2020). Temel yapısal hücre zarı bileşenleri olan PUFA'lar, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer, otoimmün reaksiyonlar ve çeşitli kronik hastalıkların tedavisinde besin takviyesi olarak hayati rol oynamaktadır. Bitkisel kaynaklı n-3, deniz kaynaklı olanlara göre yapısal olarak daha kararlıyken, muhafaza süresince oksidasyona duyarlıdır (Kapoor & ark., 2021).

Esansiyel yağ asitleri arasında yer alan linoleik asit insan vücudunda sentezlenmemektedir. Linoleik asit alımı ile kan HDL kolesterol konsantrasyonu arasında pozitif ilişki bulunurken; n-6 PUFA, LDL kolesterol konsantrasyonunu negatif etkilemektedir. Araşidonik asit linolenik asit kullanılarak insan vücudunda sentezlenmektedir. Diğer bir insan sağlığına olumlu etkileri bulunan esansiyel yağ asidi olan Alfa-linolenik asit, vücutta EPA ile DHA sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar n-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin, plazma trigliserit konsantrasyonunun düşürülmesi, trombosit agregasyonu ve kan basıncı gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olarak, prospektif, epidemiyolojik ve besin diyetinin düzenlenmesi çalışmaları, yağlı balık tüketiminin veya diyetle alınan n-3 PUFA takviyelerinin (günlük 250 ila 500 mg EPA ve DHA'ya eşdeğer) koroner kalp hastalığı ve ani kardiyak ölüm riskini azalttığını göstermektedir. Sağlıklı bireylerde günde 250 mg EPA ve DHA alımı bu risklerden korunma için yeterli görülmekte ve EFSA tarafından bu dozun günlük kullanımı önerilmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde 100 ile 200 mg DHA'nın diyetle eklenmesi, annede DHA oksidatif kayıplarını ve fetüsün/bebeğin vücut yağında DHA depolanmasını desteklemektedir. Daha büyük bebeklerde tamamlayıcı beslenme döneminde günde 50-100 mg düzeylerinde DHA alımları görsel fonksiyon için etkili bulunmuş ve o dönem için yeterli kabul edilmiştir. EFSA, 6 ay ile 2 yaş aralığındaki çocuklarda 100 mg DHA alımını yeterli bulmakta ve kullanımını önermektedir (European Food Safety Authority, 2010).

Kolajen

Son yıllarda fonksiyonel gıda ve nutrasötik alanlarında kullanılan bir diğer içerikte kolajendir. Jelleşme, emülsifiye etme, köpürme ve film oluşturma gibi birçok fonksiyonel özelliğe sahip olan kolajen, hayvanların deri, kıkırdak, tendo, kemik, ligament gibi doku ve organlarından elde edilmektedir (Tang & ark., 2022). Kolajen peptit, antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuar, antiaterosklerotik, antikanser, antikoagulan, antidiyabetik ve metal iyonlarının şelatlanmasını önleyici aktiviteler gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte cilt, kemikler, eklemler, kardiyovasküler sistem, vücut bağışıklığı üzerine olumlu etki etmesiyle fonksiyonel gıda ve tıbbi araştırmaların yeni gözdesi haline gelmiştir (Cao & ark., 2022; Xu & ark., 2023). Bazı araştırmaların, kolajen sentezindeki yaşa bağlı azalmanın, biyoaktif kolajen peptitlerinin oral yoldan verilmesiyle tersine çevrilebileceğini göstermesi ile birlikte özellikle cilt yaşlanmasının klinik belirtilerini iyileştirerek, cilt üzerinde fonksiyonel ve faydalı etkiler gösteren hidrolize kolajen en yeni ve umut verici yaşlanmayı önleyici sistemik takviyeler arasına girmiştir (Miranda, Weimer & Rossi, 2021).

Kolajen birçok fonksiyonel gıda ürünü, içecek, şekerleme ve tatlılarda kullanılmakta ve bu ürünlerin ticari olarak satışı bulunmaktadır (Hastim & ark., 2015). 2019 pazar analizi raporuna göre, dünya kolajen pazarının 2018'de 3.6 milyar Amerikan Doları değerinde olduğu

ve 2023'te 4.6 milyar Amerikan Dolarına ulaşması beklenmektedir. Kolajen ürünlerinin yaklaşık %80'i sağlık yönetimi (%48) ve yiyecek ve içecek endüstrisi (%32) için kullanılmaktadır. (Cao & ark., 2022).

Üç Boyutlu (3D) Gıda Baskı Teknolojisinin Fonksiyonel Gıda Geliştirmede Kullanımı

Gıda endüstrisinde bağlayıcı püskürtme, mürekkep püskürtmeli baskı, ekstrüzyon tabanlı baskı ve seçici lazer sinterleme gibi çeşitli 3D gıda baskı teknoloji teknikleri uygulanmıştır (Liu & ark., 2019). 3D teknolojileri, baskı odaklı mekanizmaları ile birbirinden ayrılmaktadır. Ekstrüzyon tabanlı 3D gıda baskı tekniği, erimiş biriktirme modellemesi olarak da adlandırılmakta ve tasarım esnekliğinden dolayı şekerleme, hamur, jel ve püre ürünleri gibi çok çeşitli gıda malzemelerinin yazdırılmasına yönelik gıda uygulamaları için en uygun teknik olarak kabul edilmektedir. Gıda ürünlerinin 3D baskılanmasını etkileyen bazı faktörler gıda maddesinin yazılabilirliği, yazım parametreleri, baskı öncesi ve sonrası parametreler, 3D baskılı gıdalar ile ilgili araştırmaların mevcut durumu, fermente ve maltlı gıdalar için uygulanabilirliğidir (Kewuyemi, Kesa & Adebo, 2022). Günümüzde çikolata, kek, buğulanmış çörekler ve suni et gibi 3D baskı teknolojisi kullanılarak başarıyla üretilen birçok yiyecek türü bulunmaktadır. Geleneksel gıda malzemeleri ve üretim yöntemleriyle karşılaştırıldığında 3D teknolojisi, düşük maliyetli, basit ve hızlı prototipleme avantajlarına sahiptir, bu da özelleştirilmiş gıdaları gerçek zamanlı olarak uygun maliyetli bir şekilde üretmeyi mümkün kılmaktadır (Li & ark., 2022). Bu teknolojiye gıda malzemesi, ekstrüzyon işlemi sırasında akışkan olmalı ve plastikleştirme ve eritme yoluyla değiştirilebilen yapısını destekleyebilmelidir. Yazdırılabilir malzemeler uygun sıvı özellikler ve viskozitede olmalı ve baskı ürünlerinin proteinler, yağlar, nişastalar ve hidrojeller gibi kararlı yapıda olması gerekmektedir. Fonksiyonel 3D gıdaların basılmasında kullanılan faz değiştirici jel malzemeler, baskı sırasındaki durum değişimlerine göre, faz değiştirici olmayan macun benzeri malzemeler ve faz değiştirici hot-melt malzemeler olarak ikiye ayrılmaktadırlar (Wilms & ark., 2021).

3D teknoloji kullanılarak fonksiyonel ürün elde edilmesine yönelik güncel araştırmalar söz konusudur. Bu konuda gerçekleştirilen bir araştırmada 3D yazıcı, nişasta ve kateşinleri birleştirerek obezite önleme işlevine sahip fonksiyonel yiyecekler hazırlamak için kullanılmıştır. Bu çalışmada kateşinler, α -amilazın etkisiyle nişastanın sindirimine direnme yeteneğini geliştirmiş, kan şekeri, kolesterol ve yağ düzenleme yeteneğine de sahip olup, kompozit malzemenin 3D baskı etkisini etkilememiştir (Zheng, 2020). *Ganoderma lucidum*, kurt üzümü, *Ophiopogon japonicus* bileşik polisakkarit, kakao yağı, kakao parçacığını bir araya getirerek ve 3D baskı teknolojisi ile antioksidan, kan basıncını düşürme işlevlerine sahip fonksiyonel çikolata hazırlanmıştır (Xiao & ark., 2019). Bir başka araştırmada, elastikiyet ve çiğnenebilirlik açısından mükemmel olan bileşik polisakkaritleri %7.5 oranında ekleyerek iyi kalıplanabilen, 3D baskılı fonksiyonel yumuşak şekerlemeler hazırlanmıştır. Bu yumuşak şekerlemelerin duyuşal değerlendirilmesi gerçekleştirilmiş ve panelistlerin çoğu tarafından beğenilmiştir (Cen, 2019). 3D baskı teknolojisi çeşitli malzemelerin karışımı, özellikle bazı besinler, fonksiyonel besleyici gıdalar gibi kişiselleştirilmiş gıdaları üretmek için kullanılabilmekte ve böylece farklı insan gruplarının ihtiyaçlarını karşılayabilme potansiyeli bulunmaktadır (Li & ark., 2022).

Tüketici algısı, herhangi bir geliştirilmiş ürünün kabulü ve olası ölçeklendirmesi için de hayati önem taşımaktadır ve gıda neofobisi (yeni yiyecekleri deneme korkusu) ile bu, tüketicilerin 3D baskılı gıdaları denemesi kısmen engelleyebilmektedir (Manstan & McSweeney, 2020). Bu olumsuzluğa rağmen dünya çapında üç boyutlu baskı teknolojilerine olan ilginin artarak devam etmesine bağlı olarak gelecekte fonksiyonel ürün pazarında 3D baskı teknolojisi kullanılarak üretilmiş gıdaların da yer alması muhtemel görünmektedir.

Sonuç

Beslenme, genetik özelliklerden sonra insan sağlığını etkileyen en önemli ikinci faktördür ve hastalıkların %16.2'sinden sorumludur (Chen, 2019). Bu bağlamda Hipokrat'ın "Besinler ilacınız, ilacınız besininiz olsun" felsefesi bilinçli tüketiciler tarafından benimsenmekte ve hastalıklar ile beslenme arasındaki ilişki daha fazla irdelenmektedir. Geçmişte, bireylerin gıda endüstrisinden beklentisi gıda güvencesinin sağlanmasıyken, günümüzde bu talep sağlığı koruyucu ve hastalıkları önleyici/geciktirici gıdalara ulaşmak olarak değişmiştir. Böylece güvenli, besleyici, sürdürülebilir, doğa dostu, vegan veya vejeteryan beslenen bireylere yönelik yeni ürünlere ilgi de artmıştır. Yan etkisi bulunmayan, çeşitli hastalıkların önlenmesinde ve sağlığın geliştirilip korunmasında önemli bir rol oynayan fonksiyonel gıdalar öne çıkmıştır. Son yıllarda tüketiciler tarafından yaşlanma geciktirici veya kırışıklık önleyici gibi dolaylı yoldan sağlık üzerine etkili yiyecek ve içecek ürünleri de talep edilmeye başlanmıştır. Bu büyük pazarda yeni fonksiyonel gıda bileşenlerinin tespit edilmesi, etkisinin onaylanması ve ürün geliştirilmesi konularında çalışmalar artarak devam etmektedir. Diğer taraftan fonksiyonel gıdalarda kullanılan biyoaktif bileşenlerin yapılarını etkilemeyen yeni ya da inovatif üretim teknolojilerinin geliştirilmesi üzerinde de durulmaktadır. Fonksiyonel gıda endüstrisinin gelecekte en önemli küresel pazarlar arasında yer alacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Acevedo-Estupinan, M. V., Gutierrez-Lopez, G. F., Cano-Sarmiento, C., Parra-Escudero, C. O., Rodriguez-Estrada, M. T., Garcia-Varela, R. & Garcia, H. S. (2019) Stability and characterization of O/W free phytosterols nanoemulsions formulated with an enzymatically modified emulsifier, *LWT Food Science and Technology*, 107, 151–157. Doi: 10.1016/j.lwt.2019.03.004
- Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., Khan, F. H. (2020) Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry*, 44, e13145. Doi: [10.1111/jfbc.13145](https://doi.org/10.1111/jfbc.13145)
- Anonim. (2006) Türk Gıda Kodeksi Özel Beslenme Amaçlı Gıdalara Eklenebilecek Bileşenler Tebliği. *Resmi Gazete*, 26267, 2006/37, 22/08/2006.
- Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B. & Hernández-Mendoza, A. (2018) Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science and Technology*, 75, 105-114. Doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
- Ampofo, J. & Abbey, L. (2022) Microalgae: Bioactive Composition, Health Benefits, Safety and Prospects as Potential High-Value Ingredients for the Functional Food Industry. *Foods*, 2022, 11, 1744. Doi: 10.3390/foods11121744
- Andrade, L. M., Andrade, C. J., Dias, M., Nascimento, C. A. O. & Mendes, M. A. (2018) *Chlorella* and *Spirulina* microalgae as sources of functional foods, nutraceuticals, and food supplements; an overview. *MOJ Food Processing and Technology*, 26 (1), 45-58. Doi: 10.15406/mojfpt.2018.06.00144
- Aspri, M., Papademas, P. & Tsaltas, D. (2020) Review on non-dairy probiotics and their use in non-dairy based products. *Fermentation*, 6, 30. Doi: 10.3390/fermentation6010030
- Bakrim, S., Benkhaira, N., Bourais, I., Benali, T., Lee, L. H., El Omari, N., Sheikh, R. A., Goh, K. W., Ming, L. C. & Bouyahya, A. (2022) Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol. *Antioxidants*, 11, 1912. Doi: 10.3390/antiox11101912
- Balthazar, C. F., Guimarães, J. F., Coutinho, N. M., Pimentel, T. C., Ranadheera, C. S., Santillo, A., Albenzio, M., Cruz, A. G., & Sant'Ana, A. S. (2022) The future of functional food: emerging technologies application on prebiotics, probiotics and postbiotics. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21, 2560-2586. Doi: [10.1111/1541-4337.12962](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12962)
- Barros, C. P., Guimaraes, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K. H., Silva, M. C., Ferreira, B. M., Sant'Ana, A. S., Freitas, M. Q. & Cruz, A. G. (2020) Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32, 1-8, Doi: 10.1016/j.cofs.2019.12.003
- Birch, C. S. & Bonwick, G. A. (2019) Ensuring the future of functional foods. *Journal of Food Science and Technology*, 54, 1467-1485. Doi: 10.1111/ijfs.14060
- Cao, C., Xiao, Z., Ge, C. & Wu, Y. (2022) animal by-products collagen and derived peptide, as important components of innovative sustainable food systems – a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62, 8703-8727. Doi: 10.1080/10408398.2021.1931807

Cen, P. Q. (2019) Study on the 3D printing technology of jellies loaded with complex polysaccharides from traditional Chinese medicine. Wuhan, China, Huazhong University of Science and Technology.

Chen, J. (2019) China food science and technology; from 2020 to 2035. *Chinese Journal of Food Science*, 19, 1-5. Doi: 10.16429/j.1009-7848.2019.12.001

Bursać Kovačević, D., Maras, M., Barba, F. J., Granato, D., Roohinejad, S., Mallikarjunan, K., Montesano, D., Lorenzo, J. M. & Putnik, P. (2018) Innovative technologies for the recovery of phytochemicals from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves: A review. *Food Chemistry*, 268, 513-521. Doi: 10.1016/j.foodchem.2018.06.091

Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A. & Ghasemi, Y. (2019) Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, 8 (3), 92. Doi: 10.3390/foods8030092

European Parliament & Council of the European Union (2006) Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*, 49, 9–25.

European Parliament & Council of the European Union (2014) Regulation (EC) No 686/2014 of the European Parliament and of the Council of 20 June 2014 on amending Regulations (EC) No 983/2009 and (EU) No 384/2010 as regards the conditions of use of certain health claims related to the lowering effect of plant sterols and plant stanols on blood LDL-cholesterol. *Official Journal of the European Union*, 182, 27-30.

European Food Safety Authority (EFSA). (2010) Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*, 8 (3), 1461. Doi: 10.2903/j.efsa.2010.1461

Farias, D. P., de Araújo, F. F., Neri-Numa, I. A. & Pastore, G. M. (2019) Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends in Food Science and Technology*, 93, 23-35. Doi: 10.1016/j.tifs.2019.09.004.

Flach, J., van der Waal, M. B., van der Nieuwboer, M., Claassen, E. & Larsen, O. F. A. (2018) The underexposed role of food matrices in probiotic products: Reviewing the relationship between carrier matrices and product parameters. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58, 2570-2584. Doi: 10.1080/10408398.2017.1334624

Galasso, C., Gentile, A., Orefice, I., Ianora, A., Bruno, A., Noonan, D. M., Sansone, C., Albini, A. & Brunet, C. (2019) Microalgal derivatives as potential nutraceutical and food supplements for human health: A focus on cancer prevention and interception. *Nutrients*, 11, 1226. Doi: 10.3390/nu11061226

Granato, D., Barba, F. J., Kovacevic, D. B., Lorenzo, J. M., Cruz, A. G. & Putnik, P. (2020) Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. Annual Review of Food Science and Technology, 11, 93-118. Doi: 10.1146/annurev-food-032519-051708

Guine, R. P. F., Florença, S. G., Barroca, M. J. & Anjos, O. (2020) The link between the consumer and the innovations in food product development. *Foods*, 9, 1317. Doi: 10.3390/foods9091317

Hastim, P., Mohd Ridzwan, M. S., Bakar, J. & Mat Hashim, D. (2015) Collagen in food and beverage industries. *International Food Research Journal*, 22, 1-8.

- Horvat, A., Behdani, B., Fogliano, V. & Luning, P. A. (2019) A systems approach to dynamic performance assessment in new food product development. *Trends in Food Science and Technology*, 91, 330–338. Doi: 10.1016/j.tifs.2019.07.036
- Iwatani, S. & Yamamoto, N. (2019) Functional food products in Japan: A review. *Food Sciences and Human Wellness*, 8, 96-101. Doi: 10.1016/j.jshw.2019.03.011
- Kapoor, B., Kapoor, D., Gautam, S., Singh, R. & Bhardwaj, S. (2021) Dietary Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Uses and Potential Health Benefits. *Current Nutrition Reports*, 10, 232-242. Doi: 10.1007/s13668-021-00363-3
- Kewuyemi, Y. O. Kesa, H. & Adebo, O. A. (2022) Trends in functional food development with three-dimensional (3D) food printing technology: prospects for value-added traditionally processed food products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62, 28, 7866-7904. Doi: [10.1080/10408398.2021.1920569](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1920569)
- Kim, S, Ishizawa, H., Inoue, D., Toyama, T., Yu, J., Mori, K., Ike, M. & Lee, T. (2022) Microalgal transformation of food processing byproducts into functional food ingredients. *Bioresource Technology*, 344, 126324. Doi: 10.1016/j.biortech.2021.126224
- Kotha, R. R., Tareq, F. S., Yildiz, E. & Luthria, D. L. (2022) Oxidative stress and antioxidants - a critical review on in vitro antioxidant assays. *Antioxidants*, 11, 2388. Doi: 10.3390/antiox11122388
- Lenssen, K. G. M., Bast, A. & Boer, A. (2018) Clarifying the health claim assessment procedure of EFSA will benefit functional food innovation. *Journal of Functional Foods*, 47, 386-396. Doi: 10.1016/j.jff.2018.05.047
- Li, G., Hu, L., Liu, J., Huang, J., Yuan, C., Takaki, K. & Hu, Y. (2022). A review on 3D printable food materials: types and development trends. *International Journal of Food Science and Technology*, 57, 164-172. Doi: [10.1111/ijfs.15391](https://doi.org/10.1111/ijfs.15391)
- Liu, Y., Yu, Y., Liu, C., Regenstein, J., Liu, X. & Zhou, P. (2019) Rheological and mechanical behavior of milk protein composite gelfor extrusion-based 3D food printing. *LWT Food Science and Technology*, 10, 338-46. Doi: 10.1016/j.lwt.2018.12.053
- Maeda-Yamamoto, M. (2017) Development of functional agricultural products and use of a new health claim system in Japan. *Trends in Food Science and Technology*, 69, 324–332. Doi: 10.1016/j.tifs.2017.08.011
- Manstan, T. & McSweeney, M. (2020) Consumers’ attitudes towards and acceptance of 3D printed foods in comparison with conventional food products. *International Journal of Food Science and Technology*, 55 (1), 323–31. Doi: 10.1111/ijfs.14292
- Martirosyan, D., Lampert, T. & Ekblad, M. (2022) Classification and regulation of functional food proposed by the functional food center. *Functional Food Science*, 2(2), 25-46. Doi: 10.31989/ffs.v2i2.890
- Marx, W., Scholey, A., Firth, J., D’Cunha, N. M., Lane, M., Hockey, M., Ashton, M. M., Cryan, J. F., O’Neil, A., Naumovski, N., Berk, M., Dean, O. M. & Jacka, F. (2020) Prebiotics, probiotics, fermented foods and cognitive outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 118, 472-484. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.036.
- Miranda, R. B., Weimer, P. & Rossi, R. C. (2021) Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, 60, 1449-1461. Doi: 10.1111/ijd.15518

Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V. & Yadav, H. (2020) Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, 19, 168. Doi: 10.1186/s12934-020-01426-w

Pavani, M., Singha, P. & Singh, K. (2022) Development of phytosterol enriched functional edible oils: study of physical, chemical, thermal and structural properties. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 81, 549-560.

Peng, M., Tabashsum, Z., Anderson, M., Troung, A., Houser, A. K., Padilla, J., Akmel, A., Bhatti, J., Rahaman, S. O. & Biswas, D. (2020) Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Comprehensive Reviews in Food Sciences and Food Safety*, 19, 1908-1933. Doi: 10.1111/1541-4337.12565

Pimentel, T. C., de Assis, B. B. T., Rocha, C., S., Marcolino, V. A., Rosset, M. & Magnani, M. (2022) Prebiotics in non-dairy products: Technological and physiological functionality, challenges, and perspectives. *Food Bioscience*, 46, 101585. Doi: 10.1016/j.fbio.2022.101585

Putnik, P., Lorenzo, J. M., Barba, F. J., Roohinejad, S., Rezek Jambrak, A., Granato, D., Montesano, D. & Bursac Kovacevic, D. (2018) Novel Food Processing and Extraction Technologies of High-Added Value Compounds from Plant Materials. *Foods*, 7, 106. doi: 10.3390/foods7070106.

Reque, P. M. & Brandelli, A. (2021) Encapsulation of probiotics and nutraceuticals: Applications in functional food industry. *Trends in Food Science and Technology*, 114, 1-10. Doi: 10.1016/j.tifs.2021.05.022

Santiago-Diaz, P., Rico, M., Rivero, A. & Santana-Casiano, M. (2022) Bioactive metabolites of microalgae from Canary Islands for functional food and feed uses. *Chemistry and Biodiversity*, 19, e202200230. Doi: 10.1002/cbdv.202200230

Sarao, L. K. & Arora, M. (2017) Probiotics, prebiotics and microencapsulation: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57, 344-371. Doi: 10.1080/10408398.2014.887055

Smug, L. N., Salminen, S., Sanders, M. E., Ebner, S. (2014) Yoghurt and probiotic bacteria in dietary guidelines of the member states of the European Union. *Beneficial Microbes*, 5, 61-66. Doi: 10.3920/bm2013.0050

Tang, C., Zhou, k., Zhu, Y., Zhang, W., Xie, y., Wang, Z., Zhou, H., Yang, t., Zhang, Q. & Xu, B. (2022) Collagen and its derivatives: From structure and properties to their applications in food industry. *Food Hydrocolloids*, 131, 107748. Doi: 10.1016/j.foodhyd.2022.107748

Thorakkattu, P., Khanashyam, A. C., Shah, K., Babu, K. S., Mundanat, A. S., Deliephan, A., Deokar, G. S., Santivarangkna, C. & Nirmal, N. P. (2022) Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*, 11(19), 3094. Doi: 10.3390/foods11193094

Tissier, H. (1906) Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *C R Soc Biol*, 60, 359-361.

Tolve, R., Cela, N., Condelli, N., Di Cairano, M., Caruso, M.C. & Galgano, F. (2020) Microencapsulation as a Tool for the Formulation of Functional Foods: The Phytosterols' Case Study. *Foods*, 9, 470. Doi: 10.3390/foods9040470

Uttu, J. A., Sallau, M. S., Ibrahim, H. & Iyun, O. R. A. (2023) Isolation, characterization, and docking studies of campesterol and β -sitosterol from *Strychnos innocua* (Delile) root bark. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 18, 566-578 Doi: 10.1016/j.jtumed.2022.12.003.

Verhagen, H. & van Loveren, H. (2016) Status of nutrition and health claims in Europa by mid 2015. *Trends in Food Science and Technology*, 56, 39-45. Doi: 10.1016/j.tifs.2016.07.005

Vinderola, G., Sanders, M. E. & Salminen, S. (2022) The concept of postbiotics. *Foods*, 11(8), 1077. Doi: 10.3390/foods11081077

Wang, Y., Qin, S., Jia, J., Huang, L., Li, F., Jin, f., Ren, Z. & wang, Y. (2019) Intestinal microbiota-associated metabolites: crucial factors in the effectiveness of herbal medicines and diet therapies. *Frontiers in Physiology*, 10, 1343. Doi: 10.3389/fphys.2019.01343

Wilms, P., Daffner, K., Kern, C., Gras, S. L., Schutyser, M. A. I. & Kohlus, R. (2021) Formulation engineering of food systems for 3D-printing applications A review. *Food Research International*, 148, 110585. Doi: 10.1016/j.foodres.2021.110585

World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2006) *Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Rome: FAO and WHO.

Xiao, J. Y., Zhan, M. Q., Cong, R. H., Hua, H. M., Li, M. F. & Wan, Y. (2019) Study on the 3D printing formability of chocolate with Chinese medicine functional factor. *Science and Technology of Food Industry*, 40, 77–82. Doi: 10.13386/j.issn1002-0303.2019.05.014

Xu, S., Zhao, Y., Song, W., Zhang, C., Wang, Q., Li, R., Shen, Y., Gong, S., Li, M., & Sun, L. (2023) Improving the Sustainability of Processing By-Products: Extraction and Recent Biological Activities of Collagen Peptides. *Foods*, 12, 1965. Doi: 10.3390/foods12101965

Yadav, M. K., Kumari, I., Singh, B. Sharma, K. K. & Tiwari, S. K. (2022) Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106, 505–521. Doi: 10.1007/s00253-021-11646-8

Zeb, A. (2020) Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *Journal of Food Biochemistry*, 44, e13394. Doi: 10.1111/jfbc.13394

Zheng, B. (2020). The mechanism study on digestibility and anti-obesity effects of rice starch catechin complex constructed by Hot-extrusion 3D printing. Guangzhou, China, South China University of Technology.

Afetler Özelinde Çocuklarda Emzirme ve Beslenmenin Önemi

Mine Nur TEMUÇİN¹

Evrin KIZILER²

GİRİŞ

Doğal afetler, toplumda yaşayan bireylerin sağlığını ruhsal, fiziksel ve sosyal olarak etkileyen; ölümlere, hastalıklara ve sakatlıklara neden olarak olumsuz sonuçlar yaratan küresel problemlerden biridir (Khosravi ve ark., 2020). Türkiye'de, doğal olaylar nedeniyle gelişen afetler sonucunda oluşan ölümlerin %65'i depreme, %15'i heyelana, %12'si su basmasına, %7'si kaya düşmesi, %1'i de çığ düşmesine bağlı görüldüğü belirtilmektedir. Bu oranlardan da bakıldığında Türkiye'de afetlere neden olan en önemli olayın deprem olduğu görülmektedir (Özler 2011). Doğal afetlerin dünya çapında, tüm insanlık için her zaman ekonomik, sosyal, tıbbi ve halk sağlığı açısından yıkıcı sonuçları bulunmaktadır (Alipour ve Ahmadi,2020). Ancak herhangi bir afet durumunda fiziksel ve zihinsel gelişim sürecinde olmaları, fizyolojik özelliklerinin yetişkinlerden farklı olması nedeniyle en fazla risk altında olan ve etkilenen grup çocuklardır (Aker, 2006).

Her yıl dünyanın farklı bölgelerinde milyonlarca çocuk doğal afetlere maruz kalmakta ve bu afetlerden çeşitli şekillerde etkilenmektedir (Bulut 2009). Afetlerde karşımıza çıkan besin yetersizliği, temiz ve yeterli suyun olmaması, barınak yetersizliği gibi olumsuz durumlar çocukları daha fazla etkilemektedir (Aker,2006). Bu gibi hijyen ve bakım uygulamalarının tehlikeye düştüğü ve dolayısıyla hastalık riskinin arttığı durumlarda, emzirme daha önemli hale gelmektedir (Young ve ark., 2004). Afet ortamlarında perinatal ve çocuk sağlığı bakımı için kanıta dayalı yönergeler ve küresel sağlık politikası olmamasına rağmen (Turner ve ark., 2010), emzirmenin korunması ve teşvik edilmesi gerektiğine dair bir fikir birliği mevcuttur (IFE Core Group, 2007). Afet gibi bir krizin ardından gelen sosyal parçalanmanın beraberinde ortaya çıkan stres ve travma anneleri emzirmeye devam etmek için gerekli destekten yoksun bırakabilmektedir (IBFAN 2005; Gribble ve ark., 2011; Andersson ve ark., 2009). Bununla birlikte, bağışlarla sağlanan mama ve emzik mevcudiyetinin anneler üzerinde erken süttten kesme konusunda daha fazla baskı oluşturması ihtimali de bulunmaktadır (Gribble 2005). Afet sürecinde klinik ve sahada görev alan hemşirelerin emzirmenin sürdürülmesi ve başlatılması için anneye destek olunması, afet sonrasında emzirme için gerekli mahremiyetin sağlanması, besinlerin uygun şekilde dağıtılması, bebek ve anne için gerekli besin öğelerinin temin edilmesinde önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle anne sütü alan ve/veya ek gıda alan çocukların afetlerde karşılaştıkları olumsuz durumlar sonucunda ortaya çıkma ihtimali yüksek olan emzirme ve beslenme ile ilişkili faktörleri ele almanın yanı sıra yapılabilecek müdahaleleri öncesinde planlamak büyük önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı afet sürecinde çocuklarda emzirmeyi ve beslenmeyi etkileyen faktörleri, emzirmenin sürdürülmesi veya başlatılması ve uygun beslenmenin sağlanmasına yönelik var olan literatürü incelemektir.

¹ Arş.Gör, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim dalı

² Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim dalı

Afetlerde Emzirme ve Beslenmeyi Etkileyen Faktörler

Afet durumunda toplumun temel gereksinimlerinin karşılanmasına ilişkin olumsuz durumların giderilmesi büyük önem taşımaktadır. Afetlerde güvenlik, barınma, yiyecek ve temiz su gibi acil ihtiyaçlara ek olarak, bebekler (0-12 ay), iki yaşından küçük çocuklar ve hamile kadınların acil ve yeterli müdahale gerektiren özel ihtiyaçları bulunmaktadır (Ratnayake Mudiyansele ve ark., 2022). Bunlar arasında barınma ve beslenme hizmetinin sağlanması öncelik taşımaktadır. Afet sonrası çocuklarda yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanamaması nedeniyle özellikle 5 yaş altı çocuklarda beslenme sorunlarının görülme sıklığı yüksektir. Bununla birlikte afet öncesi toplumun sağlık düzeyi iyi olmasına rağmen afet sonrası çocuklardaki ölüm ve hastalık hızları afet öncesine göre 20 kat artabilmektedir. Bu ölümlerin temel nedenlerinin başında malnütrisyon gelmektedir (WHO,2004). Çocuklarda görülen malnütrisyon için en önemli risk çocuğun yetersiz süre ve düzeyde anne sütü almaması ve ek besinlerin erken ya da geç başlanmasıdır (Törüner ve Büyükgönenç, 2015).

Doğal afetlerde toplumsal cinsiyet duyarlılığının gözetilmemesi nedeniyle çoğunlukla annenin emzirme ve çocuk yetiştirme ile ilgili işlevleri olumsuz etkilenmektedir (Hirani ve ark., 2021). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde küçük çocuklu kadınlar genellikle temiz su, sanitasyon, mahremiyet ve yeterli barınak gibi yaşam gerekliliklerinden yoksun olan afet çadırlarına yerleştirilmektedir (Hirani & Kenner, 2011; MirMohamadalile ve ark., 2019; Mudiyansele ve ark., 2022; Süleyman ve ark., 2016). Afet çadırlarında mahremiyetin sağlanamaması ve uygun emzirme ortamının oluşturulamaması nedeniyle kadınlar emzirmeden uzaklaşmaktadır. Mahremiyet eksikliği emziren kadınların çocuklarını rahatlıkla emzirmesine engelleyerek stres yaşamalarına neden olmakta ve bu durum emzirme sürecini olumsuz etkileyebilmektedir (Talley ve Boyd, 2010; Hipgrave ve ark., 2011). Ayrıca bu afet çadırlarında yaşayan küçük çocuklar, uygun olmayan emzirme uygulamaları ve kirli suda hazırlanan formül mamanın kullanılması nedeniyle yetersiz beslenmeye, zayıflamış bağışıklığa ve bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılığa daha yatkın hale gelmektedir (Carothers & Gribble, 2014; Hirani, 2021; Hirani ve ark., 2021; Mudiyansele ve ark., 2022). Buna ek olarak afet sonrası gıdaların saklanması zorlaşacağından süt ürünleri gibi kolay bozulacak yiyeceklerin tüketilmesi sonucu oluşan besin zehirlenmeleri de görülebilmektedir (Maayeshi ve Salehi-Abargouei, 2018). Çin'in Wenchuan kentinde yaşanan depremden sonra yapılan bir çalışmada, 6-23 aylık bebeklerde ve küçük çocuklardaki yetersiz beslenme prevalansının depremden iki yıl sonra önemli ölçüde arttığı, vücut ağırlığındaki azalmanın iki yıl sonra %5.9 oranında arttığı, anemi prevalansının iki yıl sonra %36,5'ten %67,5'e yükseldiği saptanmıştır (Dong ve ark.,2014). Nepal'de 2015 yılında gerçekleşen 7.8 büyüklüğündeki deprem sonrası şehirdeki su şebekelerinin zarar görmesi sonucu, temiz içme suyu, hijyen ve sanitasyon eksikliğine bağlı çocuklarda yetersiz beslenme durumunun artış gösterdiği belirlenmiştir (Shrestha ve ark.,2018). Yapılan çalışmalarda doğal afet sonrası emziren annelerin kontaminasyon, kötü beslenme, bebeğe "kötü kan" geçişi ve düşük anne sütü temini gibi çeşitli faktörler nedeniyle anne sütlerinin kalitesi konusunda endişe duyduklarını bildirmişlerdir. Bu endişelerin genellikle emzirme oranlarında bir azalmaya ve/veya tamamlayıcı beslenmede bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir (Dörnemann ve Kelly, 2013; Goudet ve ark., 2011; Hipgrave ve ark.,2006; Ishii ve ark., 2016).

Afet gibi acil durumlarda emzirmeyi korumak ve desteklemek için bebek mamalarının dağıtımının sınırlandırılması ve düzenlenmesi gerekmektedir. Bebek mamaları gibi yapay beslenmelerin güvenli şekilde kullanılması için temiz su ve yakıt gibi temel kaynaklar gerekmektedir. Afet gibi olağandışı durumlarda güvenilir su sağlanamayacağı için kontrolsüz yapay beslenme yetersiz beslenmeye, hastalıklara ve ölüme neden olabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Deprem Bilgilendirme Platformu). Doğal afetler sırasında emzirmenin erken kesilmesi, besinlerde veya mamalarda güvenli olmayan su kullanımı ve bunun sonucunda

ortaya çıkan hastalıkların her yıl 760.000 küçük çocuğun ölümüne neden olduğu bildirilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü [WHO], 2016). Güneydoğu Asya'da 2004 yılında gerçekleşen tsunamiden sonra, yapay olarak beslenen çocukların emzirilenlere göre üç kat daha fazla ishal atak oranlarına sahip olduğu, Yogyakarta ve Orta Java'daki 2006 depreminden sonra, bebek maması alımı ile bebeklerde görülen ishal arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Hipgrave, Assefa ve Winoto, 2012).

Afet/Acil Durumlarda Anne Sütü ile İlgili Doğru Bilenen Yanlışlar

Afet ve acil durumlarda emzirme ile ilgili yaygın görülen bazı yanlış inanışlar mevcuttur. Doğru olduğu düşünülen yanlış inanışlar emzirmeye başlamayı veya devam etmeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bunlardan en bilinenleri; stres durumunda anne sütünün kesileceği, yetersiz beslenemeyen veya malnütrisyonlu annenin emziremeyeceği, emzirmenin duraklaması halinde geri emzirmeye başlanamayacağı, hasta bebeğin anne sütüne değil sıvıya ihtiyacı olduğu ve acil durumlarda formül mamaların kullanılması gerektiği şeklindedir (Özbek ve Bağcı Bosi, 2023).

Aşırı stres veya korku durumlarında bir anlık anne sütünün kesilme olasılığı bulunmaktadır. Ancak bu tepkiler diğer stres faktörlerinde görülen fizyolojik tepkiler gibi geçicidir. Tüm bunların aksine annenin emzirmesi mevcut stres durumunu azaltan, annenin yanı sıra bebeğin de sakinleşmesini sağlayan ve anne-bebek bağını geliştiren hormonların salınmasına olanak sağlamaktadır. Annenin yeterli beslenememesi veya malnütrisyonlu olması anne sütünün bebeğe yeterli olmayacağı düşüncesine neden olabilmekte ve emzirme sonlandırabilmektedir. Ancak annenin beslenmesinin desteklenmesi halinde emzirmenin devam ettirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu gibi durumlarda annenin beslenmesi desteklenerek bebeğin anne sütü alımına devam etmesi gerekmektedir. Emzirmenin bırakılması geri döndürülemez bir durum olmamakla birlikte bebeğin annenin memesine konması ve emmeye başlaması anne sütü üretimini ve salınımını arttırmaktadır. Bebeğin mevcut bir hastalığı var ise afet durumlarında temiz içme suyuna ulaşımın mümkün olmaması nedeniyle sağlıklı sularla hazırlanan formül mamaların bebeğe verilmesi hastalığın ciddiyetini arttırabilmektedir. Özellikle afet durumlarında sık rastlanan enfeksiyonlara ve bulaşıcı hastalıklara bağlı gelişen ishal vb. hastalıklarda bebeğin anne sütü alması ile sıvı kayıplarının önlenmesi çok önemlidir (Özbek ve Bağcı Bosi, 2023). DeYoung ve arkadaşları tarafından 2015 Nepal depremini yaşayan annelerin bebek beslenmesi ve sağlığına ilişkin algılarının araştırıldığı bir çalışmada; annelerin sütünün bebek için yeterli olmadığını düşünmesi sonucunda annelerin formül mama kullanımına yönlendiği belirlenmiştir (DeYoung, Suji & Southall, 2018).

Afetlerde Bebek ve Çocuklar için Beslenme Müdahaleleri

Doğal afet durumunda besin dağıtımının önceliklerini belirlenmesi, malnütrisyon durumunun tespit edilmesi ve hangi tür müdahale programına ihtiyaç olduğuna karar vermek için hızlı ve objektif bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Değerlendirme sonrasında da beslenme durumundaki değişiklikler düzenli olarak izlenmelidir. Doğal afetlerde beslenme açısından en savunmasız grup olarak ele alınan çocukların beslenme risklerini önlemek, zamanında teşhis ve tedavi etmek için beslenme adına tüm bu uygulamalarda çocuklara öncelik verilmelidir (Fan, 2013; Salama, 2001). Buna göre sağlık çalışanlarına ve ölçüm yapacak kişilere çocukların beslenme durumlarını standart ilkelere uygun olarak değerlendirme, antropometrik ölçümler, referans değerler ve sınır değerleri gibi konularda bilgi sahibi olması için gerekli eğitimler verilmelidir (WHO, 1999). İran'da 2017 yılında meydana gelen deprem sonrasında ilk 10 günde yapılan sağlık hizmetlerinin güçlü ve zayıf yönlerinin incelendiği bir çalışmada güçlü yönler arasında ilk hafta bebeklerin ve 5 yaş altı çocukların orta üst kol çevresi

ölçülere beslenme durumlarının hızlı bir şekilde değerlendirilmesi yer almaktadır (Peyravi ve ark.,2019).

Afet durumunda 1-6 yaş ve üzeri çocukların beslenme sorunları çocuk beslenmesinin ihmalı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Etiler, 2012). Bu durumda özellikle aile bireylerinin tamamı vefat eden veya ailesinden haber alınamayan çocukların sağlık taraması en kısa zamanda yapılmalıdır. Çocuğun öncelikle psikososyal çevresi genişletilerek destek sağlanmalı ve geliştirilen güven duygusu sonucunda uygun çocuk beslenmesi planlanmalıdır. Ayrıca bu çocuklara bakan gönüllü, komşu veya akrabalara çocuğun beslenmesinin sağlanması için ek gıda yardımının yapılması da gerekmektedir (Kaya ve Özcebe, 2013).

Bebeklerin hem besin kaynağı hem de bağışıklık sistemlerinin en temel ögesi olan anne sütünün önemi afet durumlarında daha önemli hale gelmektedir. Anne sütünün içerisinde yer alan antibakteriyel ve antiviral ajanlar afetten etkilenen bebekler için su ve besinler aracılığıyla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olacaktır (Etiler, 2012). Emzirmenin, özellikle doğal afetler sırasında her yıl 820.000'den fazla küçük çocuğun hayatını kurtarabilecek ideal bir beslenme olduğu bildirilmektedir (Branca & Schultink, 2016; WHO, 2021). Emzirme her ne kadar bebek için faydalı bir uygulama olarak ele alınsa da emziren bireyi de önemli ölçüde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda Kanada'da doğal afetin ardından anneler emzirmenin kendilerini rahatlattığını, Haiti'deki bir anne, emzirme yeteneği dışında depremde her şeyi kaybettiğini bildirmiştir (Dörnemann ve Kelly, 2013; DeYung ve ark., 2018). Bu vaka çalışmaları, emzirmenin çalkantılı durumlarda kadınlara ve bebeklerine teselli sağlama potansiyeli olduğunu göstermektedir (DeYung ve ark.,2018).

Emziren kadınların afet nedeniyle psikolojik ve fizyolojik sorunlar yaşamasına bağlı süt salgısının azalması veya emziren kadının yaşamını yitirmesi sonucu 0-6 aylık bebeğinin sağlığının risk altına girmesi muhtemeldir (Yılmaz ve Arslan, 2018). Hindistan'ın Pondicherry kentinde gerçekleşen tsunaminin ardından yapılan bir çalışmada, anneler emzirmelerinin etkilendiğini hissettiklerini ifade etmişlerdir (Adhisivam, Srinivasan ve Soudarssanane, 2006). Bu süreçte bazı kurallar göz önünde bulundurularak emzirme teşvikinin sağlanması ile bebek ve çocukların beslenmesine devam edilmesi gerekmektedir. Bu kurallar;

- Anne sütü benzeri ürünler, bebek mamaları, biberonlar ve emzikleri, ticari bebek mamalarının kabul edilmemesi,
- İhtiyaç halinde; beslenme programının yürütülmesinden sorumlu kişilerce titizlikle incelenerek kabul edilmesi ve uygulanması,
- Anne sütü kabulünde etiketlere dikkat edilmesi ve özel etiket taşımayan ürünlerin kabul edilmemesi,
- İlgili ürünlerin yetkili kişilerce dağıtılması, en kısa zamanda annelerin emzirmeye başlanmasının sağlanması,
- Anne sütü benzeri ürünlerin genel dağıtıma dahil edilmemesi,
- Ürünlerin Anne Sütü Muadillerinin Uluslararası Pazarlama Kurallarına (WHO, 2017) uygun ürünler olması şeklindedir (Özbek ve Bağcı Bosi, 2023).

Anne afet durumundan fiziksel olarak olumsuz etkilenmediyse uygun steril koşullar ve mahremiyet sağlanarak emzirmenin desteklenmesi ve devamlılığının sağlanması gerekmektedir. Endonezya'da doğal afet sonrası 2 yaş altı çocuklarda bodurluğu önlemeye yönelik spesifik müdahalelerin araştırıldığı bir çalışmada 2 yaş altı çocuklarda bodurluk yaygınlığının %37,24 bulunduğu bodurluğu önlemede istatistiksel olarak anlamlı olan tek özel müdahale davranışının ise bebeklerin iki yaşına kadar emzirmek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hafid ve ark.,2021). Ancak emzirmenin mümkün olmadığı durumlarda (öksüz çocuk, ciddi

malnütrisyonlu anne, annenin emzirmeyi istememesi veya anne sütünün geçici olarak kesilmesi vb.) anne sütü bankaları, diğer emziren anneler, bebek formülleri, yerel firma üretimleri, geçici olarak kullanılmak zorunda kalınabilir (Özbek ve Bağcı Bosi, 2023). Diğer seçeneklere ulaşmak mümkün olmadığında anne sütüne ulaşamayan bebeklerin beslenmesi mama veya formül ile desteklenmelidir. Bebeğin formül mama ile beslenmesi gerekiyorsa kullanıma hazır sıvı bebek maması (RTF) en güvenli seçenektir. Sıvı bebek mamalarının su ile karıştırılmasına gerek duyulmaması ve steril bireysel tek kullanımlık kaplar halinde bulunması nedeniyle özellikle afet durumlarında tercih edilmelidir. Eğer küçük miktarlarda verilmesi gerekiyorsa biberon kullanılmadan, kaşık veya tek kullanımlık kapta verilmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı Deprem Bilgilendirme Platformu). Kuzey Pakistan’da 2005 yılında gerçekleşen deprem sonrasında yapılan bir çalışmada verilen gıda yardımlarıyla 5 yaş altı çocuklardaki akut beslenme yetersizliğinin önlendiği bildirilmiştir (Hossain, Maggio & Sullivan, 2009).

Bebekler için ilk 6 ay anne sütü besin ihtiyacını yeterli düzeyde karşılamaktadır. Bebekler için ilk 6 ay anne sütü ideal bir kaynağı olmakla birlikte 6 aydan sonra anne sütünün yanı sıra besin destekleri ile enerji, demir, vitaminler ve eser element ihtiyaçlarının karşılanması gerekmektedir (AAP,2012). İran’da gerçekleşen depremin ardından yapılan bir çalışmada 2 yaş altı çocuklara besin desteği takviyesi olarak A ve D vitaminleri kalsiyum, demir ve multivitamin desteği verildiği bildirilmiştir (Peyravi ve ark.,2019). Literatürde 6-12 ay aralığındaki bebeklere ise ek gıda olarak kuru baklagiller ve yumurta verilmesi gerektiği belirtilmektedir (Yılmaz ve Arslan, 2018). Bebeklerde demir eksikliği bulgularının ek gıda döneminde yaygın olarak görülmesi afetten etkilenen bebeklere demir desteğinin sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır (Etiler, 2012). Nepal’de gerçekleşen deprem sonrası Nepal Hükümeti depremden etkilenen bölgelerde ikamet eden beş yaşından küçük çocuk ve annelere temel besin hizmetleri paketlerin ulaştırılması için “Çocuk Beslenme Haftası” olarak acil beslenme müdahalesi başlatmıştır. Bu uygulama sayesinde birçok besin takviyesinin yanı sıra gebeliğinin 2. ve 3. trimesterinde olan hamile kadınlar ile doğum sonrası erken döneminde olan annelerin demir ve folik asit ihtiyaçları karşılanmıştır (Aguayo, Sharma & Subedi, 2015). Afet bölgesinde yaşayan küçük çocuklar temiz su ve sanitasyon eksikliğine bağlı olarak çeşitli bulaşıcı hastalıklara ve enfeksiyonlara yatkın hale gelebilirler (Hirani ve ark., 2021). Kızamık enfeksiyonu ve ishal tanısı bulunan çocukların A vitamini rezervi hızla azalmaktadır (Besler ve Aksoy, 1990). A vitamini rezervlerinin azalması antijenlere karşı antikor gelişimini azaltmaktadır. Böylece afetten etkilenen kişinin bedeni enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelmektedir (Toole ve Waldman, 1997). Nepal’de 2015 yılında gerçekleşen deprem sonrası uygulamaya geçilen Acil Beslenme Müdahalesi ile 6-59 ay aralığındaki çocukların bağışıklık sistemini güçlendirmek için depremden sonraki 3 aylık süre boyunca 6-11 aylık çocuklar için 100 000 IU; 12-59 aylık çocuklar için 200 000 IU olmak üzere A vitamini takviyesi sağlanmıştır (Aguayo, Sharma & Subedi, 2015).

Afet durumunda afetzedelerin beslenme hizmetlerinin planlaması ve sunulmasının yanı sıra beslenme hizmeti verecek olan kamu, özel ve STK’ların koordinasyonu Türk Kızılay’ı tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda Kızılay afetzedelere uygun beslenme hizmetlerinin yürütülmesi, beslenme için gerekli tesislerin kurulması, afet bölgesine yiyecek, içecek ve içilebilir su temininin sağlanması, gıda dağıtım standartlarının belirlenmesi, gıda tedarik zincirinin kurulması ve gıda dağıtımının yapılması hizmetlerden sorumludur (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2013; Türk Kızılay, 2017). Bu uygulamaların doğru zamanda ve uygun şekilde yapılması için sahada görev alan sağlık görevlilerine büyük ihtiyaç vardır. Hemşireler, afetin afet öncesi (hazırlık aşaması), afet anı (yanıt aşaması) ve afet sonrası (iyileşme dönemi) aşamalarında önemli rol ve sorumlulukları bulunan bu sağlık profesyonellerinden birisidir (Demirbaş ve ark. 2013). Hemşirelerin beslenme yetersizliği yüksek olan veya risk gruplarında yer alan çocuklar için zamanında teşhis ve tedavinin sağlanması konusunda uygun hemşirelik

uygulamalarını planlamaları gerekmektedir. Bunlar arasında çocuklarda büyüme ve gelişmenin takibi için boy-kilo ölçümü, hastalıklara bağlı beslenme yetersizliğini önlemek için aşı takibi, riskli durumları belirlemek için emziren kadının sağlık durumunun değerlendirilmesi, aileye veya emziren kadına çocuk beslenmesi veya anne sütü ile ilgili eğitimlerin verilmesi gibi uygulamalar yer almaktadır (Gerçek Öter ve ark., 2021; Demirbaş ve ark. 2013; Olchin ve Krutz, 2012). Afetlerde emzirmenin sürdürülerek veya yeniden başlatılarak beslenmenin sağlanması da hemşirenin sorumlulukları arasında yer almaktadır (Gözübüyük ve ark., 2015). Bunun için hemşirelerin emziren kadına psikososyal destek ve emzirme için özel alan sağlayarak, gıda yardımları içerisinde yer alan formül mamaların afet sırasında uygun şekilde dağıtılmasını düzenleyerek ve gerekli durumlarda kullanılmasını sağlayarak emzirmenin sürdürülmesini destekleyebilirler (DeYoung, Suji & Southall, 2018; Talley ve Boyd, 2010).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Afetlerde değişen şartlar nedeniyle hassas gruplar arasında yer alan bebek ve çocukların beslenmesi de değişikliğe uğramaktadır. Özellikle emziren kadınların afetten psikolojik veya fiziksel olarak etkilenmesi anne sütü ile beslenen çocukların beslenmelerini de olumsuz etkilemektedir. Bunun yanı sıra afet sonrası yapılan gıda yardımı kapsamında formül mama dağıtımının bilinçsiz yapılması ya da sınırlandırılmaması çocuklar için çeşitli hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Afet sonrası çocuklarda emzirme ve beslenme durumunun değerlendirildiği çalışmalarda beslenme durumunun saptanması, emzirmenin sürdürülmesi, formül mama ve besin dağıtımında sorunlar olduğu vurgulanmaktadır. Afet gibi acil durumlarda çocuklarda morbidite ve mortalitenin azaltılması, annenin psikolojik sağlığının olumlu yönde sürdürülmesi ve maddi kayıpların önüne geçilmesi için anne sütü alan çocukların emzirmeye devam etmesi ya da anne sütüne erişimin ve takviye besin öğelerinin temininin sağlanması, anne sütüne erişimin mümkün olmadığı özel durumlarda belirli kurallar çerçevesinde anne sütü içeriğine eş değer nitelikte formül mamaların kullanılması gerekmektedir. Bu kapsamda afet beslenme planının oluşturularak; mevcut besin kaynaklarının belirlenmesi, çocuk için gerekli olan besin öğelerinin dağıtımına öncelik verilmesi ve emzirmenin sağlanması için özel alanlarının oluşturulması oldukça önemlidir. Afet durumunda beslenme planlaması ve dağıtımı kamu kurumları tarafından organize edilse de gerek sahada gerek afet bölgesindeki sağlık kurumlarında çalışan hemşirelere emzirme ve beslenmenin sağlanması konusunda önemli görevler düşmektedir. Bunun için riskli bölgede çalışan hemşireler başta olmak üzere tüm hemşirelere afet durumlarında emzirmenin sürdürülmesi, çocuklar için uygun beslenme planlamasının yapılması, gerekli besin öğelerinin sağlanması ve kontrollü dağıtımına ilişkin bilgi düzeylerinin tespit edilmesi ve gerekli eğitimlerin verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Adhisivam, B., Srinivasan, S., Soudarssanane, M. B., Deepak Amalnath, S., & Nirmal Kumar, A. (2006). Feeding of infants and young children in tsunami affected villages in Pondicherry. *Indian Pediatrics*, 43(8), 724–727
- Aguayo, V. M., Sharma, A., & Subedi, G. R. (2015). Delivering essential nutrition services for children after the Nepal earthquake. *The Lancet Global Health*, 3(11), E665–E666. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00184-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00184-9)
- Aker, A. (2006). 1999 Marmara depremleri: epidemiyolojik bulgular ve toplum ruh sağlığı uygulamaları üzerine bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17(3), 204 - 212.
- Andersson N., Paredes-Solis S., Legorreta-Soberanis J., Cockcroft A. & Sherr L. (2009) Breast-feeding in a complex emergency: four linked cross-sectional studies during the Bosnian conflict. *Public Health Nutrition* 13, 2097–2104.
- Demirbaş, H., Sezer, A., Ergun, A.(2013). Afet yönetiminde halk sağlığı hemşiresinin rol ve sorumlulukları. *Florence Nightingale Hemşirelik dergisi*. 21 (2), 122-128.
- DeYoung, S., Suji, M., & Southall, H. G. (2018). Maternal perceptions of infant feeding and health in the context of the 2015 Nepal earthquake. *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*, 34(2), 242–252. <https://doi.org/10.1177/0890334417750144>
- DeYoung, S. E., Chase, J., Branco, M. P., & Park, B. (2018). The effect of mass evacuation on infant feeding: the case of the 2016 Fort McMurray wildfire. *Maternal And Child Health Journal*, 22(12), 1826–1833. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2585-z>
- Dong, C., Ge, P., Zhao, X., Wang, J., Fan, H., Ren, X., & Yin, S.-A. (2014). Growth and anaemia among infants and young children for two years after the Wenchuan Earthquake. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 445–451.
- Dörnemann, J., & Kelly, A. H. (2013). 'It is me who eats, to nourish him': a mixed-method study of breastfeeding in post-earthquake Haiti. *Maternal & Child Nutrition*, 9(1), 74–89. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2012.00428.x>
- Fan C. N. (2013). Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics, 15(6), 427–430.
- Goudet, S. M., Griffiths, P. L., Bogin, B. A., & Selim, N. (2011). Impact of flooding on feeding practices of infants and young children in Dhaka, Bangladesh Slums: what are the coping strategies?. *Maternal & Child Nutrition*, 7(2), 198–214. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00250.x>
- Gözübüyük, A., Duras, E., Dağ, H. & Arıca, V. (2015). Olağanüstü durumlarda çocuk sağlığı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (3), 324-330. doi: 10.5799/ahinjs.01.2015.03.0544
- Gribble K.D. (2005) Infant feeding in the post Indian Ocean tsunami context: reports, theory and action. *Birth Issues* 14, 121–127.
- Gribble, K. D., McGrath, M., MacLaine, A., & Lhotska, L. (2011). Supporting breastfeeding in emergencies: protecting women's reproductive rights and maternal and infant health. *Disasters*, 35(4), 720–738. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7717.2010.01239.x>

Hafid, F., Taqwin, T., Linda, L., Nasrul, N., Ramadhan, K., & Bohari, B. (2021). Specific interventions to prevent stunting in children under 2 years after the natural disaster. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(E), 64-69.

Hipgrave, D. B., Assefa, F., Winoto, A., & Sukotjo, S. (2012). Donated breast milk substitutes and incidence of diarrhoea among infants and young children after the May 2006 earthquake in Yogyakarta and Central Java. *Public Health Nutrition*, 15(2), 307–315. <https://doi.org/10.1017/S1368980010003423>.

Hossain, S. M., Maggio, D. M., & Sullivan, K. M. (2009). Relationship between food aid and acute malnutrition following an earthquake. *Food And Nutrition Bulletin*, 30(4), 336–339. <https://doi.org/10.1177/156482650903000404>

Herrera-Fontana, M. E., Chisaguano, A. M., Villagomez, V., Pozo, L., Villar, M., Castro, N., & Beltran, P. (2020). Food insecurity and malnutrition in vulnerable households with children under 5 years on the Ecuadorian coast: a post-earthquake analysis. *Rural And Remote Health*, 20(1), 5237. <https://doi.org/10.22605/RRH5237>

Infant and Young Child Feeding in Emergencies (IFE) Core Group. (2007). Infant and young child feeding in emergencies. *Operational Guidance for Emergency and Relief Staff and Programme Managers* [internet]. Erişim adresi: <http://www.enonline.net/resources/6> Erişim tarihi: 24.04.2023.

International Baby Food Action Network (IBFAN). (2005). Fact sheet on feeding babies in emergencies [internet]. Erişim adresi: <http://www.enonline.net/resources/370>. Erişim tarihi: 24.04.2023.

Ishii, K., Goto, A., Ota, M., Yasumura, S., Abe, M., Fujimori, K., & Pregnancy and Birth Survey Group of the Fukushima Health Management Survey (2016). Factors associated with infant feeding methods after the nuclear power plant accident in Fukushima: data from the pregnancy and birth survey for the fiscal year 2011 Fukushima Health Management Survey. *Maternal And Child Health Journal*, 20(8), 1704–1712. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-1973-5>

Kaya, E., Özcebe, H. (2013). Afetlerin çocuk sağlığı üzerindeki etkileri. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(4), 455-464.

Khosravi, B., Xosravi, T., Ziapour, A., Fattahi, E., Chaboksavar, F., & Yoosefi Lebni, J. (2021). Challenges and problems facing 2017 kermanshah earthquake survivors: a qualitative study. *Community Mental Health Journal*, 57(2), 340–348. <https://doi.org/10.1007/s10597-020-00652-1>

Maayeshi, N., & Salehi-abargouei, A. (2018). Nutrition support in earthquakes: a comprehensive program is needed for Iran. *JDER.1* (2) :51-54.

McGrath M., Seal A. & Taylor A. (2002) Infant feeding indicators for use in emergencies: an analysis of current recommendations and practice. *Public Health Nutrition* 5, 365–372

Olchin ve Krutz 2012, L., Krutz, A. (2012). Nurses as first responders in a mass casualty. *Journal of Trauma Nursing: the Official Journal of the Society of Trauma Nurses*. 19(2): 122-129.

Özbek M., Bağcı Bosi T. Afet ve acil durumlarda bebek ve çocuk beslenmesi. *HÜTF Halk Sağlığı AD. AD Deprem Kaynaklı Afetlere Yönelik Toplum İçin Bilgilendirme Serisi-2023/6*. [Internet] <http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/> Erişim: 11.04.2023

Salama, P., Assefa, F., Talley, L., Spiegel, P., van Der Veen, A., & Gotway, C. A. (2001). Malnutrition, measles, mortality, and the humanitarian response during a famine in Ethiopia. *JAMA*, 286(5), 563–571. <https://doi.org/10.1001/jama.286.5.563>

Section on Breastfeeding (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *American Academy of Pediatrics*, 129(3), e827–e841. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552>

Shrestha, S., Thorne-Lyman, A. L., Manohar, S., Shrestha, B., Neupane, S., Rajbhandary, R., Shrestha, R., Klemm, R. D., Nonyane, B. A., Adhikari, R. K., Webb, P., & West, K. P. (2018). Pre-earthquake national patterns of preschool child undernutrition and household food insecurity in Nepal in 2013 and 2014. *Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition*, 27(3), 624–637. <https://doi.org/10.6133/apjcn.092017.04>

Talley, L. E., & Boyd, E. (2013). Challenges to the programmatic implementation of ready to use infant formula in the post-earthquake response, Haiti, 2010: a program review. *PloS one*, 8(12), e84043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084043>

T.C. İçişleri Bakanlığı Afet ve Acil Durum Yönetim Başkanlığı. Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP). Ankara 2013. Erişim: https://www.afad.gov.tr/kurumlar/afad.gov.tr/2419/files/Afet_Mud_Pl_ResmiG_20122013.pdf. Erişim tarihi:11.04.2023.

The International Code of Marketing of Breastmilk Substitutes. WHO 2017 [Internet] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254911/WHO-NMH-NHD-17.1-eng.pdf> (Erişim:11.04.2023).

Törüner E. K, Büyükgönenç L (2015) Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları.1. Baskı, *Göktuğ Yayıncılık, Ankara*, s: 359-391.

Turner, T. J., Barnes, H., Reid, J., & Garrubba, M. (2010). Evidence for perinatal and child health care guidelines in crisis settings: can Cochrane help?. *BMC public health*, 10, 170. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-170>

Türk Kızılay. Türk Kızılayı Afetlerde Beslenme Hizmetleri Kılavuzu. Ankara, 2017. Erişim: https://www.kizilay.org.tr/Upload/Dokuman/Dosya/86107045_afetlerde-beslenme-hizmetlerikilavuzu.pdf. Erişim tarihi:11.04.2023.

Yılmaz, H.Ö., Arslan, M. (2018). Acil Durum ve Afetlerde Beslenme. Erdem, G. & Kaya, A.(Eds.), 1. Uluslararası Afet Yönetimi Kongresi, 22-24 Ekim 2018 (s.84-90). Gümüşhane, ISBN: 978-605-4838-17-2

Young, H., Borrel, A., Holland, D., & Salama, P. (2004). Public nutrition in complex emergencies. *Lancet (London, England)*, 364(9448), 1899–1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17447-3)

World Health Organization [WHO]. (1999). Rapid health assessment protocols for emergencies. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42035>

World Health Organization [WHO]. (2004). Guiding principles for feeding infants and young children during emergencies. Geneva, World Health Organization, <https://www.who.int/publications/i/item/9241546069>.

Adölesanlarda Yeme Bozuklukları ve Hemşirelik Yaklaşımları

Berrin GÖGER
İlknur KAHRİMAN

Giriş

Yeme bozuklukları aritmiler, elektrolit bozuklukları veya lökopeni gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen anormal yeme veya kilo kontrol davranışları ile karakterize ciddi psikiyatrik bozukluklardır (Treasure, Duarte & Schmidt, 2020). Tarihi eski çağlara dayanan yeme bozuklukları patolojik durumlar arasında gösterilir. Anoreksiya Nervoz'a'nın (AN) 1500'lü, Bulimia Nervoz'a'nın (BN) ise 1979'lara dayanan bir geçmişi olduğu söylenmektedir (Garner & Garfinkel, 1997).

1789'da Fransa'da bir hastanın ölümünün aşırı iştahsızlık sonucu meydana geldiği ve 19. yüzyılda ise doktorların hastalarına yeme bozukluklarını gösteren tanımlar koyduğu bildirilmiştir (Ertekin-Aslantaş, 2010). Yeme bozuklukları, Küresel hastalıklar, yaralanmalar ve risk faktörleri çalışması (2019)'da yer alan zihinsel bozukluklar içinde ifade edilirler ve günümüzde gelişmiş ülkelerdeki genç nüfustaki prevalansının son 50 yılda önemli ölçüde artması nedeniyle bir halk sağlığı sorunu kabul edilmiştir (Lopez-Gil ve diğerleri, 2022).

Bu bölümde ilk olarak DSM-4 ve DSM-5'te yer alan tanı gruplarının sınıflandırılmalarına değinildikten sonra anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, pika, tıkinircasına yeme bozukluğu ve kaçınan/kısıtlı yeme bozukluğu ile ilgili tanı ölçütleri, risk faktörleri, patofizyolojileri, komorbiditeleri, komplikasyonları aktararak, tedavileri ve hemşirelik yaklaşımları ele alınacaktır. Daha sonra tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu, tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu ve son olarak da geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğunda tanı ölçütleri ve hemşirelik yaklaşımlarına yer verilecektir.

Yeme bozukluklarının DSM-4'ten DSM-5'e sınıflandırılması

Yeme Bozuklukları, DSM-4 Tanı Ölçütleri El Kitabında Anoreksiya Nervoz'a, Bulimia Nervoz'a ve Başka Türli Adlandırılmayan Yeme Bozuklukları olarak üç ana başlıkta sınıflandırılmıştır (APA, 2000). DSM-5'te yeme bozukluklarına ilişkin tanı grubunun adı "Beslenme ve Yeme Bozuklukları" olarak değiştirilmiştir. Pika, Geri Çıkarma (Geviş Getirme) Bozukluğu, Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu, Anoreksiya Nervoz'a, Bulimia Nervoz'a, Tıkinircasına Yeme Bozukluğu, Tanımlanmış Diğer Bir Beslenme ve Yeme Bozukluğu ile Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu olmak üzere sekiz ana başlıkta sınıflandırılmıştır (Vardal, 2015).

Anoreksiya nervoza

Anoreksiya Nervoz'a (AN) kişinin gelişimi, yaşı ve cinsiyetine göre önemli ölçüde düşük vücut ağırlığı ile karakterize kısıtlayıcı bir yeme bozukluğudur (Timko ve ark., 2021). Tipik başlangıç yaşı ergenlik dönemindedir (Swanson ve ark., 2011).

En yüksek insidans oranı 15 ile 19 yaş arasındaki kadınlarda görülmekle birlikte AN, tipik olarak açlık veya intihar komplikasyonlarından kaynaklanan tüm ruh sağlığı bozuklukları

arasında en yüksek ölüm oranına sahiptir. (Jaite ve ark., 2013; Peterson & Fuller, 2019). Tablo 1’de DSM-V’te AN tanısı konulabilmesi için üç kritere yer verilmiştir.

Tablo 1. DSM-5’e göre AN’nin tanı ölçütleri

1. Gereksinimlere göre erke (enerji) alımını kısıtlama tutumu, kişinin yaşı, cinsiyeti, gelişimsel olarak izlediği yol ve beden sağlığı bağlamında belirgin bir biçimde düşük bir vücut ağırlığının olmasına yol açar. Belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığı, olağan en düşüğün altında ya da çocuklar ve gençler için beklenen en düşüğün altında olarak tanımlanır.
2. Kilo almaktan ya da şişmanlamaktan çok korkma ya da belirgin bir biçimde düşük vücut ağırlığında olmasına karşın kilo almayı güçleştiren sürekli davranışlarda bulunma.
3. Kişinin vücut ağırlığını ya da biçimini nasıl algıladığıyla ilgili bir bozukluk vardır, kişi, kendini değerlendirirken vücut ağırlığı ve biçimine yersiz bir önem yükler ya da o sıradaki düşük vücut ağırlığının önemini hiçbir zaman kavrayamaz.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

DSM-5, AN’nin iki alt tipini tanımlar: Kısıtlayıcı tip ve tıknırcasına yeme veya temizleme tipi. Her ikisi de üç aylık bir zaman çerçevesi ile karakterize edilir. Kısıtlayıcı tipte hastalar öncelikle diyet, oruç tutma ve/veya aşırı egzersiz yoluyla kilo vermeyi başarır. Tıknırcasına yeme veya arınma tipi teşhisi konan hastalar, tekrarlayan kendi kendine kusma atakları veya laksatiflerin, diüretiklerin veya lavmanların yanlış kullanımıyla meşguldürler (Peterson & Fuller, 2019).

Risk faktörleri

Kadın cinsiyeti, ailede yeme veya akıl sağlığı bozukluğu teşhisi konmuş bir bireyin varlığı biyolojik faktörler arasında, Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB), mükemmelliyetçilik, beden imajı memnuniyetsizliği, anksiyete ve depresyon psikolojik faktörler arasında ve zayıf bir bedene değer veren bir kültürün içerisinde olmak, alay, zorbalık ve sınırlı sosyal çevre de çevresel veya kültürel faktörler arasında değerlendirilmektedir (Pike ve ark., 2021).

Patofizyolojisi

Kalorilerin aşırı kısıtlanması kız adölesanlarda büyümeyi engelleyebilir ve amenoreye yol açabilir. Bu durum aşırı egzersiz ile birleştiğinde, protein eksikliklerine neden olarak kardiyovasküler, renal, gastrointestinal, dermatolojik, hematolojik ve üreme sistemlerinin fonksiyonlarını bozar (Campell & Peebles, 2014).

Komorbiteler

AN hastalarında artmış bir psikiyatrik komorbite yükü vardır. Bu hastalarda genellikle depresyon, obsesif eğilimler, sosyal kaygı, ayrılık kaygısı, yutma veya kilo alma korkusu görülebilir (Lock & La Via, 2015). AN ile ilişkili diğer yaygın psikiyatrik bozukluklar arasında ise kişilik bozuklukları ve kendi kendine zarar verme davranışları yer alır (Campell & Peebles, 2014).

Komplikasyonlar

AN ile ilişkili komplikasyonlar artan kilo ile düzelirken bazı komplikasyonlar kronikleşebilir (Campell & Peebles, 2014). Çeşitli organların etkilenmesi söz konusu olmakla birlikte endokrin sistemde ergenliğe geç girme, amenore ve infertilite görülebilir. Prepubertal duruma dönüş en yaygın değişiklik olup hipoglisemi görülebilir (Westmoreland, Krantz & Mehler, 2016).

Bir yıl sonra hastalarda kemik yoğunluğunda azalma olabilir. Gri ve beyaz cevherin atrofiye uğramasıyla da nörobilişsel işlevler yetersiz beslenmeye bağlı olarak bozulabilir. Aritmi ve ani ölümden kardiyak komplikasyonlar arasında değerlendirilmektedir (Sylvester & Forman, 2008; Westmoreland, Krantz & Mehler, 2016).

İşlev kaybına uğramış faringeal kaslardan kaynaklı disfaji, mide boşalmasının yavaşlaması ve kronik kabızlıkla birlikte gastrointestinal sistem spontan gelişen pnömotoraks ve pulmoner fonksiyonlardaki anormallikler sonucu solunum sistemi etkilenir (Westmoreland, Krantz & Mehler, 2016).

Hastaların kendi kendilerine sıvı kısıtlamasına bağlı olarak dehidratasyon ve böbrek yetmezliklerine ek olarak proteinüri ve hematuride renal sistemde meydana gelen komplikasyonlar arasında sayılabilir. Anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik sorunlar ortaya çıkabilir (Campbell & Peebles, 2014). Tad alma duyusunda anormallikler ve dermatolojik olarak da kuru cilt, akne, saç dökülmeleri, hiperpigmentasyon, dermatit, peteşi, kaşıntı, eritem ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi komplikasyonlar görülmektedir (Peterson & Fuller, 2019).

Tedavi

Anoreksiya Nervozanın tıbbi tedavisinde ayakta tedavi birinci basamak tedavi olmasına rağmen bazı hastalar için yatarak tedavi gerekebilir. Çocuk ve ergen psikiyatristleri, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimleri, fizyoterapistler ve hemşireler AN tedavisinin yürütülmesindeki sağlık profesyonelleri ekibini oluşturur (Herpertz-Dahlmann, 2017).

Yatarak tedavinin en önemli hedefi beslenme rehabilitasyonudur. Yüksek enerjili gıdalar ve nazogastrik tüple beslenme sağlıklı bir vücut ağırlığı için esas alınmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ile Avrupa İlaç Ajansı tarafından adolesan dönem AN için hiçbir ilacın onaylanmadığı bildirilmektedir. Ancak yüksek ajitasyon ve endişe durumlarında nöroleptiklerin kullanılabileceği söylenmektedir (Herpertz-Dahlmann & Dahmen, 2019). Tablo 2’de ise AN’de hemşirelik yaklaşımları genel hatlarıyla sunuldu.

Tablo 2: Anoreksiya nervozada hemşirelik yaklaşımları

Hemşirelik yaklaşımları kapsamlı değerlendirmenin bir parçası olan fiziksel ve psikiyatrik değerlendirmeyi içerir.
Hemşireler hastanın yeme alışkanlıklarını ve beden imajını değerlendirerek gıda alımını, kilodaki dalgalanmaları değerlendirir.
Hasta oral alımı tolere edemiyorsa hekim istemiyle parenteral yolla beslenir. Bu dönemde kateter bakımı ve enfeksiyon kontrolü yapılır.
Nazoduedonal veya nazogastrik tüplerle beslenmede kurallara uygun hareket edilir. Tüpün bakımı, belirli periyotlardaki değişimi, verilen besinin ısı ve verilme süresi önemlidir.
Bireyin yaşam bulguları ve laboratuvar testi gereksinimleri, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonları değerlendirilir.
Asit-baz, sıvı-elektrolit dengesi izlenir. Aldığı-çıkarıldığı takibi (ACT) yapılır.
Kadın hastalarda menstrüel geçmiş değerlendirilir.
Hastanın beslendiği ortamın fiziksel özellikleri önemlidir.
Hemşireler, psikoterapistler, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi ve diyetisyenlerle birlikte multidisipliner bir yaklaşım kullanılmalıdır.
Hekim istemi doğrultusunda ilaç tedavileri uygulanır.
Hastaya yeme davranışlarıyla ilgili olumlu geribildirimler verilir.

Kaynaklar: Çam, O., & Engin, E. (Ed.). (2014). Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı. (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

Bulimia nervoza

Bulimia Nervosa (BN), aşırı yemeyi takiben kusma, aşırı egzersiz veya laksatif kullanımı gibi davranışlarla karakterize bir yeme bozukluğudur. BN'li kişiler tıkanırmasına yemek yerken kontrolden çıktıklarını, kilo ve vücut şekilleriyle ilgili endişelendiklerini bildirirler (Stewart ve ark., 2015).

En yüksek insidans oranı 15 ile 18 yaşları arasında görülmekle birlikte fiziksel sağlık, sosyal etkileşim ve genel yaşam kalitesinde belirgin bozulmaların görülmesiyle birlikte yüksek bir psikolojik yüke yol açar (Hartman ve ark., 2022; Grange & Schmidt, 2005).

DSM-5 'e göre BN tanısı için mevcut ana kriterler tekrarlayan tıkanıklıklar yani kısa bir zaman aralığında alışılmadık derecede fazla miktarda gıda tüketimi, kusma, aşırı fiziksel aktivite veya haftada en az bir kez oruç tutma gibi telafi edici davranışlardır. DSM-V'te BN tanısı konulabilmesi Tablo 3'de yer alan beş kritere yer verilmiştir.

Tablo 3. DSM-5'e göre BN'nin tanı ölçütleri

1. Yineleyici tıkanırmasına yeme dönemleri. Bir tıkanırmasına yeme dönemi aşağıdakilerin her ikisi ile belirlidir:
 - 1.1. Benzer koşullarda, benzer sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden açıkça daha çok yiyeceği, ayrı bir zaman biriminde (örn. herhangi iki saatlik bir sürede) yeme.
 - 1.2. Bu dönem sırasında yemek yemeye ilgili denetiminin kalktığı duyumunun olması (örn. kişinin yemek yemeyi durduramadığı duygusu ne ya da ne denli yediğini denetleyemediği duygusu)
2. Kilo almaktan sakınmak için, kendi kendini kusturma, iç sürdüren (laksatif) ilaçlar, idrar söktürücü (diüretik) ilaçları ya da diğer ilaçları yanlış yere kullanma, neredeyse hiç yememe ya da aşırı spor yapma gibi yineleyen, uygunsuz ödünleyici davranışlarda bulunma.
3. Bu tıkanırmasına yeme davranışlarının ve uygunsuz ödünleyici davranışların her ikisinde, ortalama, üç ay içinde, en az haftada bir kez olmuştur.
4. Kendilik değerlendirmesi, vücut biçiminden ve ağırlığından yersiz bir biçimde etkilenir.
5. Bu bozukluk, yalnızca anoreksiya nervoza dönemleri sırasında ortaya çıkmamaktadır.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Risk faktörleri

Aile öyküsü, sağlıklı yemek yeme ve çocuklukta obezite biyolojik risk faktörleri arasında gösterilirken, duygusal ihmal, travma öyküsü, vücut imajı bozukluğu, zorbalık ve cinsel istismar da psikolojik risk faktörleri arasında gösterilmektedir (Chisuwa & O'Dea, 2010; Pike ve ark., 2021).

Patofizyolojisi

Bulimik sendromlar belirli bir zaman diliminde nesnel olarak büyük miktarlarda gıdanın tekrarlayan tüketimini içeren ve yeme üzerinde kontrol kaybının görülmesiyle karakterizedir. Aralıklı tıkanırmasına yemenin altında yatan biyolojik mekanizmanın iyi anlaşılması BN'nin önlenmesi ve tedavisini ilerletebilir (Mathes ve ark., 2009).

BN'de tıkanırmasına yeme, kendi kendine kusma, aşırı egzersiz, laksatif ve diüretiklerin kötüye kullanımı ve uzun süreli açlık gibi davranışlar eşlik eder. Bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi arasındaki etkileşimler BN patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Butler, Perrini & Eckel, 2021).

BN hastalarında T hücre düzeylerinde eksiklik rapor edilmiştir. T hücre sayısı bağışıklık sistemi fonksiyonunun bir belirtici olduğundan düşük T hücre düzeyi otoimmün hastalık riski ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (Marcos ve ark., 1993).

Komorbiterler

BN artmış mortalite ile ilişkilidir. Sık görülen komorbiditeleri arasında madde kullanım bozuklukları, duygulanım bozuklukları ve kişilik bozuklukları yer alır. Ciddi elektrolit düzensizlikleri, kardiyak aritmiye yol açabilen gastrointestinal, endokrin ve renal bozuklukları içerir (Himmerich ve ark., 2019). Yüksek yağlı bir diyetin kronik tüketimi kilo alımına, metabolik sendroma, insülin direncine ve Tip-2 diyabet gibi obezite ile ilişkili komorbiditelere katkıda bulunur (Butler, Perrini & Eckel, 2021).

Komplikasyonları

BN bir dizi tıbbi komplikasyonla ilişkilidir. Burada komplikasyonun tipi, ciddiyeti ve sıklığı ile doğrudan ilişkilidir. Kendi kendine kusma, laksatiflerin kötüye kullanımı, diüretik ve tiroid hormonunun kötüye kullanımı ve aşırı egzersiz bu hastalarda tıbbi komplikasyonlara yol açar (Steffen ve ark., 2007).

Kendi kendine kusma mide asidinin boğaz ve ağıza doğrudan toksik etkilerinin yanı sıra ıkmama ve nedeniyle de baş ve yüz bölgesinde birçok sorun olabilir (Kadrmaz & Pach, 1995). Mide asidine sık sık maruz kalan dişler zarar görebilir. Asit maruziyeti özefagus tahrişine, özofajite, özofagus darlığına hatta özofagus karsinomuna neden olabilir (Uhlen ve ark., 2014; Denholm & Jankowski, 2011).

Vücuttan mide asidinin kronik kaybı, elektrolit ve asit-baz dengesi üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Hasta hipokalemi ve hiperkarbi ile mücadele etmek zorunda kalır (Brown & Mehler, 2012). Laksatiflerin kullanımıyla birlikte devam eden diyare ve ardından gelen dehidratasyon ile birlikte metabolik alkaloz tablosu ortaya çıkar (Sachs & Mehler, 2016).

Tedavi

BN tanısı almış adölesanlarda son yarım yüzyılda yeme bozukluğu tedavisi için temel olarak aile terapisi tedavisi önerilmektedir. BN tedavisi genellikle ayaktan yürütülmektedir. Ayaktan tedavide olumlu sonuçlar alınabilmekle birlikte, intihar düşüncesi ve madde bağımlılığı gibi durumlarda yatarak tedavi düşünülmelidir. Tedavinin amacı, diyetin düzenlenmesi ve uygunsuz dengeleyici davranışların sonlandırılmasıdır (Gorrell & Grange, 2020). Tablo 4’de BN’de hemşirelik bakımı ve bakımın amacı genel hatlarıyla sunuldu.

Tablo 4: Bulimia nervozada hemşirelik yaklaşımları

Hasta adölesanın yaşam bulguları, asit-baz dengesi, sıvı elektrolit düzeyleri, karaciğer enzimleri vb. yakından takip edilir.
Hastaya aldığı çıkardığı takibi (AÇT) yapılmalıdır.
Hastaya yeme davranışlarıyla ilgili olumlu geribildirimler verilmelidir.
Diyetisyenle iş birliği içerisinde olunmalıdır.
Hastanın kaygı ve endişeleri dinlenmelidir.
Hastaya bulimik davranışlarının zararları anlatılır.
Hastanın mevcut baş etme becerileri değerlendirilerek geliştirilmelidir.
Hasta psikoterapi alması için desteklenir.
Hasta ile terapötik iletişim kurulmalıdır.

Kaynak: Çam, O., & Engin, E. (Ed.). (2014). Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı. (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

Pika

Pika ilk olarak 1563'te bir tıp kitabında, hamile kadınlarda ve çocuklarda jeofajinin açıklandığı bir yerde tanımlanmıştır (Uher & Rutter, 2012). 2013 yılında DSM-5'in Beslenme ve Yeme Bozukluğu kategorisinde Pika ve Ruminasyon Bozukluğu (RB) tanıları yer almıştır. Pika, gıda dışı maddelerin tüketilmesiyle karakterize edilirken, RB'nin ayırt edici özellikleri arasında, gıdanın regürjitasyonu ve ardından yeniden çiğnenmesi, yeniden yutulması veya tükürülmesi yer alır (Hartmann ve ark., 2018).

Her iki bozuklukta da popülasyona dayalı prevalans oranları, etiyolojik modeller ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımları kısıtlıdır (Kelly ve ark., 2014; Nchito ve ark., 2004; Barba ve ark., 2016; Tack ve ark., 2011). Tablo 5'de DSM-5'e göre pika'nın tanı ölçütlerine yer verilmiştir.

Tablo 5: DSM-5'e göre pikanın tanı ölçütleri

1. En az bir ay süreyle, sürekli olarak, besleyici değeri olmayan, besin olmayan maddeleri yeme.
2. Besleyici değeri olmayan, besin olmayan maddeleri yeme tutumu, kişinin gelişimsel düzeyi ile uyumlu değildir.
3. Bu yeme davranışı, kültürel dayanağı olan ya da toplumsal olarak olağan kabul edilebilecek bir uygulama değildir.
4. Bu yeme davranışı, başka bir ruhsal bozukluk bağlamında ortaya çıkıyorsa (örn. anlıksal yetiyitimi [anlıksal gelişimsel bozukluk], otizm açılımı kapsamında bozukluk, şizofreni), ayrıca klinik değerlendirilmeyi gerektirecek denli ağırdır.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Risk faktörleri

Pika'nın kesin nedeninin genellikle bilinmediği bununla birlikte açlık, psikopatoloji, kültür, mikro besin eksiklikleri, gastrointestinal sıkıntı, patojenlere ve toksinlere maruz kalmanın artması dâhil olmak üzere çeşitli risk faktörleri yer almaktadır (Ezzeddin ve ark., 2015).

Patofizyolojisi

Pika ile demir eksikliği anemisi arasındaki güçlü ilişki, bu hastalıkta dopamin iletiminin bozulabileceği hipotezini destekler. Nörobiyolojik, nörogörüntüleme ve psikiyatrik korelasyonlara odaklanılarak araştırılır. Farmakolojik yönetim ve davranış değiştirme stratejileri de tartışılmaktadır. Pika davranışları belirli ortak noktaları paylaşır. Bunların hepsi, farmakolojik ve davranışsal müdahalelere rağmen üstesinden gelinmesi zor olan saplantılı, azimli, mantıksız ve çoğu zaman karşı konulamaz dürtülerdir. Bu nedenle, pikayı istek olarak sınıflandırmak tıbbi olarak uygundur. Bu, pika'nın altında yatan patofizyolojinin diğer bağımlılık biçimlerine benzer olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir (Schnitzler, 2022).

Komorbiter

Tedavi olmadan, diş minesinin aşınması ve geviş getirmeden sosyal yemekten kaçınma ve pikadan gastrointestinal obstrüksiyon gibi önemli sağlık ve psikososyal sonuçlar ortaya çıkabilir (Murray ve ark., 2018). Otizm spektrum bozuklukları, zihinsel yetersizlik, şizofreni ve obsesif-kompulsif bozukluk davranışını işaret eden az sayıda vaka raporu vardır (Aksoy ve ark., 2014).

Komplikasyonları

Pikada gastrointestinal komplikasyonlar (yırtılmalar veya tıkanıklıklar), zehirlenme ve enfeksiyon görülürken, RD'de kilo kaybı, diş çürümesi ve elektrolit dengesizlikleri görülebilir (Decker, 1993; Dumaguing ve ark., 2003; Luoba ve diğerleri, 2005; Saathoff ve ark., 2002; Chial ve ark., 2003).

Tedavi

Orta ve uzun vadede etkili psikolojik terapiler birinci basamakta uygulanabilir. Hastane bakımı hayat kurtarıcı olabilir ve bakıma verimli erişim önemlidir: başlıca zorluk, geniş tedavi açığı ve gecikmelerdir (Juli ve ark., 2021). Tablo 6'da Pikada hemşirelik yaklaşımlarına yer verilmiştir.

Tablo 6: Pikada hemşirelik yaklaşımları

Psikososyal, çevresel, davranışsal ve aile rehberliği yaklaşımları öne çıkarılmalıdır. Öne çıkarılan bu yaklaşımlarla birlikte yenebilir olmayan maddelere erişimin fiziksel olarak kısıtlanması, alışkanlığı tersine çevirebilir
Altta yatan hastalığın tedavisi gereklidir. Pika sekonder olarak ortaya çıkmışsa örneğin demir eksikliği olan olgularda demir tedavisi sıklıkla önerilmekte olup birçok olguda pikayı azaltabilir.
Aile temelli yaklaşım ön plana çıkarılmalıdır. Özellikle uyaran azlığı ve ebeveyn ihmalinin olduğu ortamlardan öğrenilmiş bir davranışın sonucu olarak ortaya çıkabileceği ihtimaline karşın ebeveyn çocuk ilişkisi artırılmalıdır.

Kaynak: Kaçar, M., & Hocaoglu, Ç. (2019). Pika, geri çıkarma bozukluğu nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. Klinik Psikiyatri Dergisi, 22, 347-354.

Tıkınırcasına yeme bozukluğu

Tıkınırcasına yeme, nesnel olarak büyük miktarda (benzer koşullar altında çoğu insanın tüketeceğinden daha fazla) gıda tüketimi ile birlikte yeme üzerindeki kontrol kaybı hissi olarak tanımlanır (Bohon, 2019). Birçok hasta utançtan dolayı yalnız yemek yer ve sonrasında iğrenme, suçluluk veya üzüntü duygularıyla baş etmeye çalışır (Dingemans, Danner & Parks, 2017).

Tıkınırcasına yeme bozukluğu, yemeyle ilgili sıkıntı, yemek yemenin gizliliği veya açlık yokken yemek yeme gibi ilişkili özelliklere ek olarak, tekrarlayan tıkınırcasına yeme atakları ile karakterizedir (Bohon, 2019). Erkek çocuklara kıyasla tıkınırcasına yeme rapor eden kızların yaklaşık iki katı ile %1-3 arasında yaygınlık oranlarını ortaya koymaktadır (Smink ve ark., 2014). Tablo 7'de tıkınırcasına yeme bozukluklarının DSM-5'e göre tanı kriterlerine yer verilmiştir.

Tablo 7: DSM-5'e göre tıkınırcasına yeme bozukluklarının tanı ölçütleri

1. Yineleyici tıkınırcasına yeme dönemleri. Bir tıkınırcasına yeme dönemi aşağıdakilerin her ikisi ile belirlidir: 1.1. Benzer koşullarda, benzer sürede, çoğu kişinin yiyebileceğinden açıkça daha çok yiyeceği, ayrı bir zaman biriminde (örn. herhangi iki saatlik bir sürede) yeme. 2.1. Bu dönem sırasında, yemek yemeyle ilgili denetiminin kalktığı duyumunun olması (örn. kişinin yemek yemeyi durduramadığı duygusu ne ya da ne denli yediğini denetleyemediği duygusu)
2. Tıkınırcasına yeme dönemlerine aşağıdakilerden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder: 2.1. Olağandan çok daha hızlı yeme. 2.2. Rahatsızlık verecek düzeyde tokluk hissedene dek yeme. 2.3. Bedensel açlık duymuyorken aşırı ölçülerde yeme. 2.4. Ne denli yediğinden utandığı için kendi başına yeme. 2.5. Daha sonra kendinden tikslenme, çökkünlük yaşama ya da büyük bir suçluluk duyma.

-
3. Tıkınırcasına yeme ile ilgili olarak belirgin bir sıkıntı duyulur.
 4. Bu tıkınırcasına yeme davranışları, ortalama, üç ay içinde, en az haftada bir kez olmuştur.
 5. Tıkınırcasına yemeye, bulimiya nervozada olduğu gibi yineleyen uygunsuz ödünleyici davranışlar eşlik etmez ve tıkınırcasına yeme, yalnızca Bulimiya Nervozaya ya da Anoreksiya Nervozanın gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.
-

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Risk faktörleri

Çocuklukta açlık ve kontrol kaybı olmadan yemek yeme, ergenlik döneminde tıkınırcasına yeme bozukluğu ve tıkınırcasına yeme davranışını öngörmüştür (Balantekin, Birch & Savage, 2017; Tanofsky-Kraff ve ark., 2011). 7 yaşında açlık yokken yemek yiyen çocuklar arasında, BMI, anksiyete, depresyon, diyet kısıtlaması, duygusal disinhibisyon ve vücut memnuniyetsizliği 15 yaşında tıkınırcasına yemeyi öngördü (Balantekin, Birch & Savage, 2017).

Obeziteye sahip tedavi arayan çocuklar ve ergenler üzerinde yapılan bir çalışmada, Afrikalı-Amerikalılara kıyasla beyaz ırkta tıkınırcasına yeme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Elliott, Tanofsky-Kraff & Mirza, 2013).

Patofizyolojisi

Dürtüsellik, sıklıkla tıkınırcasına yeme bozukluklarında yeme patolojisi ile ilişkilendirilen bir kavramdır (Dingemans, Danner & Parks, 2017). Olumsuz aciliyetin (yani, düşüncesizce davranmaya yönelik duygu temelli eğilimlerin) özellikle alakalı olduğu ve dürtüsellüğün diğer yönlerinden çok daha güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır (Bardone-Cone ve ark., 2016; Claes ve ark., 2015). Bu yeme bozukluğu yemenin genel psikopatoloji, bozulmuş yaşam kalitesi ve aşırı kilo/obezite ile ilişkilidir (Kittel, Brauhardt & Hilbert, 2015).

Bununla birlikte tıkınırcasına yemenin başlamasında ve sürdürülmesinde olumsuz duyguların ve kötü ruh halinin tıkınırcasına yeme ataklarından önce geldiği ve tıkınırcasına yemenin bu duygusal sıkıntıyı azaltmak için bir girişim olabileceğine dair net kanıtlar sunulmuştur (Dingemans, Danner & Parks, 2017).

Komorbiter

Tıkınırcasına yeme bozukluğu olan bireylerin çoğunluğunun, en yaygın olanları arasında duygudurum ve anksiyete bozuklukları olmak üzere, yaşam boyu en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk (%67 ila %79) bulunduğunu ortaya koymaktadır (Hudson ve ark., 2007; Javaras ve ark., 2008; Grilo, White & Masheb, 2009).

Tıkınırcasına yeme ve obezite arasındaki ilişki doğrudan fiziksel sağlık sonuçlarına yol açar ve ayrıca daha yüksek depresyon oranları gibi ilişkili psikolojik sonuçlarının da olduğu bildirilmiştir (Elliot, Tanofsky-Kraff & Mirza, 2013; Sonnevile ve ark., 2015). BED'li bazı hastalar aynı zamanda komorbid dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları (DEHB) kriterlerini de karşılamaktadır (Cossrow ve ark., 2016). Tıkınırcasına yiyen adölesanlarda daha yüksek yağlanma, bel çevresi, depresif belirtiler ve düzensiz yeme davranışları gibi komorbiditer görülmektedir (Elliott, Tanofsky-Kraff & Mirza, 2013).

Komplikasyonlar

Metabolik sendrom, kalp hastalıkları, diyabet ve diğer kardiyovasküler problemler, mide-bağırsak hastalıkları açısından risk altındadırlar (Mc-Cuen-Wurst, Ruggieri & Allison, 2018).

Tedavi

Adölesanlarda tıkinırcasına yeme bozuklukları tedavisinde bilişsel davranışçı terapi, sağlık eğitimi, Davranışsal ve farmakolojik kilo verme programları, ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir (Bohon, 2019). Tablo 8’de tıkinırcasına yeme bozukluğunda hemşirelik yaklaşımına yer verilmiştir.

Tablo 8: Tıkinırcasına yeme bozukluğunda hemşirelik yaklaşımı

Tıkinırcasına yemeyi rahatsız edici duygularla başa çıkmak için çıkış yolu olarak gören adölesanlarda daha uyumlu duygu düzenleme becerilerinin geliştirilmesine odaklanılarak hasta desteklenmelidir.
Hemşire bir yeme bozukluğundan şüpheleniyorsa çocuğun yeme alışkanlıkları ve vücut imajı algısı ile ilgili durumu ele alınmalıdır.
Aile temelli yaklaşıma odaklanılmalıdır.
Bakımın primer amacı diyet değil, çocuğun sağlığıdır.
Ebeveynlerde çocuğun kilosu ile ilgili endişeler varsa, sağlıksız kilo kayıplarının tıkinırcasına yeme davranışını arttırdığı bilgisini vermek
Toplumdaki güzellik algısının adölesanın üzerinde yarattığı etkiyi kontrol etmek hemşirenin sorumlulukları arasındadır.

Kaynak: Altınsoy, C., & Yılmaz-Yavuz, A. (2021). Çocuklardaki Gizli Tehlike: Tıkinırcasına Yeme Bozukluğu. Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi, 6(3), 433-448.

Kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu

DSM-5 kriterlerine göre, bu yeme bozukluğunun teşhisinin konması için, bir bireyin, gıdanın belirli duyuşal özelliklerini (örn., doku, tat, görünüm) tolere edememesinden kaynaklanabilecek sorunlu yeme alışkanlıklarına sahip olması, yemenin olası olumsuz sonuçlarından korkması (örneğin boğulma, kusma); ve/veya yemeğe veya yemeye karşı genel bir ilgi eksikliğine sahip olması gerekir (Brigham ve ark., 2018).

Kaçınan/kısıtlayıcı gıda alımı bozukluğu, DSM-5’te tamamen yeni bir tanıdır. DSM-4’te altı yaş ve altı çocuklarla sınırlı bir tanı olan “bebeklik veya erken çocuklukta beslenme bozukluğu”nun yerini almıştır. Kaçınan/kısıtlayıcı yiyecek alımı bozukluğunda ise böyle bir yaş sınırlaması yoktur ve anoreksiya nervoza ve bulimia nervozadan farklıdır yani beden imajı bozukluğu yoktur (Zimmerman & Fisher, 2017).

Kaçınma ve kısıtlama için en yaygın gerekçelerden biri, gıdanın duyuşal özelliklerine (ör. tat, doku, görünüm, koku) karşı yüksek hassasiyettir. Kuzey Amerika’da yapılan araştırmalarda, ayakta tedavi kliniklerinde yeme bozukluğu bakımı için başvuran genç adölesan hastaların %22,5–24,6’sının Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu için DSM-5 kriterlerini karşıladığı sonucuna varılmıştır (Nicely ve ark., 2014; Ornstein ve ark., 2017). DSM-5’e göre kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu kriterlerine Tablo 9’da yer verilmiştir.

Tablo 9: DSM-5’e göre kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğu kriterleri

1. Aşağıdakilerden birinin (ya da daha çoğunun) eşlik ettiği, uygun beslenme ve/ya da erke (enerji) gereğinin sürekli karşılanamaması ile kendini gösteren bir yeme ya da beslenme bozukluğu (örn. yemeye ya da yiyeceklere karşı açıkça ilgi göstermeme; yiyeceklerin duyuşal özelliklerinden kaçınma, yemek yemenin tiksindirici sonuçlarıyla ilgili olarak kaygı duyma).
1.2. Belirgin bir kilo kaybı (ya da çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama ya da büyümenin duraklaması).

-
- 1.3. Belirgin bir beslenme eksikliği.
 - 1.4. Enteral (tüp yardımıyla) beslenmeye ya da ağızdan besin destekçilerine bağlı kalma.
 - 1.5. Ruhsal-toplumsal işlevselliğin belirgin olarak düşmesi.
-
2. Bu bozukluk, ulaşılabilir yiyecek olmaması ya da kültürel olarak onaylanan bir uygulama ile daha iyi açıklanamaz.
-
3. Bu yeme bozukluğu, yalnızca anoreksiya nervoza ya da bulimiya nervozanın gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve kişinin vücut ağırlığını ya da biçimini nasıl algıladığıyla ilgili bir bozukluk olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur.
-
4. Bu yeme bozukluğu, eşzamanlı bir sağlık durumuna bağlanamaz ya da başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz. Bu yeme bozukluğu, başka bir durum ya da bozukluk bağlamında ortaya çıkarsa; söz konusu durum ya da bozukluğun yol açabileceğinden daha ağır olur ve klinik açıdan ayrıca ele almayı gerektirir.
-

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Risk faktörleri

Duyusal duyarlılık ve sürekli kaygının Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı bozukluğu için biyolojik riskler olabileceği, aile yemeği ortamı, yerel çevrede meyve ve sebzelerin mevcudiyeti ve sağlıklı beslenme modellerine ve/veya çeşitli gıdalara maruz kalma gibi çevresel risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği varsayılmaktadır (Thomas ve ark., 2017).

Patofizyolojisi

Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu, bireylerin belirli yiyeceklerden veya yiyecek kategorilerinden kaçınma ile ortaya çıktıkları, çeşitlilik ve/veya kısıtlama açısından sınırlı bir diyetle sonuçlandığı heterojen bir psikiyatrik bozukluktur. Duyusal duyarlılığı olan kişiler, örneğin sebze veya meyveleri yoğun bir şekilde acı olarak deneyimleyebilir ve bu nedenle bu yiyeceklerden kaçınabilir ve yeni yiyecekler denemekten korkabilir veya tiksinebilir. Buna karşılık, bu bireyler sıklıkla yüksek oranda işlenmiş enerji yoğun gıdalara güvenirler ve vitamin ve minerallerde önemli eksiklikleri olabilir (Thomas ve ark., 2017).

Hastalar ayrıca boğulma, kusma veya mide-bağırsak ağrısı gibi olumsuz sonuçlardan korkma nedeniyle yiyeceklerden kaçınma veya kısıtlama sergileyebilir. Düşük kilo alımı ve gelişme geriliği de görülebilen durumlar arasındadır (Brigham ve ark., 2018).

Komorbiditeler

Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu'nda tıbbi komorbiditelere ilişkin veriler eksik olmakla birlikte bu yeme bozukluğuna sahip kadınlarda kronik açlık ve yetersiz beslenmenin spesifik morbiditeleri ile önemli psikopatoloji ve komorbiditelerle ilişkilidir (Aulinas ve ark., 2020).

Komplikasyonlar

Hastalarda, yorgunluk, baş dönmesi, senkop, karın ağrısı, kabızlık, soğuk intoleransı, amenore, kuru cilt ve saç dökülmesi gibi daha uzun süreli yetersiz beslenme dâhil olmak üzere akut yetersiz beslenmeye atfedilebilen durumlar görülebilir (Mammel & Rollyn, 2017). Muayenede, yetersiz beslenme belirtileri kaşeksi, hipotermi, bradikardi, ortostatik taşikardi ve hipotansiyon, skafoid karın, lanugo ve solgunluğu olabilir (Brigham ve ark., 2018).

Adölesan dönemde uygun kilo ve boy alamama, maligniteler, kronik gastrointestinal bozukluklar (örn. çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı), endokrin bozukluklar (örn. hipertiroidizm, Addison hastalığı, tip 1 diyabet), enfeksiyon hastalıkları (örn. tüberküloz veya HIV) veya gıda boluslarının çiğnenmesini veya yutulmasını engelleyen durumlar (örneğin

tonsiller hipertrofi, oromotor disfonksiyon, akalazya) komplikasyonları arasında gösterilebilir (Thomas ve ark., 2017).

Tedavi

Ayakta tedavi, multidisipliner ekip tedavisi ve yatarak tıbbi tedaviye kadar değişebilir. Amenoreik kadınlarda kilo alımı ve adetlerin yeniden başlatılması dâhil olmak üzere diğer kısıtlayıcı yeme bozuklukları için benzer tedaviler uygulanabilir. Ayrıca bu hastalardan bazıları için yeterli beslenmeyi sürdürebilmek adına oral beslenme takviyeleri, nazogastrik tüp veya gastrostomi tüpü beslemeleri gerektirir. Yeme ile ilgili kaygıyı azaltmak için farmakolojik tedaviler, 10 yaş ve üzeri adölesanları tedavi etmek için de bilişsel davranışçı terapiler yapılabilmektedir (Mammel & Rollyn, 2017).

Tablo 10: Kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğunda hemşirelik yaklaşımı

Hemşire hastanın kilo kontrolünü sağlamalıdır.
Adölesanın tercih ettiği gıdaların miktarına, sıvı takviyelerine, orogastrik (OG) veya nazogastrik (NG) tüple beslemesi kontrol edilmelidir, besin alımı sağlanmalıdır.
Hastanın oral beslenmesini arttırılmalıdır. Oral beslenmeyi arttırırken hastanın tıbbi durumunu izlenmelidir.
OG ve NG'den alınan kaloringin miktarı azaltılmalıdır. Hidrasyon durumu ve vücut ağırlığının takibi yapılmalıdır.
Laboratuvar sonuçlarının takibi yapılmalıdır.
Adölesanın beslenmeye başlamasıyla birlikte kardiyo-pulmoner durumunun, sıvı-elektrolit denegesinin vb. izlenmesi
Aile temelli yaklaşıma odaklanılmalıdır. Çocukların yemek zamanlarında ebeveynleriyle etkileşimleri teşvik etmek

Kaynak: Karadere, M., & Hocaoglu, Ç. (2018). Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu Nedir? Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(4), 110 – 118.

Tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu

Tanımlanmış Diğer Bir Beslenme ve Yeme Bozukluğu, atipik AN, BN, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu, kusma bozukluğu, gece yeme sendromunu içerir ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu ile birlikteliği, klinik açıdan belirgin bir sıkıntı veya toplumsal, işle ilgili alanlarda veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulma baskındır (Bertrand ve ark., 2021).

Tanımlanmış Diğer Bir Beslenme ve Yeme Bozukluğu olan bireylerde yapılan bir çalışmada çoğu insanda atipik anoreksiya nervoza'nın görüldüğü araştırma sonucunda belirtilmiştir (Hay ve ark., 2017). Tablo 11'de DSM-5'e göre tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu kriterlerine yer verilmiştir.

Tablo 11: DSM-5'e göre tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu kriterleri

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, beslenme ve yeme bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların beslenme ve yeme bozuklukları tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu kategorisi, beslenme ve yeme bozukluklarından herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce tartışılmak istendiğinde kullanılır. Yazarken, "tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu" diye yazmanın ardından özel neden yazılır (örn. "düşük sıklıkta bulimiya nervoza").
"Tanımlanmış diğer" adı kullanılarak belirlenebilecek görünüm için örnekler şunlardır:
1. Değişiktir (atipik) anoreksiya nervoza: Belirgin kilo kaybına karşın kişinin vücut ağırlığının olağan sınırlar içinde ya da olağan sınırların üzerinde olmasının dışında anoreksiya nervoza için bütün tanı ölçütleri karşılanır.

- 2. Bulimiya nervoza (düşük sıklıkta ve/ya da sınırlı süreli):** Tıkınırcasına yemenin ve uygunsuz ödünleyici davranışların, ortalama, haftada bir kezden daha az ve/ya da üç aydan daha kısa süreli olması dışında bulimiya nervozanın bütün tanı ölçütleri karşılanır.
- 3. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (düşük sıklıkta ve/ya da sınırlı süreli):** Tıkınırcasına yemenin, ortalama, haftada bir kezden daha az ve/ ya da üç aydan daha kısa süreli olması dışında tıkınırcasına yeme bozukluğunun bütün tanı ölçütleri karşılanır.
- 4. Çıkarma bozukluğu:** Vücut ağırlığını ya da biçimini etkilemek için, tıkınırcasına yeme olmadan, yineleyen çıkarma davranışı (örn. Kendi kendini kusturma ya da iç sürdüren [laksatif] ilaçların, idrar söktürücü [Diüretik] ilaçların ya da başka ilaçların yanlış yere kullanımı).
- 5. Gece yemek yeme bozukluğu:** Uykudan uyanarak yemek yeme ya da akşam yemeğinden sonra aşırı yiyecek tüketme ile kendini gösteren, yineleyen gece yemek yeme dönemleri. Yemek yendiğinin ayırımında olunur ve yemek yendiği anımsanır. Gece yemek yeme, kişinin uyku-uyanıklık döngüsündeki değişiklikler ya da yerel toplumsal değerler gibi dış etkilere daha iyi açıklanamaz. Gece yemek yeme, belirgin sıkıntıya ve/ya da işlevsellikte düşmeye neden olur. Düzensiz yeme örüntüsü, tıkınırcasına yeme bozukluğu ya da madde kullanımı da içinde olmak üzere, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve başka bir sağlık durumuna ya da bir ilacın etkisine bağlanamaz.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Tablo 12: Tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğunda hemşirelik yaklaşımı

(“Tanımlanmış diğer” adı kullanılarak belirlenebilecek görünüm için)
Adölesana sabırlı, içten ve empatik bir şekilde yaklaşılmalıdır.
Planlanan hemşirelik girişimlerinde hastanın iş birliği yapılabilmesi sağlanmalıdır.
Laboratuvar sonuçları, AÇT, vital bulguları ve günlük kilo takibi ile birlikte Sıvı-elektrolit dengesizlikleri takip edilmelidir.
Adölesanla birlikte mevcut durumu ile ilgili başatma stratejileri geliştirilmelidir.
Yemek yeme davranışıyla ilgili akılcı düşünebilmesi sağlanmalıdır.
Beden algısı, kilosu ve gereksinimleriyle ilgili endişelerini ifade etmesine fırsat verilmelidir.
Akran iletişimi konusunda yardımcı olunmalıdır (hastanede ziyaret veya telefon görüşmesi)
Yetersizlik ve değersizlik duyguları ile baş edebilmesini sağlanmalıdır.
Aile bireylerinin tedavi sürecine dâhil edilmesiyle birlikte sosyal ve psikolojik destek artırılmalıdır.
Mevcut yeme bozukluğu ile ilgili altta yatan stresörleri konuşmasına olanak sağlanmalıdır.
Bağırsak alışkanlıklarının düzenlenmesinin sağlanmalıdır.
Konstipasyon veya diyare risklerine karşı sıvı ve besin alımı düzenlenmelidir.
Boşaltımın gün içerisinde aynı saatlerde olabilmesi için hasta ile konuşularak bir saat ayrılmalıdır.
Hastanın genel durumu takip edilmelidir.

Kaynak: Çunkuş, N., & Taşdemir-Yığıtoğlu, G. (2019). Bir erkek anoreksiya nervoza olgusuna yönelik hemşirelik bakımı: Olgu sunumu. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 10(1), 82-87.

Tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu

Beslenme ve Yeme Bozukluğu olan bireylerin ele alındığı çalışmada Tanımlanmamış Beslenme ve Yeme Bozukluğu çoğunluk, belirgin bir sıkıntı olmaksızın tekrarlayan tıkınırcasına yeme ile karakterize edildiği sonucuna varılmıştır (Hay ve ark., 2017). Tablo 13’de DSM-5 tanı ölçütlerine göre tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu kriterlerine yer verilmiştir.

Tablo 13: DSM-5'e göre tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, beslenme ve yeme bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların beslenme ve yeme bozuklukları tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmamış diğer beslenme ve yeme bozukluğu kategorisi, beslenme ve yeme bozukluklarından herhangi özgül biri için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda (örn. acil servis koşullarında) kullanılır.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Tablo 14: Tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğunda hemşirelik yaklaşımları

Tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olan adölesanlarda mevcut olan güçlü kilo verme dürtüsü ile birlikte;
Hastanın motivasyon, öz-yeterlik, benlik saygısı, psikopatoloji ve olumsuz duygulanım, kilo/şekil endişeleri ve tıknırcasına yeme davranışlarının sıklığına odaklanılmalıdır.
Klinik sonuçların dikkate alınması
Ebeveyn-çocuk iletişiminin güçlü tutulması
Multidisipliner yaklaşımlarla hastanın psikoterapilerinin devamının sürdürülmesinin sağlanması

Kaynak: Agüera, Z., Lozano-Madrid, M., Mallorquí-Bagué, N., Jiménez-Murcia, S., Menchón, J. M., & Fernández-Aranda, F. (2021). A review of binge eating disorder and obesity. Neuropsychiatr, 35(2), 57–67.

Geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğu

Tablo 15'de DSM-5 tanı ölçütlerine göre geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğunun kriterleri Tablo 16'da ise geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğunda hemşirelik yaklaşımlarına yer verilmiştir.

Tablo:15 DSM-5 tanı ölçütlerine göre geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğunun kriterleri

1. En az bir ay süreyle, sık sık yediği yiyeceği geri çıkarma. Çıkarılan yiyecek yeniden çiğnenebilir, yeniden yutulabilir ya da dışarı tükürülebilir.
2. Sık sık geri çıkarma, eşlik eden bir mide-bağırsak hastalığına ya da başka bir sağlık durumuna (örn. gastroözefageal reflü, pilor stenozu) bağlanamaz.
3. Bu yeme bozukluğu, yalnızca anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu ya da kaçınan/kısıtlı yiyecek alımı bozukluğunun gidişin sırasında ortaya çıkmamaktadır.
4. Bu belirtiler, başka bir ruhsal bozukluk bağlamında ortaya çıkıyorsa (örn. anlıksal yetiyitimi [anlıksal gelişimsel bozukluk] ya da başka bir nörogelişimsel bozukluk) ayrıca klinik değerlendirilmeyi gerektirecek denli ağırdır.

Kaynak: American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği

Tablo 16: Geri çıkarma (geviş getirme) bozukluğunda hemşirelik yaklaşımları

Hastalığından kaçınma, kabullenme veya teslimiyet davranışlarını değerlendirerek multidisipliner yaklaşımla (bilişsel-davranışçı terapi) bakım süreci devam ettirilerek hastanın psikolojik stresini yönetmesine yardımcı olunmalıdır.
Besin alımındaki yetersizlik ve dengesizlik durumu hastanın genel iyilik halini bozabilir, bu durumda mevcut yeme bozukluğunda klinik sonuçlar dikkate alınmalıdır.
AÇT, laboratuvar sonuçları, kardiyopulmoner fonksiyonlar, gastrointestinal sistem takibi, yaşam bulguları vb. sık takibinin yapılmalıdır.
Aile temelli yaklaşıma odaklanılarak duygusal desteğin hasta için önemli olduğu bilinmelidir.

Kaynak: Liu, Y., Jiang, T., & Shi, T. (2020). The Relationship Among Rumination, Coping Strategies, and Subjective Well-being in Chinese Patients With Breast Cancer: A Cross-sectional study. Asian Nursing Research, 14(4), 206-211.

Kaynakça

- Agüera, Z., Lozano-Madrid, M., Mallorquí-Bagué, N., Jiménez-Murcia, S., Menchón, J. M., & Fernández-Aranda, F. (2021). A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr*, 35(2), 57–67. doi: 10.1007/s40211-020-00346-w.
- Altınsoy, C., & Yılmaz-Yavuz, A. (2021). Çocuklardaki Gizli Tehlike: Tıkanırcasına Yeme Bozukluğu. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 433-448. <https://doi.org/10.47115/jshs.1016105>
- Aksoy, İ., Kılıç, O. H. T., Demir, B., & Altındağ, A. (2014) Pica ongoing for 36 years comorbid with obsessive–compulsive disorder: a case report. *European Neuropsychopharmacology*, 24, s. 620. doi:10.1016/S0924-977X (14)70994-0
- American Psychiatric Association (APA) (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (DSM-4), s. 583-595.
- American Psikiyatri Birliği (2013). DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, (Ertuğrul Köroğlu, Çev. Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği
- Aulinas, A., Marengi, D. A., Galbiati, F., Asanza, E., Slattery, M., Mancuso, C. J., Wons, O., Micali, N., Bern, E., Eddy, K. T., Thomas, J. J., Misra, M., & Lawson, E. A. (2020). Medical comorbidities and endocrine dysfunction in low-weight females with avoidant/restrictive food intake disorder compared to anorexia nervosa and healthy controls. *International Journal of Eating Disorders*, 53(4). 631–636. doi:10.1002/eat.23261.
- Balantekin, K. N., Birch, L. L., & Savage, J. S. (2017). Eating in the absence of hunger during childhood predicts self-reported binge eating in adolescence. *Eat Behav*, 24, 7–10. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.11.003.
- Barba, E., Accarino, A., Soldevilla, A., Malagelade, J. R., & Azpiroz, F. (2016). Randomized, placebo-controlled trial of biofeedback for the treatment of rumination. *Am J Gastroenterol*, 111(7), 1007–1013. doi: 10.1038/ajg.2016.197.
- Bardone-Cone, A. M., Butler, R. M., Balk, M. R., & Koller, K. A. (2016). Dimensions of impulsivity in relation to eating disorder recovery. *International Journal of Eating Disorders*, 49(11), 1027–1031. doi: 10.1002/ye.22579.
- Bertrand, V., Tiburce, L., Sabatier, T., Dufour, D., Dechelotte, P., & Tavoracci, M. P. (2021). Estimated prevalence and care pathway of feeding and eating disorders in a french pediatric population. *Nutrients*, 13(6), 1-12. doi.org/10.3390/nu1306204.
- Brigham, K. S., Manzo, L. D., Eddy, K. T., & Thomas, J. J. (2018). Evaluation and treatment of avoidant/restrictive food intake disorder (arfid) in adolescents. *Curr Pediatr Rep*, 6(2), 107–113. doi:10.1007/s40124-018-0162-y.
- Brown, C. A., & Mehler, P. S. (2012). Successful “detoxing” from commonly utilized modes of purging in bulimia nervosa. *Eat Disord*, 20(4), 312–320. doi:10.1080/10640266.2012.689213.
- Bohon, C. (2019). Binge eating disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 28(4), 549–555. doi: 10.1016/j.chc.2019.05.003.
- Butler, M. J., Perrini, A. A., & Eckel, L. A. (2021). The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. *Nutrients*, 13(2), 1-19. doi:10.3390/nu13020500.

Campbell, K., & Peebles, R. (2014). Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*, 134(3), 582-592. doi: 10.1542/peds.2014-0194.

Chial, H. J., Camilleri, M., Williams, D. E., Litzinger, K., & Perrault, J. (2003). Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatrics*, 111(1), 158–162. doi:10.1542/peds.111.1.158.

Chisuwa, N., & O'Dea, J. A. (2010). Body image and eating disorders amongst Japanese adolescents. A review of the literature. *Appetite*, 54, 5–15. doi: 10.1016/j.appet.2009.11.008

Claes, L., Islam, M. A., Fagundo, A. B., Jimenez-Murcia, S., Granero, R., Agüera, Z., Rossi, E., Menchón, J.M., & Fernández-Aranda, F. (2015). The relationship between non-suicidal self-injury and the upps-p impulsivity facets in eating disorders and healthy controls. *PLoS ONE*, 10(5), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0126083

Cossrow, N., Pawaskar, M., Witt, E. A., Ming, E. E., Victor, T. W., Herman, B. K., Thomas, A. W., & Erder, M. H. (2016). Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: comparing DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. *J Clin Psychiatry*, 77(8), 968-974. doi: 10.4088/JCP.15m10059.

Çam, O., & Engin, E. (Ed.). (2014). Ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği bakım sanatı. (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.

Çunkuş, N., & Taşdemir-Yiğitoğlu, G. (2019). Bir erkek anoreksiya nervoza olgusuna yönelik hemşirelik bakımı: Olgu sunumu. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 10(1), 82-87. DOI: 10.14744/phd.2018.09326

Denholm, M., & Jankowski, J. (2011). Gastroesophageal reflux disease and bulimia nervosa: a review of the literature. *Dis Esophagus*, 24(2), 79–85. doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01096.

Decker, C. J. (1993). Pica in the mentally handicapped: a 15-year surgical perspective. *Can J Surg*, 36(6), 551–554.

Dingemans, A., Danner, U., & Parks, M. (2017). Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients*, 9(11), 1274; doi:10.3390/nu9111274.

Dumaguang, N. I., Singh, I., Sethi, M., & Devanand, D. P. (2003). Pica in the geriatric mentally ill: unrelenting and potentially fatal. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16(3), 189–191. doi:10.1177/0891988703256049

Elliott, C. A., Tanofsky-Kraff, M., & Mirza, N. M. (2013). Parent report of binge eating in Hispanic, African American and Caucasian youth. *Eat Behav*, 14(1), 1–6. doi: 10.1016/j.eatbeh.2012.10.007.

Ertekin-Aslantaş, B. (2010). Yeme bozukluğu hastalarında aile ortamının ve aile işlevselliğinin değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). (22/11/2022 tarihinde <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/46345.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Ezzeddin, N., Zavoshy, R., Noroozi, M., Jahanihashemi, H., & Riseh, S. H. (2015). Prevalence and risk factors for pica during pregnancy in Tehran, Iran. *Eat Weight Disord*, 20(4), 457–463. doi:10.1007/s40519-015-0198-8

Garner, D. & Garfinkel, P. (Ed.). (1997). Handbook of Treatment for Eating Disorders. New York: The Guilford Press.

Gorrell, S., & Grange, D. L. (2020). Update on treatments for adolescent bulimia nervosa. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 28(4), 537–547. doi: 10.1016/j.chc.2019.05.002.

Grange, D., & Schmidt, U. (2005). The treatment of adolescents with bulimi nervosa. *Journal of Mental Health*, 14(6), 587-597. doi: 10.1080/09638230500347905.

Grilo, C. M., White, M. A., & Masheb, R. M. (2009). DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. *Internatioanl Journal of Eating Disorders*, 42(3), 228–234. doi: 10.1002/ye.20599.

Gürhan, N. (Ed). (2019). Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği. Ankara: Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri.

Hartmann, A. S., Poulain, T., Vogel, M., Hiemisch, A., Kiess, W., & Hilbert, A. (2018). Prevalence of pica and rumination behaviors in German children aged 7–14 and their associations with feeding, eating, and general psychopathology: a population-based study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(11), 1499–1508 doi:10.1007/s00787-018-1153-9.

Hartmann, S., Pruessner, L., Rubel, J. A., Lalk, C., Barnow, S., & Timm, C. (2022). Applying a web-based self-help intervention for bulimia nervosa in routine care: Study protocol for a randomized controlled trial. *Internet Interventions*, 28, 1-11. doi: 10.1016/j.invent.2022.100512

Hay, P., Mitchison, D., Collado, A. E. L., Gonzalez-Chica, D. A., Stocks, N., & Touyz, S. (2017). Burden and health-related quality of life of eating disorders, including avoidant/restrictive food intake disorder (arfid), in the Australian population. *Journal of Eating Disorders*, 5(21), 1-10. doi: 10.1186/s40337-017-0149-z.

Herpertz-Dahlmann, B. (2017). Treatment of eating disorders in child and adolescent psychiatry. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(6), 438–445. doi: 10.1097/YCO.0000000000000357

Herpertz-Dahlmann B., & Dahmen B. (2019). Children in need—diagnostics, epidemiology, treatment and outcome of early onset anorexia nervosa. *Nutrients*, 11(8), 1-16. doi:10.3390/nu11081932.

Himmerich, H., Hotopf, M., Shetty, H., Schmidt, U., Treasure, J., Hayes, R. D., Stewart, R., & Chang, C. K. (2019). Psychiatric comorbidity as a risk factor for the mortality of people with bulimia nervosa. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 54(7), 813–821 doi:10.1007/s00127-019-01667-0.

Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol. Psychiatry*, 61, 348–358. doi:10.1016%2Fj.biopsych.2006.03.040

Javaras, K. N., Pope, H. G., Lalonde, J. K., Roberts, J. L., Nillni, Y. I., Laird, N. M., Bulik, C. M., Crow, S. J., McElroy, S. L., Walsh, B. T., Tsuang, M. T., Rosental, N. R., & Hudson J. B. (2008). Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry*, 69(2), 266–273. doi:10.1186%2Fs40337-019-0263-1

Jaite, C., Hoffmann, F., Glaeske, G., & Bachmann, C. J. (2013). Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord*, 18(2), 157–165. doi: 10.1007/s40519-013-0020-4

Juli, L., Juli, R., Juli, G., & Juli, M. R. (2021). New Therapeutic Strategies For Eating Disorders and 2017 Obesity Treatment. *Psychiatria Danubina*, 33, 84-85.

Kaçar, M., & Hocaoglu, Ç. (2019). Pika, geri çıkarma bozukluğu nedir? Tanı ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 22, 347-354. DOI: 10.5505/kpd.2019.50570

- Kadrmaz, E. F., & Pach, J. M. (1995). Vitreous hemorrhage and retinal vein rupture. *Am J Ophthalmol*, 120(1), 114–115. doi:10.1016/S0002-9394(14)73769-9.
- Karadere, M., & Hocaoglu, Ç. (2018). Kaçınan/Kısıtlı Yiyecek Alımı Bozukluğu Nedir? Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(4), 110 – 118.
- Kelly, N. R., Shank, L. M., Bakalar, J. L., & Tanofsky-Kraff, M. (2014). Pediatric feeding and eating disorders: current state of diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep*, 16(5), 446–458. doi:10.1007/s11920-014-0446-z.
- Kittel, R., Brauhardt, A., & Hilbert, A. (2015). Cognitive and emotional functioning in binge-eating disorder: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*, 48(6), 535-554. doi:10.1002/eat.22419.
- Liu, Y., Jiang, T., & Shi, T. (2020). The Relationship Among Rumination, Coping Strategies, and Subjective Well-being in Chinese Patients With Breast Cancer: A Cross-sectional study. *Asian Nursing Research*, 14(4), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2020.07.005>
- Lock, J., & La Via, M. C. (2015). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders. *Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(5), 412-425.
- Lopez-Gil, J. F., Garcia-Hermoso, A., Smith, Lee., Trott, M., Lopez-Bueno, R., Gutierrez-Espinoza, H., Mesas, A. E., & Tarraga-Lopez, P. J. (2022). Physical fitness and disordered eating among adolescents: Results from the EHDLA study, *Appetite*, 178, 1-7. doi: 10.1016/j.appet.2022.106272
- Luoba, A. I., Geissler, P. W., Estambale, B., Ouma, J. H., Alusala, D., Ayah, R., Mwaniki, D., Magnussen, P., & Friis, H. (2005). Earth-eating and reinfection with intestinal helminths among pregnant and lactating women in western Kenya. *Trop Med Int Health*, 10, 220–227. doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01380.x
- Mammel, K., & Rollyn, O. (2017). Avoidant/restrictive food intake disorder: a new eating disorder diagnosis in the diagnostic and statistical manual 5. *Curr Opin Pediatr*, 29(4), 407–413. doi:10.1097/MOP.0000000000000507.
- Marcos, A., Varela, P., Santacruz, A., Munoz-Velez, A., & Morande, G. (1993). Nutritional status and immunocompetence in eating disorders. A comparative study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 47(11), 787–793.
- Mathes, W. F., Brownley, K. A., Mo, X., & Bulik, C. M. (2009). The biology of binge eating. *Appetite*, 52, 545–553. doi: 10.1016/j.appet.2009.03.05.
- Mc-Cuen-Wurst, C., Ruggieri, M., & Allison, K. C. (2018). Disordered eating and obesity: associations between binge eating-disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci*, 1411(1), 96–105. doi:10.1111/nyas.13467.
- Murray, H. B., Thomas, J. J., Hinz, A., Munsch, S., & Hilbert, A. (2018). Prevalence in primary school youth of pica and rumination behavior: The understudied feeding disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 51(8), 994-998. Doi: 10.1002/eat.22898.
- Nchito, M., Geissler, P. W., Mubila, L., Friis, H., & Olsen, A. (2004). Effects of iron and multimicronutrient supplementation on geophagy: a two-by-two factorial study among Zambian schoolchildren in Lusaka. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 98(4), 218–227. doi:10.1016/S0035-9203(03)00045-2.

Nicely, T. A., Lane-Loney, S., Masciulli, E., Hollenbeak, C. S., & Ornstein, R. M. (2014). Prevalence and characteristics of avoidant/ restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in day treatment for eating disorders. *Journal of Eating Disorders*, 2(21), 1-8. doi: 10.1186/s40337-014-0021-3.

Ornstein, R. M., Essayli, J. H., Nicely, T. A., Masciulli, E., & Lane-Loney, S. (2017). Treatment of avoidant/restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in a partial hospitalization program for eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 50(9), 1067-1074. Doi: 10.1002/yemk.227.

Peterson, K., & Fuller, R. (2019). Anorexia nervosa in adolescents: An overview. *Nursing*, 49(10), 24-30. doi: 10.1097/01.NURSE.0000580640.43071.15.

Pike, K. M., So, M., Hilbert, A., Maekawa, H., Shimanouchi, T., Wilfley, D., Dohm, F. A., Fairburn, C., & Weissman, R. S. (2021). Risk factors for anorexia nervosa and bulimia nervosa in Japan and compared to a U.S. sample. *Internatioanl Journal of Eating Disorders*, 54(2), 155–167. doi: 10.1002/eat.23442.

Saathoff, E., Olsen, A., Kvalsvig, J. D., & Geissler, P. W. (2002). Geophagy and its association with geohelminth infection in rural schoolchildren from northern KwaZulu-natal, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 96(5), 485–490. doi:10.1016/S0035-9203(02)90413-X

Sachs, K., & Mehler, P. S. (2016). Medical complications of bulimia nervosa and their treatments. *Eat Weight Disord*, 21(1), 13–18. doi:10.1007/s40519-015-0201-4.

Schnitzler, E. (2022). The Neurology and Psychopathology of Pica. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 22(8), 531-536. doi: 10.1007/s11910-022-01218-2.

Smink, F. R., Hoeken, D. V., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 406–414. doi: 10.1007/s11920-012-0282-y

Smink, F. R. E., Hoeken, V. D., Oldehinkel, A. J., & Hoek, H. W. (2014). Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *International Journal of Eating Disorders*, 47(6), 610–619. doi:10.1002/eat.22316.

Sonneville, K. R., Grilo, C. M., Richmond, T. K., Thurston I. B., Jernigan M., Gianini L., & Field A. E. (2015). Prospective Association Between Overvaluation of Weight and Binge Eating Among Overweight Adolescent Girls. *J Adolesc Health*, 56(1), 25–29. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.017

Steffen, K. J., Mitchell, J. E., Roerig, J. L., & Lancaster, K. L. (2007). The eating disorders medicine cabinet revisited: a clinicians guide to ipecac and laxatives. *Internatioanl Journal of Eating Disorders*, 40(4), 360–368. doi:10.1002/eat.20365.

Stewart, C., Voulgari, S., Eisler, I., Hunt, K., & Simic, M. (2015). Multi-family therapy for bulimia nervosa in adolescence. *Eating Disorders*, 23(4), 345-355. doi:10.1080/10640266.2015.1044348

Swanson, S. A., Crow, S. J., Le Grange, D., Swendsen, J., & Merikangas, K. R. (2011). Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* 68(7), 714–723. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.22

Sylvester, C. J., & Forman, S. F. (2008). Clinical practice guidelines for treating restrictive eating disorder patients during medical hospitalization. *Current Opinion Pediatrics*, 20(4), 390-397. doi: 10.1097/MOP.0b013e32830504ae.

Tack, J., Blondeau, K., Boecxstaens, V., & Rommel, N. (2011). Review article: the pathophysiology, differential diagnosis and management of rumination syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 33(7), 782–800. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04584.x

Tanofsky-Kraff, M., Shomaker, L. B., Olsen, C., Roza, C. A., Wolkoff, L. E., Columbo, K. M., Raciti, G., Zocca, J. M., Wilfley, D. E., Yanovski, S. Z., & Yanovski J. A. (2011). A prospective study of pediatric loss of control eating and psychological outcomes. *J Abnorm Psychol*. 120(1), 108–118. doi:10.1037/a0021406.

Thomas, J. J., Lawson, E. A., Micali, N., Misra, M., Deckersbah, T., & Eddy, K. (2017). Avoidant/restrictive food intake disorder: a three-dimensional model of neurobiology with implications for etiology and treatment. *Curr Psychiatry Rep*, 19(8), 54. doi:10.1007/s11920-017-0795-5.

Timko, C. A., Bhattacharya, A., Kara-Fitzpatrick, K., Howe, H., Rodriguez, D., Mears, C., Heckert, C., Ubel, P. A., Ehrenreich-May, J., & Peebles, R. (2021). The shifting perspectives study protocol: Cognitive remediation therapy as an adjunctive treatment to family based treatment for adolescents with anorexia nervosa. *Contemporary Clinical Trials*, 103, 1-23. doi.org/10.1016/j.cct.2021.106313

Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *The Lancet*, 395, 899–911. doi:10.1016/S0140-6736(20)30059-3

Uher, R., & Rutter, M. (2012). Classification of feeding and eating disorders: Review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry*, 11(2), 80-92.

Uhlen, M. M., Tveit, A. B., Stenhagen, K. R., & Mulic, A. (2014) Self-induced vomiting and dental erosion—a clinical study. *BMC Oral Health*, 14(92), 1-7. doi:10.1186/1472-6831-14-92

Vardal, E. (2015). Yeme tutumu: bağlanma stilleri ve geştalt temas biçimleri açısından bir değerlendirme (Yüksek Lisans Tezi). (20/12/2022 tarihinde <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp> adresinden ulaşılmıştır).

Westmoreland, P., Krantz, M. J., & Mehler, P. S. (2016). Medical complications of anorexia nervosa and bulimia. *The American Journal of Medicine*, 129(1), 30-37. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.031.

Zimmerman, J., & Fisher, M. (2017). Avoidant/restrictive food intake disorder (arfid). *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, 47(4), 95-103. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.02.005.

Çocukluk Döneminde Yaşanan Etik Sorunlar Ve Çözüm Önerileri

Mustafa HAYIRLIDAĞ¹

Giriş

Etik; karakter, alışkanlık, gelenek ve töre anlamlarına gelen Yunanca “ethos” sözcüğünden türemiştir. Günümüzde “etik” kavramı hem kimi ilişki, eylem ve kişi vb. nitелеmek için bir sıfat olarak kullanılmakta hem de bir bilgi alanının adı olarak kullanılmaktadır. Bir bilgisel disiplin olan etik, sıkça bir toplumsal kurum olan ahlâkla (moral), iyi ahlâk anlamında kullanılan ahlâklılık (morality) karıştırılmaktadır. Etik kimi zamanda ahlâk felsefesi olarak adlandırılmaktadır. Genel olarak “iyi nedir?” ya da “insan için iyi olan nedir?” sorusuyla ifade edilen değerlere ilişkin sorunlar ile “ne yapmalıyız?”, “nasıl yaşamalıyız?” gibi eyleme ilişkin sorunları ele alan felsefe alanı olarak da değerlendirilebilir. Daha yerinde bir deyişle etik, değerlere ve eyleme ilişkin doğru bilgi getirme peşinde olan bir etkinliktir (Oğuz & ark., 2005).

Tıp Etiği; meslek etikleri grubundan olan tıp etiği, tıbbi ilişkiler çerçevesinde sağlık profesyonellerinin iyi davranmak adına neleri yapmaları ve nelerden kaçınmaları gerektiği hakkındadır. Bu tematik çerçevedeki hem soyut düşünme, akıl yürütme hem de konulmuş kurallara uyma etkinliklerini kapsamaktadır. Farklı bir söyleyişle, tıp etiği tıbbi eylemi düzenleyen kurallarla ve tıba özgü değerler dünyası ile ilgilenir. Tıp etiği çerçevesinde kimi temel etik ilkeleri, tıbbi eylemlere daha sık yol gösterici olabildikleri için, daha kuvvetle benimsenmiş ve daha sık kullanılır durumdadır. Bu ilkeler farklı otoriteler tarafından farklı kompozisyonlar halinde sistemleştirilmiştir. Dünya genelinde ve ülkemizde hem klinisyenler hem de akademik etik çalışması yapanlar arasında yüksek oranda benimsenen dört ilkelik şemada yarar sağlama, özerk olma ve başkalarının özerkliğine saygı gösterme, zarar vermeme, adil olma yer almaktadır. Yaşama saygı duyma, aydınlatma ve onam alma, sır saklama, mahremiyete saygı gösterme, dürüstlük, özgecilik, ayrımcılıktan kaçınma, ihtisasa saygı duyma, dayanışma da hemen akla gelen tıp etiği ilkeleridir. İlkeleri belli bir yaklaşıma göre düzenleme bağlamında, bazı ilkelerin ana başlık olarak seçilmesi ve diğer bazı ilkelerin onların altında yerleştirilmesi söz konusudur (Yıldırım & Kadioğlu, 2007). Tıp etiğinin temel ilkelerinin en eskisi yararlılık ilkesidir. Bu ilke, sağlık çalışanından hastanın yaşamına destek vermesini, onu tedavi ederek ağrı-acısını dindirmesini ve her durumda hastaya yararlı olmayı gerekli kılar. Tıp etiğinde yararlılık ilkesine koşut giden ilke kötü davranmama ilkesidir ki; ilke tıp uygulaması sırasında hastaya zarar vermekten kaçınmayı bekler. Üçüncü ilke olan özerkliğe saygı ilkesi ise, hastaların haklarına saygı göstermek ve tıbbi bakım ile ilgili kararlara onların katılımını sağlamak olarak tanımlanabilir. Özerkliğe saygı ilkesiyle yakın ilişkili olan ilke, hastanın tıbbi karara katılabilmesini sağlamak amacıyla, tıbbi bilgilerin doğru ve yeterli biçimde ona açıklanmasını isteyen ilke; yani, aydınlatılmış onam ilkesidir. Sonuncu etik ilke adalet ilkesidir. Bu ilke, tıbbi kaynakların ihtiyaca göre dürüstçe ve hakça paylaşılmasını tanımlamaktadır (Aydın & Ersoy, 1995).

¹ Dr. Öğr Üyesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocukluk Yaş Gruplarında Yaşanabilecek Etik Sorunlar

Etik'in tanımları ile etik-ahlak ilişkisi bağlamında sergilenen yaklaşımlarda, temel etik ilkeleri ve onları destekleyici mahiyetteki diğer etik ilke ve kaideler önem arz etmektedir. Etik ilkelerin her birisine teker teker de bakıldığında temelinde varış noktası “evrensel insan hakları” kavramıdır. İnsan Hakları insanın insan olarak sahip olduğu, her insan tekinin taşıdığı, verilmesi, tanınması değil de sadece korunup korunmaması söz konusu olan vazgeçilemez, devredilemez olarak nitelenen temel haklardır. Bu kavram özelinde tüm klinik olaylara bakış anlamlı olacaktır. Gerek erişkin yaş gruplarında gerekse de çocukluk yaş gruplarında bu çerçeveden ödün verilmemelidir.

Çocuk hakları da insan hakları kavramının içinde olan bir kavramdır. Çocuk hakları 20. yüzyıl başlarında değişen hukuk anlayışının ardından gelişmeye başlayan insan hakları yaklaşımı ile ortaya çıkan “güç koşullar altında insanlar” kavramına bağlı olarak doğmuştur. Bu kavram çocuk haklarının yanı sıra, azınlık hakları, mağdur hakları, kadın hakları, suçlu hakları, tanık hakları vb. alt kavramlarının da doğmasına öncülük etmiştir. Çocuk hakları kavramının somutlaşması ilk kez Çocuk Hakları Bildirgesinin kabul edilmesi ile gerçekleşmiştir. Çocuk hakları kavramından hareketle Sözleşmenin esas anlayışı 18 yaşına kadar olan her bireyin, yaşama, gelişme, korunma ve katılım temel hak ve özgürlüklerinden yararlanmasını sağlamanın yanı sıra “çocukların” içinde bulunduğu zor koşulların iyileştirilmesi görevi devletlerin, sivil toplumun ve ailenin yükümlülüğü olarak belirlenmiştir (Oğuz & ark., 2005). Hayatta kalma hakkı: Her çocuğun yaşama hakkı vardır. Devletler ve erişkin bireyler, çocukların sağlıklı gelişimi için çaba göstermeli, onların güzel bir sosyal çevrede büyümesini sağlamalı, temel ihtiyaçlarını gidermeli, onların sağlıklı beslenme, eğitim ve öğretim olanaklarına ulaşımını sağlamalıdır. Gelişme hakkı: Çocukların erişkinliğe ulaşabilmeleri için eğitim, barınma, sosyal ve kültürel ilişkiler, düşünce, din ve ırk özgürlüğü gibi her türlü ihtiyacının karşılanmasıdır. Korunma hakkı: Çocukların her türlü istismar, ihmal ve sömürden korunmaları, özellikle aciz çocuklar, mülteci çocuklar ve çalışan çocuklar gibi mağdur çocukların korunması ve rehabilitasyonunu gerektirir. Aynı zamanda bu kural gereğince tüm çocuklar eşit ve özgür kabul edilir. Katılım ve söz hakkı: çocuk her koşulda ve her zaman önceliklidir. Toplumda onların da söz hakkı vardır. (Çeltik, Beker & Müslümanoğlu, 2021).

Çocuk denildiği zaman sosyal yaşamın belli bir alanını kaplayan ve yaş itibariyle büyüklerden ayrı bir yerde tutulan bireylerden bahsedilmektedir. Coğrafi ve iklimsel özelliklere göre yaş sınırları değişmekle birlikte çocukluk evreleri belli zaman dilimlerini kapsamaktadır. Bunları kısaca; yenidoğan (0-2 ay), erken çocukluk (15 ay-4 yaş), orta çocukluk (5-10 yaş), ergenlik dönemi (11-18 yaş) başlıkları altında toplamak mümkündür. Çocuk etiğini ilgilendiren temel konulardan bazıları şunlardır: Bilgilendirilmiş (aydınlatılmış) onam, ailenin tıbbi sorunlarda çocuk üzerindeki kararları, karar verme yeteneği ve çocuk, tedavi reddi-ötanazi, yoğun bakım birimlerinde yaşamının sonuna gelmiş çocukların durumu, seyri ümitsiz çocuk hastaların durumu, tıbbi araştırmalarda çocuk. Çocuk alanında karşımıza çıkan etik sorunların en başında çocuğun bir kişi gibi değerlendirilmesi ve kişilerin sahip olması gerektiği saygı, ilgi ve korunma hakkına sahip olması, özerklik ve kendisi hakkında karar verme konuları gelmektedir. Çocuk henüz özerk sayılabilecek kararlar veremeyecek kadar küçük ve deneyimsizse, özerkliğini tehdit eden kusurların ortadan kaldırılması aynı nedenlerle olanaksızsa, çocuğun üzücü durumlara düşmesini engellemeye yönelik paternalist yaklaşım haklı olacaktır. Ancak çocuk, yüksek düzeyde özerk kararlar verebilir durumdaysa, ya da kusurları ortadan kaldırmak için gerekli yardım sağlandığı takdirde karar verebilecekse, o zaman kendi başına karar vermesine izin verilmesi gerekir(Üstün & Demirci, 2013). Çocuk adına karar alıcı yetkiye sahip veli ya da vasiinin çocuğun tıbbi tablosuna ilişkin bilgilendirilmesinin yanında, çocuğun da bir tür onayına ve yeteri kadar olduğuna inanılan basit bir bilgilendirmeye gereksinim

duyulmaktadır. Buradaki yaş sürecinin 14-15 civarında olduğu ifade edilmektedir. Kimi çalışmalarda ise bu yaş grubunun başlangıcı 7-8 yaş olarak verilmektedir. Burada belirtilen 14-15 yaş grubu, çocuğun ilgili teşhis ve tedavi sürecindeki karar verme katılımına ve onayına dairdir. Her bir çocuğun kişiliğine ve haklarına her şartta önem verilecek, çocuklar üzerindeki araştırmalarda hakları özenle korunacak, yaş ve gelişim sürecine de değer verilecek, çocuğun adı kullanılmasa, görüntüsü tanınmayacak derecede değiştirilse bile kişiliğine zarar verecek bir hikâye veya resim yayınlanmayacaktır (Angelos, 2008).

Sağlık hizmetlerinde çocuk haklarına saygılı yaklaşım: çocuğu birey olarak kabul ederek, ergenlerin mahremiyetine özellikle özen göstererek, çocukların her türlü girişim ve tedaviden haberdar olduklarına emin olarak, çocuk ve gençlere yakınlarına uygun bilgi vererek, sağlık planlamalarına çocukların katılımını sağlayarak, çocukların istismardan korunduğundan emin olarak, ırk, din ve dil ayrımcılığı yapılmadığını gözlemleyerek, engelli çocukların toplumsal etkinliklere katılımını sağlamaya dikkat ederek olmalıdır (Bülbül, 2004).

Çocuk hakları ihlallerinin olası yaşanma yerleri arasında çocuk yoğun bakım üniteleri gelebilmektedir. Çocuk yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan etik sorunlar; çocuklardan izinsiz örnek alınması ve araştırmaya dâhil edilmeleri, çocukluk evrelerinin göz ardı edilmesi, bakım ve tedavi ile ilgili bilgilendirmelerin ebeveynler tarafından anlaşılması ve kabullenilmesi sürecinde yaşanan anlaşmazlıklar, ebeveynlerin yaşamı sonlandırma istekleri, yoğun bakımların kısıtlı kaynaklarının beklentisi, hangi durumdaki çocuk için öncelikli kullanılması gerektiği gibi tartışmaları içermektedir (Aydın, 2018).

Çocuk yoğun bakımda yapılan araştırmalarda ebeveynin onayının alınması önemlidir. Çocuğun vasisinin bilgisi ve izni olmadan araştırma amaçlı örnek toplanması, bilgilerinin paylaşılması etik olarak ve yasal olarak doğru değildir (Todres, 1992).

Çocukluk yaş gruplarında karşılaşılabilecek etik ikilemlerden bir tanesi de klinik araştırmalarda çocukların kullanımıdır. Çocuklar fizyolojik, psikolojik ve gelişimsel olarak yetişkinlerden farklıdır, onlar üzerinde yapılan müdahaleler özgün sonuçlar verebilir; bu nedenle gelişim ve yaşa bağlı araştırmaları onların üstün çıkarlarını gözeterek yapmak önem kazanmaktadır. Çocuklara yönelik tüm tıbbi ürünlerin piyasaya sürülmeden önce bilimsel olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu çalışmalarda temel düşünce; çocukların zarar görmemesi, birey olarak çocukların yararı ve çocukluk yaş grubuna araştırmanın fayda getirecek olmasıdır. Çocuklarda yapılacak olan araştırmalar için özel şartlar gerekmektedir. Bunun nedeni, çocukların kendi bedenleri üzerinde yapılacak olan bir işlem konusunda karar verme kapasite ve yetkilerinin bulunmaması, haklarını ve çıkarlarını tek başlarına savunamayacak olmalarıdır (Büken, 2017).

Etik Sorunlara Yaklaşım ve Çözüm Önerileri

İnsan Hakları genelinde, Çocuk Hakları özelinde ve temel tıp etiği ilkeleri çerçevesinde çocukluk yaş gruplarında yaşanan/yaşanabilecek etik sorunlara doğru yaklaşım sergileyebilmek benzer olayların çözümünü de rahatlatacaktır. Çözüm argümanları olarak bu belirtilen kaideleri kullanmak hem yasal zeminde çözüm üretmeyi sağlar hem de haklılık getirir.

Çocuk hasta gruplarında hekim karar verirken aileye hastanın durumunu yeterince ve anlaşılır şekilde anlatmalıdır. Ebeveynlerin durumu anlayıp anlamadığı gerekirse teyit edilmelidir. Karar aşamasında gerekli durumlarda uzman kişilerden konsültasyon istenmelidir.

Etik ikilemlerin çözümlenmesinde etik uygulamayı destekleyen bir ortam yaratılması bir başka önemli çözümdür. Bu ortam disiplinler arası iş birliğini, güven ve hoşgörü ortamını ve sorumlulukları paylaşma anlayışını gerektirir. Konu ile ilgili disiplinlerin sık sık bir araya gelebileceği, belli bir strateji doğrultusunda çalışma yapabilecekleri ortam oluşturulmalıdır.

Ekip üyelerinin her birinin, çocukların yetişkinlere göre daha bağımlı oldukları, haklarının korunması çerçevesinde sağlık profesyonellerinin sorumlu olduğu ve ebeveynlerin bu yönde desteklenmesi gerektiğini kabul etmesi gerekir. Hemşireler kendi ünitelerinde uygulamaya ilişkin etik ilkeler ile ilgili stratejiler oluşturulmasında, ekip tarafından kabul edilenlerin uygulanmasında ve değerlendirilmesinde önemli role sahiptirler. Hemşireler çocuğun savunuculuk rolünü yerine getirme sorumluluğunu da dikkate alarak bu etik stratejileri izleyebilirler. Burada özellikle dikkat edilmesi gereken nokta her bir çocuğun ve ebeveynin farklı olduğu ve belirlenmiş stratejilerin herkesi kapsamayabileceğidir. Bu durumu iyi tespit edebilecek ve gerekli değişiklikler için adım atabilecek yeterlilikte sağlık profesyoneli sağlanmalıdır (Mark, Rayner & Curtis, 2015).

Sonuç ve Tartışma

Bu anlamda çocukluk yaş gruplarının savunmasız ve örselenebilir gruplar arasında yer aldığı unutulmamalıdır. Tüm çözüm yaklaşımları içerisinde Evrensel İnsan Hakları, Uluslararası Çocuk Hakları Sözleşmesi ve temel etik kaideler yer almalıdır. Çocuklar üzerinde yapılmayı düşünülen klinik araştırmalar için de bu kurallar işletilmelidir. Çalışmalarda gönüllülük ve aydınlatılmış onam esas alınmalıdır. Çalışma çocuğun sağlığını ve tedavisini tehdit etmemelidir. Tedavi yanılmasına yol açmamalıdır. Ayrıca ebeveynlerin bilgisi ve onuru çıkar çatışması olmadan alınmalıdır. Uluslararası Bildirgelerde ((Nurenberg Yasası, Helsinki Bildirgesi, Biyo-Tıp Sözleşmesi vb) belirlenen etik normlara harfiyen uyulmalıdır. Yaşanabilecek olası ve değişik sorunlar karşısında hekimler ve sağlık çalışanları belirtilen esaslara bağlı kalarak dinamik çözüm üretebilmelidir. Gerektiği durumlarda etik konsültasyon almaktan kaçınılmamalıdır. Hastanelerimizde klinik etik konsültasyon birimlerinin sayıları artırılmalıdır. Güncel ve yetkin eğitim metotları kullanılarak hastane personellerinin özellikle çocukluk yaş gruplarında yaşanabilecek etik ihlalleri önleme açısından eğitimlerini tamamlamaları büyük önem arz etmektedir. Yaşanabilecek hak ihlallerinin ilk tanıkları olma durumunda olan sağlık çalışanlarının bu konulardaki sergileyecekleri etik farkındalık ve duyarlılık sorunların aşılmasında değerli olacaktır.

Kaynaklar

Angelos P.(2008). Ethical issues in cancer patient care. (Second edition). Springer Science+Business Media, 95-6.

Aydın E, Ersoy N. (1995). Tıp Etiği İlkeleri T Klin, Tıbbi Etik, 2-3:48-52.

Aydın, N. (2018). Türkiye Klinikleri J Pediatr Nurs, Special Topics;4(1):19-24.

Büken, N. (2017). Klinik Araştırmaların Katılımcısı Olarak Çocuklar J Pediatr Inf; 11(2): 87-93

Bülbül, S H. (2004) Ergen Etiği Sted, 13(6) 206.

Çeltik C, Beker M, Müslümanoğlu A Y (2021). Çocuklar ve etik kurallar Jour Umranıye Pediatr, 1(2):39–42

Mark NM, Rayner SG, Lee NJ, Curtis JR. (2015) Global variability in withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in the intensive care unit: a systematic review. Intensive Care Med, 41(9):1572-85.

Oğuz N.Y, Tepe H, Büken N Ö, Kucur D K (2005). *Biyoetik Terimleri Sözlüğü*. Türkiye Felsefe Kurumu Ankara

Todres, ID. (1992). Ethical dilemmas in pediatric critical care. Crit Care Clin, 8(1):219-2.

Üstün Ç, Demirci N. (2013). Tıpta çocuk ve etik Turk Arch Ped, 48: 1-6

Yıldırım G, Kadioğlu S. (2007). Etik ve Tıp Etiği Temel Kavramları *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 29 (2): 7-12.

Çocuk Ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Psikolojik Problemler Üzerine Etkisi

**Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI
Evrin KIZILER**

Giriş

Bağımlılık, herhangi bir madde veya davranışı bırakamama ve kontrol kontrol edememe durumudur. Bağımlılıklar sadece fiziksel bir madde ile değil, televizyon, oyun, kumar, alışveriş, akıllı telefon ve internet bağımlılığı gibi davranışlara bağlı da olmaktadır (Ayhan & Köseliören, 2019; Çalışkan & Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz & Tunca, 2019). İnternet bağımlılığı, internetin çok fazla kullanılması ve bu arzusun engellenememesi, internette geçirilen zamanın gitgide artması, internet olmadan geçirilen zamanın önemsiz hale gelmesi, internetsiz kalındığında çok fazla sinirli, gergin, huzursuz hissedilmesi ve bireyin iş ve sosyal ilişkilerinin zarar görmesidir (Bozkurt & ark., 2016).

İnternet bağımlılığı, önemli psikososyal bozukluklar, sosyal izolasyon, internet kullanım süresini gizlemek için ebeveynlere, arkadaşlara ve diğer sosyal çevredeki kişilere internet kullanımıyla ilgili yalan söylemek, anksiyete, depresyon vb. disforik bozuklukları ortadan kaldırmak amacıyla internet kullanımı gibi kişilerin sosyal, iş, evlilik ilişkilerini olumsuz etkileyen durumlara neden olmaktadır (Reiner & ark., 2017). Kişiler kendi yakın çevresinde bulamadığı sosyal desteği internette buldukları zaman kendini buraya ait hissedip internette zaman geçirmekten daha fazla mutlu olmaktadır. Bunun sonucu olarak, sosyal desteği yetersiz olan aynı zamanda interneti güvenilir bir ortam olarak gören bireylerde internet bağımlılığı daha fazla görülmektedir (Durak, E. Ş. & Durak, M., 2013). Özellikle çocuk ve adölesanlarda internet bağımlılığı nedeniyle ruh sağlığını olumsuz etkileyen duygusal, davranışsal ve psikolojik problemler daha çok görülmektedir (Van, 2014). Bu bağlamda güncel ve kapsamlı literatür bilgilerinden hareketle internet bağımlılığının çocuk ve ergenlerdeki psikolojik problemlere etkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Bağımlılık

Bağımlılık, herhangi bir madde veya davranışı bırakamama ve kontrol kontrol edememe durumu olup bağımlılığın birçok çeşidi bulunmaktadır (Ayhan & Köseliören, 2019; Çalışkan & Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz & Tunca, 2019). Genel olarak bağımlılık türleri alkol bağımlılığı, nikotin bağımlılığı, madde bağımlılığı, kumar bağımlılığı, yeme bağımlılığı ve internet bağımlılığı şeklinde kendini göstermektedir (Ayhan & Köseliören, 2019; Çalışkan & Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz & Tunca, 2019).

Bağımlılık Türleri

Alkol Bağımlılığı. Alkol bağımlılığı, bireysel ve sosyal yan etkileri olmasına karşın alkolü bırakamama, alkol bırakıldığı zaman yoksunluk belirtilerinin görülmesi, toleransın gelişmesi, alkol kullanımına fazla miktarda istek duymak ve yüksek oranda relaps görülmesiyle heterojen özellik gösterip, bireyin fiziksel ve ruhsal sağlığını, aile, sosyal çevre ve iş adaptasyonunu olumsuz yönde etkileyen bir bozukluktur (APA, 2013; Engin & Savaşan, 2012; Savaşan & ark., 2013).

Nikotin Bağımlılığı. Nikotin bağımlılığı, ilk olarak Amerika Cerrahlar Birliği tarafından tanımlandığı bu yana tütün içeriğinin asıl maddesi olan nikotin bağımlılık yapıcı özelliği üzerinde durulmuştur. Nikotin bağımlılığı bir hastalıktır (Uzbay, 2015). Nikotin bağımlılığı, öncelikli olarak akciğer, kalp ve damar hastalıkları olmak üzere tüm organlara zarar veren ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır (Zaveri vd., 2015).

Madde Bağımlılığı (esrar, eroin, extacy, kokain, uçucu madde). Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitimi Modüler Programı'nda (2015) belirtildiği üzere vücudun bir veya birden çok fonksiyonunu negatif yönde etkileyen maddelerin kullanımı, bu sebeplerle zarar görüldüğü halde bu zararlı maddeleri kullanmayı bırakamama durumudur (Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitimi Modüler Programı, 2015)

Kumar Bağımlılığı. Kumar bağımlılığı, bireyin kişisel, ailevi ya da akademik işlevselliğini bozacak şekilde kumar oynama davranışını kontrol edememe ile karakterize, kalıcı ve tekrarlayan kumar davranışı şeklinde tanımlanmaktadır (APA, 2013).

Yeme Bağımlılığı. Yeme bağımlılığı, enerji bakımından zengin; şeker, yağ ve içinde katkı maddesi bulunduran; az miktarda besin değerine sahip; kolay ulaşılır ve bol miktarda bulunabilen bir besine bağımlılık oluşturan özellikte olabileceğini ve fazla tüketiminin bağımlılık davranışıyla sonuçlanabilirliğini kapsamaktadır (Dimitrijević & ark., 2015; Meule & ark., 2015).

Egzersiz bağımlılığı. Egzersiz bağımlılığı, sporun fizyolojik yönden sağladığı yararların yanında kişilerin psikolojisi üzerinde anksiyete ve depresyonu azaltmada, uyku düzeni sağlamada, özgüveni artırmada ve kişinin rahatlatmasında etkileri bulunmaktadır. Bunların yanı sıra spora fazla miktarda istek duyulması ve kontrol altında tutulmayacak seviyede egzersiz yapılması kişilerde egzersiz bağımlılığının oluşmasına neden olmaktadır (Vardar & ark., 2012).

İnternet Bağımlılığı. İnternet bağımlılığı, bireylerin ikili ya da grup ilişkilerinde, iş ve sosyal hayatlarında çeşitli problemlerin oluşmasına sebep olup kişiyi gerçek hayattan uzaklaştıran bir çeşit dürtü-kontrol bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır (Aydın, 2018).

İnternet Bağımlılığı

İnternet Bağımlılığının Tanımı

İnternet bağımlılığının tanımlanmasında çok fazla internet kullanılması, internet kullanım bozukluğu, sorunlu internet kullanımı, uygunsuz internet kullanımı, patolojik internet kullanımı, zorlayıcı internet kullanımı vb. çeşitli terimler kullanılmaktadır. İnternet kullanımı, sosyal ilişkiler, iş hayatı, eğitim, zihinsel veya fiziksel sağlık vb. yaşam alanlarını negatif yönde etkilediğinde patolojik hale gelip kendine ya da çevresindekilere zararlı girişimlere dönüşebilmektedir (Baturay & Toker, 2019).

Genel olarak internet bağımlılığı; internetin kontrolsüzce fazla kullanılması ve bunun engellenememesi, internette geçen zamanın gün geçtikçe artırılması, internetsiz geçen vaktin öneminin olmaması, internet olmadığında çok sinirli, gergin ve huzursuz hissedilmesi aynı zamanda kişinin akademik, sosyal ve akraba ilişkilerinin bozulması şeklinde tanımlanabilir (Bozkurt & ark., 2016).

İnternet Bağımlılığının Belirtileri

İnternetin yaygınlaşmasıyla beraber insanlar sanal gerçeklik dünyası tarafından çevrelenmiştir. İnterneti kullanan kişiler için sosyal medyanın da kullanılması önemli derecede alışkanlıklara dönüşmüştür. İnterneti çok fazla kullanan kişiler vakitlerinin büyük bölümünü sosyal medya kullanarak geçirmektedir. Uzun süre sosyal medya kullanımı nedeniyle

bağımlılık vb. psikolojik problemler ve bunlara eşlik eden uyku bozukluğu, sırt, baş, el vb. fiziksel ağrılar da meydana gelmektedir. İnternet bağımlılığının bir belirtisi olan sosyal medya bağımlılığının, davranışsal, duyuşsal ve bilişsel süreçlerle oluştuğu belirtilmektedir. İnternet bağımlılığında depresyon benzeri bazı negatif bilişlerin rol aldığı ve internet bağımlılığının hayatta başarısız olunan bazı alanları telafi etmek için meydana geldiğine dair de bir davranış şekli olduğu öne sürülmektedir. Bu sebeplerden dolayı kişinin hayatında mesleki, akademik ve sosyal alan vb. günlük hayatında birçok alanda, çatışma ve tekrarlama vb. sorunlar meydana gelmektedir (Sönmez & ark., 2018).

İnternet Bağımlılığının Nedenleri

İnternet bağımlılığının sebepleri net bir şekilde bilinmemekle beraber cinsiyet, yaş ve bazı bireysel özelliklerinin internet bağımlılığı için risk faktörleri olabileceği bildirilmektedir. İnternet bağımlısı olan kişiler bazen sanal hayatı, gerçekmiş gibi hissederek çevrimiçi arkadaşlıklarla duygusal bağ kurabilmektedirler (Bhardwaj, 2018).

İnternet bağımlılığının bilinen sebepleri arasında bireylerdeki endişeli duygu durum hali bulunmaktadır. Yalnız hissettikleri zaman kaygılı ruh halinden uzaklaşmak amacıyla internete yönelmektedirler. Bu durum zamanla daire şeklinde kısır döngüye girmektedir. Bu döngü mutluluk, haz, bağlanma ve anlam yüklü hayat tecrübeleri arasında denge kurmak ile sağlanmaktadır. Bu üç bileşen ele alındığı zaman hazzın, bağlanma ve anlamlı hayat deneyimine göre internet bağımlılığının değişkenler oranı artış göstermektedir (Sezerel & Gökbülut, 2015).

İnternet Bağımlılığının Prevelansı

UNİCEF' in yayınladığı Dünya Çocuklarının Durumu (2017) isimli raporda, dünyada toplam nüfusun % 48'i internete bağlanırken gençlerin % 71'inin çevrimiçi olduğu ve 15–24 yaş grubu gençlerin internete en fazla bağlanan yaş grubu olduğu belirtilmektedir. Tahmini olarak da; 18 yaşından küçük çocuk ve ergenler tüm dünyada internet kullanan bireylerin üçte birini oluşturmaktadır (UNİCEF, 2017).

Ülkemizde ise TÜİK'in Çocuklarda Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması (2013-2021) sonuçlarına göre internet kullanımı, 6-15 yaş grubu çocuklarda 2013 yılında %50,8 iken 2021 yılında %82,7 olduğu belirtilmektedir. Cinsiyete göre internet kullanımına bakıldığında ise erkek çocukların internet kullanım oranı 2013 yılında %53,7 iken 2021 yılında %83,9'a, kız çocukların internet kullanımının ise 2013 yılında %47,8 iken 2021 yılında %81,5'e yükseldiği belirtilmektedir (TÜİK, 2021).

Çocuk ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Eşlik Ettiği Psikolojik Problemler

Hayatımızın büyük bir kısmına hitap ederek yaşamımızda birçok kolaylık sağlayan internet, günümüzde en önemli teknoloji olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra internetin kontrol dışı kullanımı özellikle çocuk ve genç bireylerde hem fiziksel hem de psikososyal yönden birçok negatif etkiye sebep olmaktadır (Eftekin, 2015).

Çam ve Nur'un (2015) yaptığı bir araştırmada internet bağımlılığı olan bireylerde anksiyete, depresyon ve ağrı puanlarının normal internet kullanan bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Çam & Nur, 2015). Depresyonda olan ya da kendini yalnız hisseden kişiler uyumsuz davranışlara eğilimli olmaktadır. Bu bireyler kendisini sadece internette iyi hissetmekte ve bu bireylere göre internetsiz bir dünya korkunç bir yerdir. Bu nedenle depresif ve yalnız hisseden kişiler internet bağımlılığına karşı daha fazla kırılganırlar (Yao & ark., 2014).

Yapılan diğer çalışmalarda ise çocuk ve adölesanlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, depresyon, madde bağımlılığı, yüksek yenilik arayışı ve düşük ödül bağımlılığı, yüksek dürtüsellik, düşük kendini düzenleme becerisi, yüksek nörotisizm, içe dönük özellikler ve kötü akran ilişkileri, internet bağımlılığı bakımından yüksek risk grubudur (Dalbudak & ark., 2015).

Önleyici Müdahaleler

İnternet bağımlılığı için de diğer bağımlılık tedavi yaklaşımlarında olduğu gibi bağımlılık yaratan duruma yönelik koruyucu müdahaleler ilk sırada yer almaktadır. Koruyucu müdahale programlarının asıl hedefi, bağımlılık için risk faktörlerini azaltarak bireysel koruyucu faktörlerin (sosyal beceri, problem çözme, emosyonel durumun düzenlenmesi, bilişsel yapılandırma yetenekleri) geliştirilmesini sağlamaya yöneliktir. İnternetin uygunsuz kullanımını engellemek amacıyla çocuk ve adölesanların en önemli hedef popülasyon olduğu belirtilmektedir (Lan & Lee, 2013).

Koruyucu müdahaleler içinde geliştirilmesi gereken beceriler arasında; internet kullanımına yönelik pozitif sonuç beklentisinin en aza indirilmesi, bağımlı davranışlarla ilgili işlevsel olmayan fikirlerin ayırt edilmesi, stres ile baş etme yöntemlerinin geliştirilmesi, duygu düzenleme yeteneklerinin iyileştirilmesi, özgüvenin artırılması, sanal etkileşim dışında yüz yüze iletişim fırsatları ve akranları ile geçirilen vaktin ve grup etkinliklerinin artırılması yer almaktadır (Yang & ark., 2016). Çocuk ve adölesanlarda yapılacak olan önlenebilir müdahale programlarına çocuk veya adölesanın aile, okul ve akran çevresi de dahil edildiğinde müdahalelerin etkinliği artmaktadır (Zhou & Fang, 2015)

Psikofarmakolojik Müdahaleler

Literatürde internet bağımlılığıyla ilgili psikofarmakolojik tedaviye yönelik yapılan çalışma sayısı internette oyun oynama bozukluğu ile kıyaslandığında oldukça sınırlıdır. Bipeta ve ark. (2015) araştırmalarında obsesif kompulsif bozukluk ve internet bağımlılığı tanılı hasta bireylerde obsesif kompulsif bozukluk tedavisi için başlanan fluvoksamin, sertralin, fluoksetin ve klomipramin kullanımı obsesif kompulsif bozukluk belirtilerinin yanı sıra internet bağımlılığı belirtilerini de belirgin bir şekilde azalttığını bulmuşlardır (Bipeta & ark., 2015).

Farmakolojik tedaviler internette oyun oynama bozukluğu tedavisinde sıklıkla tercih edilmekte fakat tedaviler genellikle depresyon ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtileriyle ilişkilidir. Birçok araştırma bupropion kullanımının genel olarak depresyonlu kişilerde internette oyun oynama bozukluğu belirtilerini, oyunla ilgili aşermeyi ve oyun oynama zamanlarını belirgin şekilde azalttığını bildirilmiştir (Song & ark., 2016).

12 haftada yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı olan çocuklarda hem atomoksetin hem de metilfenidat tedavilerinin internette oyun oynama bozukluğu belirtilerini belirgin düzeyde azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Park & ark., 2016).

Psikoterapik Müdahaleler

İnternet bağımlılığında psikoterapötik müdahale içerisinde etkinliği en çok çalışılmış olan terapi türü bilişsel davranışçı terapidir. Bilişsel davranışçı terapinin internet bağımlılığında etkili olduğunu gösteren araştırmaların çoğu erişkin hasta bireylerle yapılmış olup aynı zamanda bireysel ve grup terapilerinin internet bağımlılığı belirtilerini azaltmada ve internette geçirilen zaman üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (Wölfling & ark., 2014; Young, 2013).

Adölesanların aileleriyle; ebeveyn çocuk iletişimini güçlendirmeyi, adölesanın karşılanmamış gereksinimleriyle internet kullanım sıklığı arasındaki ilişkiyi, anne ve babaların interneti kullanma şeklini araştıran asıl alanlar olarak hedef alan aile terapisine yönelen çoklu aile grup terapisinin kullanıldığı araştırmada, adölesanların internet bağımlılığı belirtilerinde ve internet kullanım sürelerinde belirgin bir azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Liu & ark., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak gelişen teknoloji ile birlikte çocuk ve adölesanlarda internet kullanım sıklığı ve süresinin artmasıyla internet bağımlılığı gelişmektedir. İnternet bağımlılığı nedeniyle fizyolojik olabildiği gibi psikolojik olarak da birçok problem ortaya çıkmaktadır. Bunların başında umutsuzluk, utangaçlık, anksiyete ve depresyon gibi sıkıntılar gelmektedir. Özellikle de adölesanlarda en çok görülen ruhsal bozuklukların internet ile ilgili problemlerin de her geçen gün daha önemli bir halk sağlığı problemleri olabileceği göz önüne alındığında, koruyucu müdahalelerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ayrıca hem internet bağımlılığı hem de psikolojik problemler göz önüne alındığında depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi bozukluklarda koruyucu ve rehabilite edici tüm sağlık hizmetlerinin organizasyonunda yaş ve cinsiyete karşı duyarlı olunması önerilebilir.

KAYNAKÇA

Ayhan, B., Köseliören, M. (2019). İnternet, online oyun ve bağımlılık. *Online Journal of Technology Addiction Cyberbullying*, 1-30.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, Arlington.

Aydın G. *Çocuklarda internet bağımlılığı ve benlik saygısı arasındaki ilişki*. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Klinik Psikoloji Bilim Dalı, Yüksek Lisans, 2018:5

Baturay, M., H., Toker, S. (2019). Internet Addiction Among College Students: Some Causes and Effects. *Education and Information Technologies*, 2019 (24), 2863–2885

Büyükgebiz, K.E., & Tunca, M.Z. (2019). İnternet ve Sosyal Medya Bağımlılığının Öğrencilerin Performanslarına Etkileri Üzerine Bir Yazın Taraması. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 33-53.

Bipeta, R., Yerramilli, S.S., Karredla, A.R, Gopinath, S. Diagnostic Stability of Internet Addiction in obsessive-compulsive Disorder: Data from a Naturalistic one-year Treatment Study. *Innov Clin Neurosci*, 14-23.

Bozkurt, H., Şahin, S., Zoroğlu, S.(2016). İnternet Bağımlılığı: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine*, 235-247.

Bhardwaj, V.K. (2018). Level Of Depression In Relation To Internet Addiction In Adolescents Of Udhampur: Comparative Study. *Indian J Health and Well-being*, 9(2), 220-226.

Çalışkan, S. A., & Yalçınkaya, A. Ö. (2019). Mediator Role of Emotion Regulation Between Personality Traits and İnternet Addiction in Young People. *J Addict Res Ther*, 378-387.

Çam, H.H., Nur, N. (2015). “Adölesanlarda İnternet Bağımlılığı Prevalansı ile Psikopatolojik Semptomlar ve Obezite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”, *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 14(3), 188.

Dalbudak, E, Evren, C, Aldemir, S., Taymur, I., Evren, B., Topcu, M.(2015). The impact of sensation seeking on the relationship between attention deficit/hyperactivity symptoms and severity of Internet addiction risk. *Psychiatry Research*, 228(1), 156-61.

Dimitrijević, I., Popović, N., Sabljak, V et al. (2015). Food addiction-diagnosis and treatment. *Psychiatria Danubina* 27(1), 0-106.

Durak, E. Ş., & Durak, M. (2013). “Associations Of Social Anxiety And Depression With Cognitions Related To Problematic Internet Use In Youths”, *Education and Science*, 19- 29.

Eftekin, P. (2015). Ergenlik dönemindeki öğrencilerin internet bağımlılığı ve anne baba tutumları arasındaki ilişki. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

Engin E, Savasan A. (2012). Investigation of Factors Affecting The Process of Psychotherapy of Alcohol Dependents. *J Psychiatr Nurs*, 3(2), 75–9.

Lan, C.M., Lee, Y.H. (2013). The predictors of Internet addiction behaviours for Taiwanese elementary school students. *School Psychology International*, 34(6), 648-57.

Liu, Q., Fang, X., Yan, N., Zho, Z., Yuan, X., Lan, J., et al.(2015). Multi-family group therapy for adolescent internet addiction: Exploring the underlying mechanisms. *Addictive Behaviors*, 42:1- 8.

Meule A. (2015). Focus: Addiction: Back by popular demand: A narrative review on the history of food addiction research. *The Yale journal of biology and medicine*, 88(3), 295.

Park SY, Kim SM, Roh S, Soh MA, lee SH, Kim H, et al. (2016). The effects of a virtual reality treatment program for online gaming addiction. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 129:99-108.

Reiner, I., Tibubos, A. N., Hardt, J., Müller, K., Wölfling, K. and Beutel, M. E. (2017). Peer Attachment, Specific Patterns of Internet Use and Problematic İnternet Use İn Male and Female Adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1257-1268.

Savasan, A., Engin, E., Ayakdas, D. (2013). The Lifestyle Changes And Relaps Of Addicted Patients Discharged From Amatem. *J Psychiatr Nurs.*, 75–79.

Sezerel, H., Gökbulut, Ö.Ö. İnternet Bağımlılığı ve Süreçsel Drama: Bir Bağımlılığın Önlenebilir Gelişimi, *Yaratıcı Drama Dergisi*, 10(1), 103-116.

Song, J., Park, J.H, Han, D.H., Roh, S., Son, J.H., Choi, T.Y, et al.(2015). Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on internet gaming disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 70(11), 527-35.

Sönmez, M., Eraydın, C., Harkın, Ş. (2018). Diğital Bağımlılıkta Çığ Bibi Büyüyen Bir Sorun: Sosyal Ağ Bağımlılığı ve Birey Üzerine Olumsuz Etkileri, *1. Uluslararası Multidisipliner Dijital Bağımlılık Kongresi*, Aydın, 14-16 Kasım, 1-82, 43.

Uzbay, T. (2015). Madde Bağımlılığı Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler. İstanbul: Tıp Kitapevi.

TÜİK, Çocuklarda Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması. (2021). Erişim tarihi: 11 Aralık 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Cocuklarda-Bilisim-Teknolojileri-Kullanim-Arastirmasi-2021-41132>.

UNİCEF, Dünya çocuklarının durumu. (2017). Erişim tarihi: 11 Aralık 2022. <https://www.unicef.org/turkiye/raporlar/d%C3%BCnya%C3%A7ocuklar%C4%B1n%C4%B1n-durumu-2017-dijital-bir-d%C3%BCnyada%C3%A7ocuklar>.

Van Mierlo, T. (2014). The 1% rule in four digital health social networks: an observational study. *Journal of medical Internet research*, 16(2).

Vardar, E., Vardar, S.A., Toksöz, İ. & Süt, N. (2012). Egzersiz bağımlılığı ve psikopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 25 (1), 51-57.

Wölfling, K., Beutel, M.E., Dreier, M., Müller, K.W.(2014). Treatment outcomes in patients with internet addiction: A clinical pilot study on the effects of a cognitive-behavioral therapy program. *Bio- Med Research International*, 2014, 425924.

Yang, X., Zhu, L., Chen, Q., Song, P., Wang, Z. (2016). Parent marital conflict and Internet addiction among Chinese college students: The mediating role of father-child, mother-child, and peer attachment. *Computers in Human Behavior*, 59, 221-9.

Yao, M. Z., Zhong, Z. J. (2014). Loneliness, social contacts and Internet addiction: A cross-lagged panel study. *Computers in Human Behavior*, 30, 164-170.

Yılmaz, Ş. (2015). Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitim Programı. *The Turkish Journal on Addictions*, 127-134. <https://www.addicta.com.tr/Content/files/sayilar/5/9.pdf>.

Young, K.S. (2013). Treatment outcomes using CBT-IA with internet-addicted patients. *Journal of Behavioral Addictions*. 2(4):209-215.

Zaveri, N.T., Rollema, H., Gary E.S. Nicotine Dependence. (2015). In: Loddenkemper R, Kreuter M(eds). *The Tobacco Epidemic*; 2nd revised and extended edition. Germany: Karger, 27-57.

Zhou, N., Fang, X.Y. Beyond peer contagion: Unique and interactive effects of multiple peer influences on Internet addiction among Chinese adolescents. *Computers in Human Behavior*, 50, 231-8.

Göçün Çocuk Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Hacer DELİBAŞ¹

Evrin KIZILER²

GİRİŞ

Göç, var olan insanlık tarihi kadar eski olan, toplumu ekonomik, sosyokültürel ve politik olarak etkileyebilen bir olgudur (Aydın, Şahin, & Akay, 2017). Göç, hem göç eden hem de göç alan insanları da etkilemektedir. Göçe itici ve göç için çekici etkenler bulunmaktadır. Küreselleşen Dünya’da doğal afetler, yoksulluk, siyasal ve politik dengesizlikler, ırkçılık, bölgesel çatışmalar, iş ya da eğitim gibi birçok faktör, göçe itici sebepler olarak uluslararası problem haline gelmiştir (Kerman & Beşer 2017).

Ülkemizde de birçok probleme sebep olan göç sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan hemşirelerin üzerinde durması gereken önemli konulardan birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Göçmenin çocuk sağlığını koruma ve geliştirme sürecinde, sağlık davranışları ve yaşam biçimleri hemşireler tarafından gözlemlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu derlemenin amacı göçün çocuk sağlığı üzerindeki etkisini incelemektir.

Ülkemizde bu duruma benzer biçimde siyasal sebeplerden dolayı göçe zorlama durumları meydana gelmiştir. Pew Araştırma verilerine göre 2011 yılından itibaren toplamda 12,5 milyon Suriyeli, ülkelerinde meydana gelen savaş ve karışıklık nedeniyle göç etmek durumunda kalmışlardır. Tahmini olarak on Suriyeli vatandaşın 6’sı Irak, Kuzey Afrika, Lübnan, Ürdün, Kuzey Afrika ve Türkiye’ye göçmüşlerdir. Gerçekleşen göç olayının %10-15’inin Avrupa tarafından kabul edildiği belirtilmekte olup, en fazla göç alan ülke ise 2,7 milyon Suriyeli göçmenlerin girmesine izin veren Türkiye olmuştur (Connor & Krogstad, 2016; Kerman & Beşer, 2017; Wood, 2018).

Göçmen nüfusunun yaklaşık 3’te birini (%32) çocuklar oluşturmaktadır (UNHCR, 2018). Göç eden çocukların yalnız olması verilerin gerçeklik oranını güçleştirmektedir (Aydın, Şahin, & Akay, 2017). Göç olayından her türlü olumsuz etkilenen grup çocuklardır. Ev sahibi olan ülkenin çocuklarının da aynı şekilde göçen çocuklardan etkilenmiş olduğu belirtilmiştir (Hoang, Nguyen, & Van Thi Le, 2022; Kovacevic vd., 2018; UNHCR, 2018).

ÇOCUKLAR VE GÖÇ

Çocuklar, nüfus hareketlerinde etkilenen ve önemle yaklaşılması gereken bir gruptur ve sayıları giderek artmaya başlamıştır. Çocuklar, hassas bir büyüme ve gelişme döneminde olmaları ve erişkinler gibi öz bakımlarını yapamamalarından dolayı destek ve korumaya ihtiyaç duymaktadırlar. Yaşanmış göç neticesinde ebeveynleriyle göç etmek durumunda kalmış savunmasız çocuklar oluşmamış kimlik yapıları, güven duygusu ve bağlanma, bağımlı ve korunmaya ihtiyaç duyduklarından dolayı fiziksel, ruhsal ve toplumsal yönden en çok etkilenen grup olarak ortaya çıkmaktadır (Hoang, Nguyen, & Van Thi Le, 2022; Aydın, Şahin, & Akay, 2017; Eroğlu, 2020:95; Gözübüyük vd., 2015:327; Ereş, 2015:19; Baş vd., 2017:1686).

¹ Delibaş Hacer, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği,

² Kızılar Evrim, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği,

Çocuklar akranlarıyla kıyaslandığında, sağlıksız ortamlarda yaşama, ihtiyaçların karşılanmasında güçlük çekme, iş hayatına erken başlama, okula gitme seviyesinin düşük olması, eğitim uygulamalarında aile desteğinin yetersiz kalması, istismar ve şiddet gibi olumsuz durumlarla daha sık karşılaşma, daha fazla psikolojik sorunlar yaşama gibi birçok olumsuzluk görülmektedir (Hanson & Woodruff, 2003:1-2; Vanore, 2015:28; Gencer, 2019:1; Akça & Aydoğdu, 2021:59).

Göç eden çocuklar, ülkelerinden ayrıldıklarında önemli sağlık sorunları yaşayabilirler. İnsan hakları sözleşmesinde yer alan ‘yaşama hakkı’ maddesi gereğince her birey ve çocuğun sağlıklı olma hakkı vardır. Sağlık kuralları ülkeler arası çeşitlilik gösterse de, kurum ve devletin çocuklara sağlıklı koşullar hizmeti sunma zorunluluğu vardır

2.GÖÇ OLAYLARININ ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme’nin maddesine göre; ‘Daha erken yaşta reşit olma durumu hariç, on sekiz yaşına kadar herkes çocuk sayılır’ olarak tanımlanmaktadır. Aynı şekilde sözleşmenin 6. maddesinde, her çocuğun temel yaşama hakkına sahip olduğunu ve taraf devletlerin çocuğun hayatta kalması ve gelişmesi, için mümkün olan azami çabayı göstereceğinin ibaresi yer almaktadır. Madde 3’ün birinci fıkrası; devletler, çocukları ilgilendiren tüm faaliyetlerde çocuğun yararını gözetir şeklindedir (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu [UNICEF], 20 Kasım 1989).

2.1 Enfeksiyon Hastalıkları

Göç eden çocukların sağlıkları negatif olarak etkilendikleri için en çok görülen ve tedavi edilmezse ölüme neden olabilen hastalıkların başında bulaşıcı hastalıklar gelmektedir. Bulaşıcı hastalıklar, salgına yol açarak ölümlere sebep olmuştur. Kızamık, verem, gastroenterit, akut solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı hastalıklar daha sık görülmektedir (Topçu & Beşer, 2006:39; Gümüş & Bilgili, 2015:64).

Aynı zamanda çocuklar cinsel istismar, şiddet ve seksüel temasla geçen enfeksiyonlar açısından risk taşımaktadırlar (Akşit vd., 2015). Aynı zamanda literatüre bakıldığında, göç yaşayan çocuklarda daha sık olarak duygusal ve davranış problemleri görüldüğü bildirilmektedir. Bunlar, sıklıkla depresyon veya anksiyete, hiperaktivite belirtileri, düşük benlik saygısı, arkadaş ilişkilerinde sorunlar, travma sonrası stres bozukluğu ve düşük yaşam doyumdur. Ayrıca, bu çocukların ruhsal uyumsuzluğunun da olduğu vurgulanmaktadır (Gözübüyük vd., 2015).

2.2 Bağışıklık

Her ülkenin kendine özgü bir bitki örtüsü, iklimi ve mikroorganizma florası vardır. Göç eden çocukların getirmiş oldukları farklı hastalık etkenleri, gelmiş oldukları ülkenin florasının değişmesine neden olabilir. Aşı ile önlenebilen, eradike edilmiş bazı hastalıkların tekrar meydana çıkmasına yol açabilir (Korkmaz, 2014). Ülkemizde yaşanan göç hareketleri ile beraber bazı hastalıklar tekrar ortaya çıkmış, hem göçmen hem de yerli çocuklar bu durumdan olumsuz olarak etkilenmiştir (Ocakçı, 2014).

Göç eden çocukların sağlığını olumsuz etkileyen bu faktörler ile beraber; yaşadıkları bölgelerde sağlık bakım hizmetlerinin eksik veya yetersiz olması, var olan sağlık hizmetlerinin kullanımının da düşük olması sağlık problemlerinin artmasına neden olmaktadır. Literatür incelendiğinde sağlık ocaklarının sayıca az olduğu, hizmet verilen nüfusun kayıtlarının düzenli tutulmadığı, risk altında olan nüfusun sorunlarını saptamada eksik kaldığı, koruyucu sağlık hizmetleri verilmesi gerekirken daha çok poliklinik hizmeti sunulmaya başlandığı ve

başışıklama oranlarının da giderek azaldığı görülmektedir (Hoang, Nguyen, & Van Thi Le, 2022; Çobanoğlu 1996, Fuller & Ballantyne 2000, Özen 1996).

2.3 Beslenme

Çocukların sağlıklı olarak büyüme ve gelişme sürecinde karşılanması gereken en önemli ihtiyaç beslenmedir. Yaşamın çocuklarda sağlıklı olarak sürdürülebilmesi için beslenmenin de sağlıklı olması gerekmektedir. Çocuklar göç olayından sonra yeterli beslenemedikleri için birtakım hastalıklara maruz kalmaktadırlar (Derince, 2019:60; Gözübüyük vd., 2015:327).

Çocuklarda beslenme yetersizliğine bağlı olarak malnütrisyon ölümlere neden olabilecek ağır bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda göç eden çocukların persentil oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (Ertem, 1999; İpekyüz, 1996). Göç eden kadınların sağlığı geliştirme davranışlarının belirlenmesi amacıyla hemşireler tarafından yapılan çalışmalarda ise göç eden bireylerin beslenme davranışlarının yetersiz olduğu belirtilmektedir (Ahijevych & Bernhard, 1994; Duffy, Rossow, & Hernandez, 1996; Johnson, 2005).

2.4 Barınma

Dünyanın her yerinde göçmenlerin temel ihtiyaçlarından birisi de barınmadır. İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü'nün verilerine göre; 18.05.2023 tarihi itibarıyla yakalanan düzensiz göçmen sayısı 52,861 olup biometrik kaydı yapılarak geçici koruma kimlik belgeleri düzenlenmiştir. Bu yabancılardan Başbakanlık Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı tarafından 10 ilde kurulan 25 Geçici Barınma Merkezinde (19 çadırkent ve 6 konteyner kent olmak üzere) barındırılanların sayısı 265,180'dir. Barınma merkezi dışında ise 2,150,314 Suriyeli yabancı bulunmaktadır. Bu veriler sadece kayıtlı sığınmacılara ilişkin veriler olup gerçeği tam olarak yansıtmamaktadır.

2.5 Eğitim

Eğitim çocukların topluma kazandırılması ve sürekliliğinin sağlanması, göç etme sürecindeki bireylerin birbirine destek olarak huzurlu bir ortam ve gelecek planlaması için temel bir işlevdir. Eğitimi önemli kılan diğer bir neden ise ırkçılığın ve göçmenlere yapılan önyargının eğitim aracılığıyla minimum seviyeye indirilmesini sağlamaktır (Şener & Arlıoğlu, 2022:95-107; Ereş, 2015:20; Sevim, 2001:261; Adıgüzel & Tanyaş, 2020:180-181; Tunca & Karadağ, 2018:59-60).

Anlaşılabileceği üzere, göçmen çocukların toplumsal kabul ve uyum noktalarında meydana gelebilecek sorunları, aile-okul-toplum işbirliğiyle ele alarak mevcut ve oluşabilecek riskleri (çocuğu biyo-psiko-sosyal bakımdan bütüncül olarak koruyucu, rehabilite edici, önleyici ve sorun çözücü yönleri ile) azaltacak hizmet ve politikalar gerekmektedir. Gerek eğitim sürecine dâhil, gerekse de eğitim sistemine dâhil olup da sorun yaşayan çocukların, karşılaştıkları güçlüklerle çözüm üretilmemesinin, çocuk refahı ve sağlığı açısından yaratacağı riskler daha tehlikeli risklerin habercisi niteliğindedir. Bu noktada, bir taraftan göçmen çocukların kültür ve ihtiyaçlarına duyarlı etkin bir toplumsal kabul uyum ve eğitim politikasının olmayışı bir diğer taraftan ise yapılan ilgili çalışmaların profesyonel biçimde yapılmasını destekleyecek ekibin üyesi olan hemşirelerin okul ortamlarında istihdam edilmemesinin eksikliği dikkat çekici boyuttadır (Gencer, 2017:838-51; SETA, 2016).

2.6 Çocuk Ruh Sağlığı

Göç çocukları sosyal ve ruhsal yönden etkilemektedir. Çocuklarda görülebilen başlıca zihinsel sonuçlar; depresyon, kaygı, sorunlu davranışlar, benlik saygısı ve bilişsel yeteneklerde azalma görülebilmektedir (Li, 2023).

Göç yaşayan çocuklar ailenin zayıflamış desteği ve onların tepkilerinden etkilenmekte ve ciddi zihinsel problemler ortaya çıkabilmektedir. Aileyi kaybetme, ailenin eğitim durumu, göç eden çocuğun yaşı ortaya çıkabilecek olan ruhsal ve sosyal etkilerde belirleyici olmaktadır. Göç etmiş olan çocuk ve ergenlerde çoğunlukla uyum, mutluluk, kaygı, yalnızlık ve tatmin, duygusal işlevsellik ve ebeveyn-çocuk iletişimde bozulma ve buna bağlı olarak sosyal işlevsellik sorunu görülebilmektedir (Chen, Sun, Chen, & Chan, 2020; Gao vd., 2010; Shi, Bai, Shen, Kenny, & Rozelle, 2016).

SONUÇ

Göç, Dünya’da hızla artan bir durum olup, sağlık üzerindeki çeşitli etkileri nedeniyle dünya nüfusunda önemli çoğunluğa sahip çocukların sağlığının korunması ve geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Ebeveynler ve çocuklar yaşanan birtakım savaşlar, afetler, dini görüşler ve terör gibi sebeplerden dolayı göç etmek zorunda kalmışlardır. Göç karar verme yetkisinde etkisiz olan çocukların büyüme ve gelişimlerinde bu süreç çoğunlukla hayat boyu bir iz bırakmaktadır. Yaşanılan ebeveyn göçleri çocukları fiziksel, zihinsel ve ruhsal yönden kalıcı olarak olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Ailenin göç etmiş olması çocuğun yaşı, cinsiyeti ve ailenin göç modelinden bağımsız olarak çocuk sağlığı ve gelişimini çeşitli yönlerden etkilemektedir.

Göç yaşayan çocukların fazla olması ve sağlıklarının korunma ve geliştirilmesi bakımından özel bir konuma sahiptir. Bu yüzden göç yaşayan çocukların farklı düzeyler ve şekillerde daha fazla etkilenen bir grup olmasından dolayı hemşirelerin yaşamış oldukları sağlık sorunlarına daha fazla özen göstermesi gerekmektedir. Türkiye’de göç olaylarının fazla olmasına rağmen çocuklar üzerindeki etkilerine yönelik yapılmış olan çalışmaların kısıtlı olduğu görülmektedir. Ayrıca yaşanan göç olaylarında sağlığın geliştirilebilmesi ve sürdürülebilir hale gelmesi için tüm ülkelerin stratejik politikaların geliştirilmesi ve uygulanabilir hale getirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Adıgüzel, SÖ, Tanyaş, B. (2020). Suriyeli Mülteci Kadınların Göç Deneyimleri: Zorunlu Göç, Gündelik Yaşam ve Uyum Üzerine Nitel Bir Çalışma. *Kadem Kadın Araştırmaları Dergisi*, 6 (2), 173-210.
- Ahijevych K, Benhard L (1994) Health promoting behaviours of African American women: *Nursing Research*, 43 (2): 86-89
- Akça, RP, Aydoğdu, F. (2021). Mülteci Çocukların Resimlerinde Oyun Algısı. *MANAS Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 10 (1), 58-69.
- Akşit, G., Bozok, M., Bozok, N. (2015). "Zorunlu Göç, Sorunlu Karşılaşmalar: Hisar Köyü, Nevşehir'deki Suriyeli Göçmenler Örneği". TC. Maltepe Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Dergisi, 1+2, 92-116.
- Aydın, D., Şahin, N., & Akay, B. (2017). Effects of immigration on children's health. *Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital*. doi:10.5222/buchd.2017.008
- Baş, M., Molu, B. , Tuna, H. İ. & Baş, İ. (2017). Göç Eden Ailelerin Sosyo-Kültürel ve Ekonomik Değişiminin Kadın Ve Çocuk Yaşamına Etkisi. *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 6 (3), 1680-1693 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/itobiad/issue/30065/309437>
- Chen, M., Sun, X., Chen, Q., Chan, KL. (2020). Parental Migration, Children's Safety and Psychological Adjustment in Rural China: A Meta-Analysis. *Trauma Violence Abuse*, 21:113–122.doi:10.1177/1524838017744768
- Connor, P., & Krogstad, J. M. (2016). Key Facts About The World's Refugees. Retrieved from <http://www.pewresearch.org/fact-tank/2016/10/05/key-facts-about-the-worlds-refugees/>
- Çobanoğlu, N. (1996). Tıp etiği açısından göç ve sağlık. II. Ulusal Sosyoloji Kongresi Kitabı. Ankara. Devlet İstatistik Enstitüsü. 667-670
- Derince, D. (2019). Suriyeli Mülteci Çocuklar Özelinde: Savaş Mağduru Çocuklar ve Çocuk Sağlığı Sorunları. *Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1 (1), 57-70.
- Duffy, M., Rossow, R., & Hernandez, M. (1996) Correlates of health promotion activities in emloyed Mexican American women: *Nursing Research*, 45(1): 18-24
- Ereş, F. (2015). Türkiye’de Göçmen Eğitimi Sorunsalı ve Göçmen Eğitiminde Farklılığın Yönetimi. *Çankırı Karatekin Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 6(2), 17-30.
- Eroğlu, M. (2020). Etnik Kimlik, Savaş ve Göç Olgularının Çocuklar ve Ergenler Üzerindeki Psikolojik Etkileri. *Uluslararası Sosyal Bilgilerde Yeni Yaklaşımlar Dergisi*, 4 (1), 94-105.
- Ertem, M. (1999). Göç ve bulaşıcı hastalıklar: *Toplum ve Hekim*, 14(3): 225-228
- Fuller, J. & Ballantyne, A. (2000). Immigrants and equitable health-care delivery in rural areas: *Australian Journal of Rural Health*, 8:189-193
- Gao, Y., Li, LP., Kim, JH., Congdon, N., Lau, J., Griffiths, S. (2010). The impact of parental migration on health status and health behaviours among left behind adolescent school children in China. *BMC Public Health*, 10:1–10. doi:10.1186/1471-2458-10-56/TABLES/4
- Gencer, TE. (2017). “Sosyal Çalışma-Eğitim Bilimi İlişkisi ve Okul Sosyal Hizmeti Üzerine Bir Değerlendirme”, (Ed. T. E. Gencer & İ. Cılga), *Sosyal Hizmeti Yeniden Düşünmek*. Ankara: NİKA Yayınevi.

Gencer, TE. (2019). Göç Süreçlerindeki Çocukların Karşılanamayan Gereksinimleri, Haklara Erişimleri ve Beklentileri: Ankara ve Hatay’da Yaşayan Suriyeli Çocuklar Örneği. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Ankara.

Gözübüyük, AA, Duras, E, Dağ, H, Arıca, V. (2015). Olağan Üstü Durumlarda Çocuk Sağlığı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (3), 324-330.

Gümüş, Y. & Bilgili, N. (2015). Göçün Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18 (1), 63-67.

Hanson, G.H, Woodruff, C. (2003). Emigration and Educational Attainment in Mexico. University of California. San Diego.USA.

Hoang, T. X., Nguyen, T. C., & Van Thi Le, N. (2022). Impact Of Internal Migration Diversity On Child Welfare. *Hitotsubashi Journal of Economics*, 63(2), 149-168.

İpekyüz, N. (1996). Güneydoğu’da iç göç tartışmaları ve sağlık boyutu: Toplum ve Hekim, 11(74): 56 -60

Johnson, L. R., (2005) Gender differences in health-promoting lifestyles of African Americans: *Public Health Nursing*, 22(2): 130-137

Kerman, K. Beşer, A. (2017). Göç Eden Bireylerin Öncelikli Sağlık Sorunları ve Sağlık Hizmetine Ulaşımındaki Engeller. *Türkiye Klinikleri Public Health Nursing*, 3(3), 8. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/321269097>.

Korkmaz, A. Ç. (2014). Sığınmacıların Sağlık ve Hemşirelik Hizmetlerine Yaratdığı Sorunlar. *Journal of Health and Nursing Management*, 1(1), 5. doi:10.5222/SHYD.2014.037

Kovacevic, M., Assa, J., Bonini, A., Calderon, C., Hsu, Y.-C., Lengfelder, C., . . . Tapia, H. (2018). Human Development Indicators and Indices: 2018 Statistical Update. Retrieved from: <https://hdr.undp.org/system/files/documents/2018humandevlopmentstatisticalupdatepdf.pdf>

Li, J. (2023). A Scoping Review of Internal Migration and Left-behind Children's Wellbeing in China. arXiv preprint arXiv:2305.04348.

Ocakçı, A. K. Ş., Dilek (2014). Yoksulluğun çocuk sağlığı üzerine çok boyutlu etkileri.

Özen, S. (1996). Kentleşme sürecinde sağlık problemleri ve politikaları. II. Ulusal Sosyoloji Kongresi Kitabı, Ankara. Devlet İstatistik Enstitüsü. 623-628

Sağlam Şener, T. & Arlıoğlu, H. (2022). Sosyal Afet Olarak Göç Olayının Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri. *Hastane Öncesi Dergisi*, 7(1), 95-107. DOI: 10.54409/hod.1069786

SETA ve THEIRWORLD (2017). Engelleri Aşmak: Türkiye’de Suriyeli Çocukları Okullandırmak. (<https://setav.org/assets/uploads/2017/11/EngelleriA%C5%9Fmakt%C3%BCrkiye%E2%80%99de-Suriyeli-%C3%87ocuklar%C4%B1-Okulla%C5%9Ft%C4%B1rmak.pdf> Erişim Tarihi: 25. 11.2017).

Sevim, Y. (2001). Terör Nedeniyle Elazığ’a Göç Eden Ailelerin Çocuklarının Eğitim Durumu. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 11 (2), 259-268.

UNICEF. (20 Kasım 1989). Çocuk Haklarına Dair Sözleşme. Retrieved from https://www.unicef.org/turkey/crc/_cr23c.html

Shi, Y., Bai, Y., Shen, Y., Kenny, K., Rozelle, S. (2016). Effects of Parental Migration on Mental Health of Leftbehind Children: Evidence from Northwestern China. *China & World Economy*, 24:105–122. doi:10.1111/CWE.12161

Topçu, S. & Beşer, A. (2006). Göç ve Sağlık. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10 (3), 37-42.

Tunca, HÖ, Karadağ, A. (2018). Suriye’den Türkiye’ye Göç: Tehditler ve Fırsatlar. *Kara Harp Okulu Bilim Dergisi*, 28 (2), 47-68.

UNHCR. (2018). Birleşmiş Milletler Mülteci Örgütü Türkiye İstatistikleri. Retrieved from <https://www.unhcr.org/tr/unhcr-turkiye-istatistikleri>

Vanore, MT. (2015). Family-Member Migration and the Psychosocial Health Outcomes of Children in Moldova and Georgia. Maastricht University.Holland.

Wood, L. C. N. (2018). Impact of punitive immigration policies, parent-child separation and child detention on the mental health and development of children. *BMJ Paediatr Open*, 2(1), e000338. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30306145>. doi:10.1136/bmjpo-2018-000338

İrritabl Barsak Sendromuna Psikiyatrik Yaklaşım

Derya CANLI¹

Giriş

İrritabl barsak sendromu (İBS), tüm yaş gruplarında görülebilen, sık görülen ve yaşam kalitesini bozan kronik fonksiyonel bir sindirim sistemi hastalığıdır. Kabızlık veya ishal şeklinde barsak alışkanlıklarında düzensizlik, gaz ve karın ağrısı İBS' li hastalarda en sık görülen belirtilerdir. Tüm dünyada yaygın olarak görülen İBS' nin prevalansı yaklaşık %10-20 civarındadır. İBS fonksiyonel bir bozukluk olup yapılan tetkiklerde genellikle herhangi bir organik neden bulunamaz.

Hastalığın patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olup multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar hastalığın başlamasına ve seyrine katkıda bulunan çok sayıda faktör olduğunu göstermektedir. Beyin-barsak ekseninde bozukluk, barsak motilitesinde değişiklik, visseral hipersensitivite (aşırı duyarlılık), barsak florasında değişiklik, barsak mikrobiyota değişiklikleri (disbiozis), barsak bariyer disfonksiyonu, düşük seviyeli mukozal inflamasyon, serotonin metabolizma bozuklukları, safra asidi metabolizma bozuklukları, gıda alerjisi, genetik faktörler, psikolojik faktörler ve stres İBS etiyolojisi ile ilgili üzerinde en çok çalışılan mekanizmalardır (Holtmann, Ford & Talley, 2016). Bahsedilen bu farklı faktörler arasındaki etkileşimin İBS belirtilerinin şiddetinde artışa neden olduğu ve İBS etiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Belirttiğimiz bu faktörlerden bazıları aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır.

Beyin-barsak etkileşimi

Beyin ve barsak arasındaki iletişim merkezi sinir sistemi, beyin ve omurilik, enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA), endokrin ve bağışıklık sistemlerini içeren çift yönlü bir iletişim sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu sisteme beyin- barsak eksen adı verilir. Gastrointestinal sistemden çıkan sinyaller merkezi sinir sistemine iletilir, iletilen bilgi çeşitli beyin bölgelerinde işlenerek barsaklara geri bildirimde bulunulur. Aynı şekilde barsaklar da vagal ve sempatik afferentler yolu ile beyni etkilemektedir. Bu iletişim sisteminin rolü, beyindeki emosyonel ve bilişsel merkezlerle periferik intestinal fonksiyonlar arasında bağlantı kurmanın yanı sıra immün aktivasyon, intestinal geçirgenlik gibi barsak fonksiyonlarını düzenlemektir. Bu etkileşimin nöral, immunolojik ve hormonal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Carabotti & ark., 2015).

Beyin-barsak eksen barsağın ve beynin fizyolojik fonksiyonlarını düzenlemede önemlidir ve bu eksenindeki bozukluğun Parkinson hastalığı, otizm spektrum bozukluğu, depresyon gibi bazı hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynadığı bilinmektedir. İBS de beyin-barsak ekseninde bozukluğun önemli rol oynadığı hastalıklardandır (Witt & ark., 2019).

Beyinden barsağa gelen iletiler uyku, uyanıklık, stres, gevşeme durumlarına göre sindirim işlevlerini düzenlemektedirler. Fonksiyonel bir sindirim sistemi hastalığı olan İBS ile

¹Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi

depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik durumların genellikle bir arada görülmesi de barsak ve beyin arasında yakın bir etkileşim olduğunu göstermektedir (Hetterich & Stengel, 2020).

Barsak mikrobiyota değişiklikleri (disbiyozis)

Mikrobiyota vücutta yaşayan mikroorganizmalar sistemidir. İnsan mikrobiyotası bakteriler, virüsler, mantarlar gibi birçok mikroorganizmadan oluşmakta olup en büyük kısmı sindirim sisteminde bulunmaktadır. Mikrobiyota barsak gelişimi, barsak sağlığı ve bağışıklık sistemi üzerinde oldukça öneme sahip olup, barsak mikrobiyotası da beyin-barsak ekseninde yer almaktadır. Barsak mikrobiyotasında dengesizlik yani disbiyosiz İBS semptomlarına doğrudan katkıda bulunabildiği gibi, stres veya diğer psikolojik durumların mikrobiyota kompozisyonu ve metabolik aktivitesinde değişikliğe neden olarak dolaylı yoldan mukozal bağışıklığı ve düşük düzeyde inflamasyonu aktif hale getirmesi, epitel geçirgenliğini artırması yoluyla da İBS etiyolojisinde rol oynamaktadır (Ustaoğlu, Acar Tek & Yıldırım, 2020).

Visseral hipersensitivite/aşırı duyarlılık

Visseral hipersensitivite, sindirim sırasında barsaktan kaynaklanan normal fizyolojik uyarılara anormal şekilde duyarlı olmak demektir. Yani aşırı duyarlılık varlığında bu kişiler normal barsak fonksiyonlarını daha çok ağrı veya rahatsızlık olarak algılama eğilimindedirler. İBS' li hastalarda ise normal sindirim işlevi sırasında sindirim sisteminden beyne daha güçlü ağrı sinyalleri gönderilir. Bu nedenle, bu hastalar normal kolon kasılmalarını ağrı olarak hissedebilirler (Bouin & ark., 2002). Visseral hipersensitivite de İBS etiyolojisinde önemli faktörlerden biridir.

Stres ve psikolojik faktörler

Gastrointestinal kanal stresin etkilerine karşı oldukça hassastır ve stres İBS' de beyin-barsak ekseninde bozukluğun önemli bir nedenidir. Stres visseral ağrı algısını etkileyerek ağrı eşiğini düşürebilmekte ve barsak motilitesini etkileyebilmektedir (Posserud & ark., 2004). Stres ve psikolojik faktörler doğrudan beyin-barsak eksenini üzerinden barsak fonksiyonlarını (motilite, visseral ağrı, geçirgenlik gibi) etkileyerek İBS semptomlarına katkıda bulunabilmektedir. Yine visseral hipersensitivite, bilgi işleme bozuklukları ve visseral anksiyete gibi bilişsel mekanizmalar da beyin-barsak eksenini bozukluğuna katkı sağlayarak İBS' nin başlaması ve sürmesinde rol oynamaktadır. Uygulanan psikolojik müdahaleler de bu bilişsel süreçleri hedef alarak beyin-barsak eksenini etkilemekte ve semptomlarda iyileşme sağlamaktadır (Kinsinger, 2017). Etiyolojisinde psikososyal faktörlerin önemli rol oynadığı bilinen İBS' nin psikosomatik bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Açıklamaya çalıştığımız bu faktörler dışında İBS etiyolojisinde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Günümüzde İBS' nin patogenezinin açıklanmasında biyopsikososyal model kullanılmaktadır. Bu model genetik nedenlere ek olarak, biyolojik (barsak motilitesinde değişiklik, bağırsak mikrobiyotasında değişiklik, kronik düşük düzey mukozal inflamasyon gibi), davranışsal (kaçınma davranışları gibi), bilişsel süreçler (beyin-barsak ekseninde bozukluk, visseral anksiyete, başa çıkma becerileri gibi) ve çevresel (travma, stresli yaşam olayları gibi) faktörler arasındaki etkileşime vurgu yapmaktadır. Bu modele göre biyolojik, psikolojik, psikososyal faktörler hastalığın gelişmesi ve sürmesine katkı sağlarken, kişilik özelliklerinin yanı sıra genetik ve çevresel faktörler de etkili olmaktadır (Tanaka & ark., 2011). Olumsuz erken yaşam deneyimleri, çeşitli enfeksiyonlar, stres, travma, kültür, sosyal destek düzeyi gibi çeşitli psikososyal faktörler de İBS gelişiminde bilinen önemli risk faktörlerindendir (Hetterich & Stengel, 2020).

İBS ve psikiyatrik komorbidite

İBS' li hastalarda eş zamanlı olarak sıklıkla psikiyatrik bozukluklar bulunabilmektedir. Psikiyatrik bozukluklar içinde daha yaygın olarak anksiyete bozuklukları (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk), major depresif bozukluk ve daha az sıklıkta da şizofreni, bipolar bozukluk İBS' e eşlik edebilmektedir (Saroj, Adarsh Tripathi & Rungta, 2022). Psikiyatrik hastalıklar İBS' nin başlangıcında var olabileceği gibi, semptomlar ortaya çıktıktan sonra da ortaya çıkabilmektedir.

Psikiyatrik komorbiditelerin aynı zamanda İBS etiolojisinde kabul gören biyopsikososyal model içinde de katkısı bilinmektedir. İBS' nin psikiyatrik durumlarla komorbiditesinin patofizyolojisinde, psikolojik faktörler, genetik etmenler, inflamasyon ve barsak ve merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimde bozukluk gibi faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Fadgyas-Stanculete & ark., 2014).

İBS' de tedavi

Daha önce de bahsettiğimiz gibi İBS' nin etiolojisinde birçok faktör etkili olduğu için tedavisinde de tek ve spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Mevcut tedavilerle daha çok belirtileri azaltmak ve kişinin yaşam kalitesini yükseltmek amaçlanmaktadır. Tedavi stratejisi belirtilerin tipi ve şiddeti, hastalığın işlevsellik üzerine etkisi, stres ve psikososyal faktörlerin var olup olmaması, eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıkların olup olmamasına göre değişkenlik göstermektedir. İBS tedavisinde belirtilerin şiddetine göre birey odaklı basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. İBS' nin kanıtlanmış tek bir tedavisinin olmaması nedeniyle hastalık hakkında bilgilendirme, psikoeğitim, uygun beslenme programı, ilaç tedavileri ve psikososyal tedavileri içeren çoklu bileşenli bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. İBS tanısı doğru olarak konulduktan sonra kişiye öncelikle hastalık hakkında (doğası, seyri, prognozu gibi) açıklayıcı bir bilgilendirme yapılmalıdır. Sonrasında genel olarak hafif şiddette hastalığı olan kişilerde öncelikli olarak yaşam tarzının ve beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve gerekir ise barsak belirtilerine yönelik farmakolojik tedaviler önerilmektedir. Daha şiddetli belirtiler varlığında ise antidepresan ajanlar ve psikososyal tedaviler kullanılmaktadır (Akyüz, 2016). Ancak bu tedavilerin sadece belirtileri geçici olarak tedavi ettiği unutulmamalıdır.

Bilgilendirme ve psikoeğitim

Tüm hastalıklarda olduğu gibi İBS' nin de tedavi sürecinde hasta-hekim ilişkisi çok önemli olup, tedavide ilk ve en önemli basamak iyi ve başarılı bir hasta-hekim ilişkisinin kurulmasıdır. Etkili bir hasta-hekim ilişkisi için hastayı çok iyi dinlemek, hastayla iletişimde yargılayıcı olmaktan kaçınmak, var olan endişelerini gidermek, hastayla beklentileri konusunda görüşmek ve gerçekçi beklentiler oluşturmak, tedavi sürecine hastayı da dahil etmek gerekir. Hekimin hastaya zaman ayırması ve hastalığın olası nedenleri, süreç ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi vermesi oldukça önemlidir (Drosmann, 2012). Eğer bu bilgilendirme biyopsikososyal modele uygun olarak yapılırsa psikoeğitim olarak adlandırılır (Tanaka & ark., 2011). Psikoeğitim iyi ve etkili bir hasta-hekim ilişkisi açısından da oldukça önemlidir. Yeterli psikoeğitim ve bilgilendirme alan İBS 'li hastaların hastane ziyaretlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (O'Sullivan & ark., 2000).

Yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri

Düzenli uyku alışkanlığı edinmek ve uyku kalitesinin artırılması, sigara ve alkol kullanımından kaçınılması, egzersiz, uygun bir beslenme programının uygulanması, belirtilerde

artışa yol açan besinlerin diyet listesinden çıkarılması gibi değişikliklerin İBS belirtilerinin azalmasında etkili olduğu bilinmektedir (Grundmann & Yoon, 2014).

Farmakolojik tedaviler

İBS tedavisine yönelik bilinen spesifik bir ilaç yoktur. Daha çok belirtileri rahatlatmaya yönelik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu bağlamda hastaların ilaç tedavileri baskın belirtiye göre yapılmalıdır. Genel olarak karın ağrısı ve ani tualete gitme ihtiyacını gidermede antispazmodik ilaçlar, kabızlık ön planda olan hastalar için laksatif ilaçlar, ishal ön planda olan hastalar için antidiyareik ilaçlar ve opioid grubu ilaçlar kullanılmaktadır.

Psikofarmakolojik ajanlardan antidepresan grubu ilaçlar, İBS ve diğer fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarında semptomların tedavisinde kullanılmaktadır. Hafif İBS semptomları olan hastalarda genellikle antidepresan ilaçlara ihtiyaç duyulmazken bu grup hastalarda belirtiler yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri gibi diğer alternatif yöntemlerle kontrol altına alınabilir. Daha çok orta veya şiddetli İBS semptomları olan hastalar antidepresanlar ilaçlardan fayda görürler (Mawe & Hoffman, 2013). Özellikle İBS' ye eşlik eden depresyon veya anksiyete bozukluğu olan hastalar bu ilaçlardan oldukça fayda görmektedirler. Aynı zamanda antidepresanlar sahip oldukları analjezik etki nedeniyle de İBS tedavisinde yararlı olmaktadır (Gorard, Libby & Farthing, 1995). Antidepresan grubu ilaçlardan özellikle serotonerjik ilaçların barsak motilitesi ve visseral uyarılma üzerine etkileri ile İBS tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir. SSRI (Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörleri) düşük yan etki profilleri nedeniyle trisiklik antidepresan ajanlara göre daha fazla tercih edilmektedirler (Jailwala, Imperiale & Kroenke, 2000).

Psikoterapötik tedavi yaklaşımları

Etiyolojisi multifaktöriyel olan İBS' de, biyolojik faktörler dışında psikososyal faktörlerin de hastalığın başlaması ve belirtilerin şiddetinde rol oynadığı bilinmektedir. Psikososyal faktörler beyin-barsak eksenini etkileyerek sindirim kanalının fonksiyonlarını (motilite, bariyer fonksiyonu, duyarlılık) etkilemektedirler. Ortaya çıkan visseral duyarlılıkta artış veya motilite bozukluğu gibi nedenlere bağlı olarak da İBS semptomları ortaya çıkabilmektedir (Fichna & Storr, 2012).

Psikolojik müdahaleler, ilaç tedavilerine yanıt vermeyen, komorbid psikolojik durumları olan ve orta-şiddetli semptomları olan hastalarda önerilen önemli tedavi seçenekleridir (Tanaka & ark., 2011; Simrén & ark., 2017; Sebastián Sánchez & ark., 2017). İBS tedavisinde en sık kullanılan ve üzerinde çalışılan psikolojik tedaviler bilişsel davranışçı terapi (BDT), psikodinamik psikoterapi ve hipnoterapidir. Bunlar dışında bilinçli farkındalık temelli bilişsel terapi, gevşeme terapisi, kendi kendine yardım odaklı terapiler İBS tedavisinde etkili olduğu düşünülen tedavi yaklaşımlarıdır. Son olarak kabul ve kararlılık terapisi (acceptance and commitment therapy- ACT) ve biyofeedback de İBS tedavisinde uygulanmaya başlayan ve üzerinde çalışmalar süren diğer tedavilerdir. İBS semptomlarının azalması ve yaşam kalitesinin artması açısından sayılan her bir psikoterapötik yaklaşımın tedavide etkili olduğu görülmüştür (Kinsinger, 2017; Sebastián Sánchez & ark., 2017; Goldenberg & ark., 2019). Aşağıda bu psikoterapötik tedavi yaklaşımları özetlenmeye çalışılmıştır.

Bilişsel davranışçı terapi (BDT)

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), düşünceler, duygular, davranışlar ve fiziksel tepkiler arasındaki ilişkiye odaklanan bir terapi yöntemidir. Terapinin bilişsel kısmında olumsuz otomatik düşünceler ve bilişsel çarpıtmalar üzerine çalışılırken, davranışçı kısmında ise olumsuz otomatik düşüncelere bağlı ortaya çıkan uyumsuz davranışlar değiştirilmeye çalışılır.

Pek çok tıbbi durumun tedavisinde kullanılan BDT, İBS tedavisinde üzerinde en çok çalışma yapılan psikoterapi yöntemi olarak bilinmektedir.

İBS’ de BDT temelli psikolojik müdahalelerin çoğu aynı şekilde bilişsel çarpıtmalar ve davranış kalıplarının düzenlenmesi temeline dayanmaktadır. Terapiden elde edilen sonuçlar oldukça iyi olmasına karşın, yoğun emek ve çaba gerektirmesi, uygulanması hastanın istekli olmasına ve klinisyenin uzmanlığına bağlı olması gibi nedenlerle uygulanması zor olan bir terapi türüdür.

Yukarıda değindiğimiz gibi BDT, duygudurum ve fizyolojik belirtiler üzerinde etkili olan işlevsiz otomatik düşünceleri değiştirme ve davranışları düzenlemeye odaklanan bir terapi yöntemidir. İBS hastalarında BDT’ de kullanılan teknikler şunlardır:

a- Psikoeğitim: Tedavinin önemli bir bileşeni olup, hastayı İBS konusunda bilgilendirme, İBS hakkındaki yanlış inanışları ortadan kaldırma, beyin-barsak eksenini, gastrointestinal semptomların alevlenmesinde stresin rolünü, fizyolojik stres tepkisini ve davranışsal tedavinin anlamını açıklamayı içermektedir. Psikoeğitim sayesinde hasta stres ve yaşam tarzı faktörlerinin semptomlar üzerine etkisini öğrenebilir.

b- Gevşeme teknikleri: Hastaların semptomların alevlenmesine katkıda bulunabilecek fiziksel gerilime ilişkin farkındalığını artırmada etkilidir. Bu açıdan özellikle diyafram nefesi alma en yaygın gevşeme tekniği olarak kullanılmaktadır. Doğru nefes almanın önemi hastaya anlatılmalıdır. Hastalara bu egzersizleri düzenli ve günlük olarak uygulamaları konusunda bilgi verilmelidir. Yine progresif kas gevşetme gibi teknikler de kullanılabilir.

c- Bilişsel yeniden yapılandırma: Belirtilerle ilişkili kaygı ve aşırı uyarılmışlık halinin giderilmesi için gereklidir. Hastalara bilişsel çarpıtmalar, stres ve sindirim sistemi belirtileri arasındaki bağlantıyı fark etmesi konusunda eğitim verilmesini içerir. Hastalara stres ve semptomlarla ilişkili otomatik düşüncelerini ortaya koyması konusunda destek olunur. Bu bilişsel değerlendirmelerin stres ve semptomların alevlenmesine nasıl katkıda bulunduğu açıklanır ve yeni bilişsel stillerin oluşması desteklenir.

d- Problem çözme ve başa çıkma becerilerinin kazandırılması

e- Maruz bırakma teknikleri: İBS’ li hastalarda kaçınma ve güvenlik arama davranışları sık görülür ve bu davranışlar sindirim sistemi semptomlarıyla ilişkili kaygının sürmesine ve semptomların şiddetine katkıda bulunabilir. Örneğin İBS’ li hastalar tualete kolay ulaşamayacakları yerlere gitmekten kaçınabilir veya belirtileri kontrol etmek için yemek yemeyi kısıtlayabilirler. Maruz bırakma tekniğinde, hastalar belirtilerden korktuğu için kaçındığı durumlarla yüzleştirilir. Maruz bırakma aşamalı olarak yapılır. Yine sindirim sistemi duyularından duyulan korku ve kaygıyı azaltmak için kaçınılan yiyecekleri yemek gibi introseptif maruz bırakma egzersizleri de kullanılabilir. Hastalar bu egzersizleri uyguladıkça kaçınma davranışları azalır, belirtileri tehdit edici olarak algılamaları azalır. (Kinsinger,2017).

Yapılan çalışmalarda BDT’ nin İBS semptomlarını hafifletmede etkili bir tedavi yöntemi olduğu ve etkisinin tedaviden sonra en az 1 yıl daha devam ettiği gösterilmiştir (Laird & ark., 2016). İBS tedavisinde BDT’ nin etki mekanizması ile ilgili farklı görüşler vardır. Yaygın kabul gören görüş BDT’ nin psikolojik gerilimi azaltarak İBS belirtilerini azalttığıdır (Sebastián Sánchez & ark., 2017). Bunun dışında visseral aşırı duyarlılığı, hastalıkla ilişkili işlevsiz düşünceleri, gastrointestinal sisteme özgü felaketleştirmeyi azaltarak ve İBS semptomları ve ilişkili durumlara maruz bırakma aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir (Wolitzky-Taylor & ark.,2012; Ljótsson & ark., 2014; Hunt, 2019).

Özetle, İBS’ de beyin-barsak ekseninde bozukluk görülmektedir ve psikolojik faktörlerin hastalığın başlaması ve sürmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Psikolojik müdahaleler

İBS tedavisinde etkili tedavilerdir, özellikle BDT belirtilerde uzun süreli iyileşmeye neden olan, üzerinde en çok çalışılan tedavi yöntemidir. Ancak maalesef İBS' li hastaların çoğunluğu bu tedaviye ulaşmakta zorlanmaktadır.

Psikodinamik psikoterapi:

Psikodinamik psikoterapi, intrapsişik ve kişilerarası çatışmalara ve bunların hastalık belirtilerinin gelişimi ve sürmesine katkısına odaklanan bir terapi türüdür. Psikodinamik terapi uygulaması zor olan bir terapi yöntemidir. Genel olarak sindirim sistemi hastalığı olan hastalarda kısa dinamik ve kısa kişilerarası terapiler (genellikle 10-12 seans süren) kullanılmıştır. Bu terapi türünde semptomların ve kişilerarası çatışmaların derinlemesine tartışılması ile kişinin hastalığı hakkında içgörü kazanması hedeflenmektedir (Ballou & Keefer, 2017).

İBS' li hastaların genellikle kişilerarası ilişkilerde problem ve stres yaşadıkları, kaçma ve kaçınma davranışlarını benimsedikleri, yakınlık kurma ve atılan olmakta zorlandıkları bildirilmiştir. Bu da İBS tanılı hastaların sosyal destek almalarını zorlaştırarak hastalığın ilerlemesine katkı sağlamaktadır (Lackner & Gurtman, 2005). Psikodinamik kişilerarası terapi uygulanan İBS' li hastalardaki psikolojik rahatlamamanın kişilerarası ilişkilerde düzelme ve dolaylı olarak İBS belirtilerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Guthrie,1999; Hypantis & ark., 2009).

Hipnoterapi

Hipnoz, kişinin bilinçaltının kendi isteği doğrultusunda telkin edilebilmeye açık hale gelmesidir. Hipnozda çevreye farkındalığın azaldığı ve dikkatin belli bir noktada toplanabildiği bir bilinç değişikliği söz konusudur. Hipnoz uygulaması ruhsal yapıda değişim amaçlı yapılsa hipnoterapi adı verilir. Hipnoterapi pek çok tıbbi durumun tedavisinde kullanılan bir terapi yöntemidir. Barsaklara yönelik hipnoterapi genellikle 7-12 haftalık seansları içerir. Barsak fonksiyonları hakkında verilen psikoeğitimin ardından hastaya progresif gevşeme ve diğer tekniklerle hipnotik indüksiyonla transa girme-hipnotik duruma geçme (derin gevşeme) ve derinleşme öğretilir. Daha sonra her seansta hastaya barsak fonksiyonlarının kontrolü ve normale dönmesi için posthipnotik telkinler verilir. En son aşamada ise hastanın uyanıklık durumuna dönmesi sağlanır. Terapide amaç aynı zamanda hastaların semptomlarını yönetebilmelerini sağlamak için otohipnozu öğrenmelerini sağlamaktır (Ballou & Keefer, 2017; Palsson & ark., 2002).

İBS' de hipnoterapinin etkili bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (Shahbazi2016). Hipnoterapinin psikolojik sıkıntıyı ve somatizasyonu azaltarak İBS semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (Palsson2002). Ayrıca İBS' li hastalarda standart medikal tedaviye ek olarak uygulanan hipnoterapinin hastaneye başvuru sıklığı, maliyet, yaşam kalitesi, ağrı ve yorgunluk üzerine anlamlı oranda olumlu katkı sağladığı da bildirilmiştir (Palsson & ark., 2002; Shahbazi, Solati & Hasanpour-Dehkordi, 2016).

Barsaklara yönelik hipnoterapide dikkat, algı ve duygusal tepkiselliği düzenleme ve böylece ağrıya yönelik maladaptif klasik koşullanmayı söndürmeyi hedefleyen zihinsel egzersizler ve mental relaksasyon teknikleri kullanılır. Ancak terapötik etkinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Wilson & ark., 2006). Barsaklara yönelik hipnoterapi, gevşeme teknikleri (HPA eksenii aktivitesinde azalmaya yol açar) ile maruz bırakmayı (korkulan gastrointestinal duyuların yeniden yorumlanmasını sağlar) bir arada kullanarak visseral aşırı duyarlılığın sürmesine neden olan kaçınma döngüsünün kırılmasını sağlamaktadır (Hunt, 2019).

Özetle, İBS’ de hipnoterapi yan etkisi ve hastaya zararı olmayan bir terapi seçeneğidir. Hastalar için para ve zamandan tasarruf sağlayabilir ve uzman merkezlerde tamamlayıcı bir tedavi olarak kolayca kullanılabilir hale getirilebilir.

Mindfulness-Bilinçli farkındalık temelli bilişsel terapi

Mindfulness (bilinçli farkındalık), şimdiki anda gerçekleşen duygu, düşünce ve olayları yargılayıcı olmadan izleyebilme, odaklanma ve farkına varabilme becerisidir. Mindfulness-Bilinçli farkındalık temelli bilişsel terapiler (mindfulness based cognitive therapy-MBCT) ise, kişilerin farkındalık düzeyini artırıp, şimdiki anın farkına varmasını hedefleyen meditasyon, gevşeme gibi çeşitli alıştırma ve tekniklerin kullanıldığı terapilerdir. Bilinçli farkındalık temelli bilişsel terapiler diğer bilişsel yaklaşımlarla benzer olarak duygu ve dikkati düzenleme, maruz bırakma gibi bilişsel ve davranışçı teknikler içerdiği için bilişsel davranışçı terapiler içinde değerlendirilmektedir (Çatak & Ögel, 2010).

Genel olarak MBCT egzersizleri sindirim sistemi hastalıklarına özgü değildir ancak mevcut sindirim sistemi belirtilerine özel uyarlanabilir. Yapılan egzersizlerin amacı yargılayıcı olmadan şimdiki anın farkında olmayı sağlayarak rahatsızlığı fark etmek ve kabul etmektir. Bu beceri başlangıçta nefes alma veya yemek yeme gibi gündelik durumları fark etme şeklinde gelişirken, sonrasında aktif belirtiler yaşandığında sakin ve tepkisiz kalabilme sağlanmaya çalışılır. Birçok tıbbi ve psikiyatrik hastalıkta kullanılan bir terapi yöntemi olan MBCT, İBS’ li hastalarda da uygulanmıştır. MBCT’ nin İBS’ deki barsak şikayetlerinde azalma, duygusal belirtilerde belirgin düzelme ve yaşam kalitesinde iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (Gaylord & ark., 2011; Garland & ark., 2012). Bu terapi sayesinde İBS’ li hastalar içsel duyularına bağlı endişelerinden kurtulabilir ve bu da İBS’ nin hasta üzerindeki olumsuz etkisini azaltır.

MBCT’ nin bilişsel, duygusal ve fizyolojik uyaranlara içsel tepkisizliği sağlayarak visseral aşırı duyarlılıkta azalmaya neden olduğu ve böylece İBS semptomlarının şiddetinde azalma ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı düşünülmektedir. MBCT’ nin sağladığı içsel tepkisizlikteki artış İBS semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynayan ağrı duyumunu felaketleştirmede azalmaya da neden olabilmektedir. Bu da ağrı duyumunun yeniden yorumlanmasını sağlayarak İBS belirtilerinin şiddetinde azalmaya katkı sağlayabilmektedir. MBCT’ nin gastrointestinal duyumlara karşı artmış olan seçici dikkat üzerine de tedavi edici etkisi olduğu bildirilmiştir. Bilinçli farkındalık temelli bilişsel terapiler hastalıkta öne çıkan ağrı ve stresi azaltarak belirtilerde belirgin azalmaya, sağlıklı yaşam programları şeklinde uygulandığında kişinin yaşam tarzında olumlu değişikliklere de neden olmaktadır (Gaylord & ark., 2009; Garland & ark., 2012).

Gevşeme terapisi:

Fiziksel, duygusal ve zihinsel gerginlik halinin olmaması anlamına gelen gevşeme terapötik açıdan bilişsel davranışçı tekniklerdendir. Gevşeme tekniklerinde amaç kas gerginliğinin çözümlenerek rahatlamının sağlanmasıdır. Gevşeme teknikleri kişinin bedenindeki gerginliği fark etmesi ve bu gerginliğin azalmasına yardımcı olur. Gevşeme nefes egzersizleri, biyofeedback, meditasyon ve kas gevşetme egzersizleri gibi tekniklerin kullanıldığı davranışsal bir tedavi biçimidir. Bu teknikler stresin azalmasında etkili olduğu gibi, birçok psikolojik ve psikosomatik hastalığın tedavisinde de etkili olmaktadır. Gevşeme egzersizlerinin baş ağrısı, insomnia, depresyon, anksiyete gibi durumlarda etkili olduğu bilinmektedir (Park, Han & Kang, 2014).

İBS’ li hastaların tedavisinde progresif kas gevşetme, meditasyon, imgeleme gibi gevşeme teknikleri kullanılmaktadır. İBS’ de uygulanan bu gevşeme tekniklerinin beyin-

barsak arasındaki iletişimi olumsuz olarak etkileyen, somatik yakınmalarda artışa neden olan stresi azaltmaya yardımcı olduğu gibi, İBS semptomlarının rahatlaması, semptomların şiddetinin azalması ve yaşam kalitesinin artması açısından da etkili olduğu gösterilmiştir (Park, Han & Kang, 2014).

İBS hastaların yaşam kalitesini bozan bir hastalık olduğu ve hem hasta hem de toplum için önemli bir ekonomik yük oluşturduğu için İBS' nin tedavi sürecine olumlu katkısı olan bu basit ve kolay uygulanabilir tekniklerin bilinmesi ve uygulanması önem arz etmektedir.

Kabul ve Kararlılık Terapisi

Kabul ve Kararlılık terapisi (acceptance and commitment therapy-ACT), duygu, düşünce ve belirtilerle başa çıkmada kabullenmenin önemini vurgulayan davranışçı bir psikoterapi türüdür. Üç önemli bileşeni, 'kabul etme', 'seçim yapma' ve 'harekete geçme' olarak bilinmektedir. Kişilerin kendilerini ve diğerlerini kabul etmeleri, hayatları için yönler seçmeleri ve bu doğrultuda kararlı ve tutarlı şekilde hareket etmeleri konusunda yardımcı olmayı hedefler. Kabullenme arttıkça psikolojik esneklik de artar. Psikolojik esneklik kişilerin bulundukları durum veya ortama uyum sağlayabilmelerinde çok önemli bir özelliktir.

İBS' de ACT uygulaması konusunda önemli adımlar atılmış olsa da hala üzerinde çalışılması gereken bir konudur (Sebastián Sánchez & ark., 2017). İBS tanılı fonksiyonel karın ağrısı olan ergenlerde ACT' nin etkinliği konusunda yapılan bir çalışmada; tedaviyi izleyen ilk ayda yaşam kalitesinde artış, depresyon, anksiyete ve somatik yakınmalarda düzelmenin olduğu gösterilmiştir (Kanstrup & ark., 2016). Yine İBS' li hastalarda ACT uygulaması konusunda yapılan başka bir araştırmada ise ACT' nin İBS semptomlarının, sindirim sistemi ile ilgili anksiyetenin ve İBS ile ilişkili kaçınma davranışlarının azalmasında, İBS ilişkili ve genel yaşam kalitesinde iyileşmede etkili olduğu bildirilmiştir (Ferreira, 2011).

Her ne kadar ACT temel olarak psikolojik rahatsızlıklar için tasarlanmış bir terapi olsa da, son zamanlarda tıbbi durumların tedavisinde de umut verici olduğu gözlenmektedir. Uygulaması kolay bir tedavi yöntemi olarak ACT' nin İBS' li hastaların hayatlarını daha iyi yaşamaları ve hastalıklarını kabullenmeleri açısından oldukça önemli bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir (Beatriz Sebastián Sánchez,2017).

Biyofeedback

Biyofeedback, vücudumuzda farkında olmadığımız anormal fizyolojik olayları bilgisayar sistemleri aracılığıyla manipüle etmeyi, değiştirebilmeyi sağlayan bir tedavi türüdür. Biyofeedback tedavisinde vücutta istemsiz olarak gerçekleşen eylemler ve vücut fonksiyonu üzerinde farkındalık sağlanarak kontrolün artırılması amaçlanır. Hedef kişinin kendi vücut sinyallerini ilk etapta ekipmanla, sonrasında ise ekipmansız bilinçli olarak kontrol edebilmesidir.

Biyofeedback sayesinde kişi vücudunda strese bağlı ortaya çıkan olumsuz değişikliklerin farkına vararak bunların kontrolünü sağlayabilir ve kendi vücut duyumlarını tanıyabilir duruma gelir. İlk başta bunu biyofeedback ekipmanları ile yaparken sonrasında ekipmansız yapar hale gelerek bu becerilerini günlük yaşamına entegre edebilir.

Biyofeedback tedavisinin İBS semptomlarını kontrol etmede etkili olup olmadığına dair henüz yeterli kanıt olmamasına rağmen yapılan küçük ölçekli denemelerde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Biyofeedback yöntemi ile İBS tedavisinin kolon motilitesini düzenlemeye odaklandığı düşünülmektedir, ancak bu konuda yapılan çalışmalarda bulgular çelişkili olduğu için kolon motilitesine yönelik biyofeedback tedavisinin İBS' de etkinliği halen tartışmalıdır (Goldenberg2019).

Sonuç

İBS sık görülen ve yaşam kalitesini oldukça bozan kronik bir fonksiyonel sindirim sistemi hastalığıdır. Hastalığın başlaması ve ilerlemesinde genetik, biyolojik, psikolojik birçok faktör bir arada rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalığın tedavisinde tek bir yöntem yoktur. Mevcut tedaviler daha çok semptomları rahatlatmaya yöneliktir. Tedavi belirti şiddetine göre basamaklı olarak yapılır. Hafif şiddetli belirtilerde daha çok yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme düzenlenmesi gibi yaklaşımlar uygulanırken, belirtiler şiddetli olduğunda farmakolojik tedaviler ve psikolojik tedaviler ön plana çıkar. Her ne kadar farmakolojik tedaviler semptomlar üzerine etkili ise de, İBS' li hastalar farmakolojik tedavi ve psikoterapilerin birlikte kullanımından daha fazla fayda görmektedirler. Bu nedenle İBS tedavisinde psikoterapilerin kullanımının yaygınlaşması ve bu konuda çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Akyüz, F. (2016). İrritable Barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(4), 415– 420.
- Ballou, S.& Keefer, L.(2017). Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 8(1):e214. doi: 10.1038/ctg.2016.69
- Bouin, M., Plourde, V., Boivin, M., Riberdy, M., Lupien, F., Laganière, M., Verrier, P., & Poitras, P. (2002). Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*, 122(7),1771-7. doi: 10.1053/gast.2002.33601
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209.
- Çatak, P. & Ögel, K. (2010). Farkındalık temelli terapiler ve terapötik süreçler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 13(2), 85 - 91.
- Drossman, D.A. (2013). 2012 David Sun lecture: helping your patient by helping yourself–how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(4),521–8. doi: 10.1038/ajg.2013.56
- Fadgyas-Stanculete, M., Buga, A.M., Popa-Wagner, A., & Dumitrascu, D.L.(2014). The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations. *Journal of Molecular Psychiatry*, 2(1), 4. doi: 10.1186/2049-9256-2-4
- Ferreira, N.B. Investigating the role of psychological flexibility and the use of an acceptance and commitment therapy based intervention in irritable bowel syndrome (Doctoral dissertation). The University of Edinburgh; 2011. Available at: <http://hdl.handle.net/1842/6312>
- Fichna, J.& Storr, M. A. (2012). Brain-Gut Interactions in IBS. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 127. doi:10.3389/fphar.2012.00127
- Garland, E.L., Gaylord, S.A., Palsson, O., Faurot, K., Douglas Mann, J., & Whitehead, W.E. (2012). Therapeutic mechanisms of a mindfulness-based treatment for IBS: effects on visceral sensitivity, catastrophizing, and affective processing of pain sensations. *Journal of Behavioral Medicine*, 35(6):591-602. doi: 10.1007/s10865-011-9391-z
- Gaylord, S.A., Whitehead, W.E., Coble,R.S., Faurot, K.R., Palsson, O.S., Garland, E.L., Frey, W., & Mann, J.D. (2009). Mindfulness for irritable bowel syndrome: protocol development for a controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9, 24. doi: 10.1186/1472-6882-9-24
- Gaylord, S.A., Palsson, O.S., Garland, E.L., Faurot, K.R., Coble, R.S., Mann, J.D., Frey, W., Leniek, K., & Whitehead, W.E. (2011). Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: results of a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(9):1678-88. doi: 10.1038/ajg.2011.184
- Goldenberg, J.Z., Brignall, M., Hamilton, M., Beardsley, J., Batson, R.D., Hawrelak, J., Lichtenstein, B., & Johnston, B.C. (2019). Biofeedback for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11), CD012530. doi: 10.1002/14651858.CD012530.pub2

Gorard, D.A., Libby, G.W., & Farthing, M.J. (1995). Effect of a tricyclic antidepressant on small intestinal motility in health and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 40(1), 86-95. doi: 10.1007/BF02063948

Grundmann, O. & Yoon, S.L. (2014). Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. *World Journal of Gastroenterology*, 20(2), 346-62. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.346

Guthrie, E. (1999). Psychodynamic interpersonal therapy. *Advances in Psychiatric Treatment*, 5(2), 135-145. doi:10.1192/apt.5.2.135

Hetterich, L. & Stengel, A. (2020). Psychotherapeutic Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 30,11:286. doi: 10.3389/fpsy.2020.00286

Holtmann, G.J., Ford, A.C., & Talley, N.J. (2016). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 1(2), 133–146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1

Hunt, MG. Cognitive-Behavioral therapy for irritable bowel syndrome. In: Using central neuromodulators and psychological therapies to manage patients with disorders of gut-brain interaction 2019: 95–141. (02/04/2023 tarihinde <https://www.researchgate.net/publication/334110692> adresinden ulaşılmıştır).

Hyphantis, T., Guthrie, E., Tomenson, B., & Creed, F. (2009). Psychodynamic interpersonal therapy and improvement in interpersonal difficulties in people with severe irritable bowel syndrome. *Pain*, 145(1-2):196-203. doi: 10.1016/j.pain.2009.07.005

Jailwala, J., Imperiale, T.F., & Kroenke, K. (2000). Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*, 133(2), 136-47. doi: 10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00013

Kanstrup, M., Wicksell, R.K., Kemani, M., Wiwe Lipsker, C., Lekander, M., & Holmström, L. (2016). A Clinical Pilot Study of Individual and Group Treatment for Adolescents with Chronic Pain and Their Parents: Effects of Acceptance and Commitment Therapy on Functioning. *Children (Basel)*, 3(4):30. doi: 10.3390/children3040030

Kinsinger, S.W. (2017). Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights. *Psychology Research and Behavior Management*, 19,10:231-237. doi: 10.2147/PRBM.S120817

Lackner, J.M.& Gurtman, M.B. (2005). Patterns of interpersonal problems in irritable bowel syndrome patients: a circumplex analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(6), 523-32. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.02.015

Laird, K.T., Tanner-Smith, E.E., Russell, A.C., Hollon, S.D., & Walker, L.S. (2016). Short-term and Long-term Efficacy of Psychological Therapies for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(7), 937-947.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.020

Ljótsson, B., Hesser, H., Andersson, E., Lackner, J.M, El Alaoui, S., Falk, L., Aspvall, K., Fransson, J., Hammarlund, K., Löfström, A., Nowinski, S., Lindfors, P.,& Hedman, E. (2014). Provoking symptoms to relieve symptoms: a randomized controlled dismantling study of exposure therapy in irritable bowel syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 55,27-39. doi: 10.1016/j.brat.2014.01.007

Mawe, G.M.& Hoffman, J.M. (2013). Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 10(8), 473-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.105

- O'Sullivan, M.A., Mahmud, N., Kelleher, D.P., Lovett, E., & O'Morain, C.A. (2000). Patient knowledge and educational needs in irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology Hepatology*, 12(1), 39-43. doi: 10.1097/00042737-200012010-00008
- Palsson, O.S., Turner, M.J., Johnson, D.A., Burnett, C.K., & Whitehead, W.E. (2002). Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome: investigation of mechanism and effects on symptoms. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(11), 2605-14. doi: 10.1023/a:1020545017390
- Park, S.H., Han, K.S., & Kang, C.B. (2014). Relaxation therapy for irritable bowel syndrome: a systematic review. *Asian Nursing Research*, 8(3), 182-192.
- Posserud, I., Agerforz, P., Ekman, R., Björnsson, E.S., Abrahamsson, H., & Simrén, M. (2004). Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress. *Gut*, 53(8), 1102-8. doi: 10.1136/gut.2003.017962
- Saroj, A., Adarsh Tripathi, A., & Rungta, S. (2022). Irritable Bowel syndrome and Psychiatric Comorbidities: A narrative review. *Indian Journal of Behavioural Sciences*, 25(02), 106–116. doi: 10.55229/ijbs.v25i2.06
- Sebastián Sánchez, B., Gil Roales-Nieto, J., Ferreira, N.B., Gil Luciano, B., & Sebastián Domingo, J.J. (2017). New psychological therapies for irritable bowel syndrome: mindfulness, acceptance and commitment therapy (ACT). *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 109(9), 648-657. doi: 10.17235/reed.2017.4660/2016
- Shahbazi, K., Solati, K., & Hasanpour-Dehkordi, A. (2016). Comparison of Hypnotherapy and Standard Medical Treatment Alone on Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Control Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5):OC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/17631.7713
- Simrén, M., Törnblom, H., Palsson, O.S., & Whitehead, W.E. (2017). Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2(2), 112-122. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30116-9
- Tanaka, Y., Kanazawa, M., Fukudo, S., & Drossman, D.A. (2011). Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(2), 131–9. doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.131
- Ustaoglu, T., Acar Tek, N., & Yıldırım, A.E. (2019). İrritabl Bağırsak Sendromunda (İBS) FODMAP Diyetinin İBS Semptomları, Beslenme Durumu ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* [Internet]. [a.yer 31 Mart 2023]; 48(1), 43-54. Erişim adresi: <https://beslenmevediyetdergisi.org/index.php/bdd/article/view/1238>
- Wilson, S., Maddison, T., Roberts, L., Greenfield, S., Singh, S., Birmingham IBS Research Group. (2006). Systematic review: the effectiveness of hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(5):769-80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03028.x
- Witt, S.T., Bednarska, O., Keita, Å.V., Icenhour, A., Jones, M.P., Elsenbruch, S., Söderholm, J.D., Engström, M., Mayer, E.A., & Walter, S. (2019). Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. *Neuroimage Clinical*, 21, 101602. doi: 10.1016/j.nicl.2018.11.012
- Wolitzky-Taylor, K., Craske, M.G., Labus, J.S., Mayer, E.A., & Naliboff, B.D. (2012). Visceral sensitivity as a mediator of outcome in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 50(10), 647-50. doi: 10.1016/j.brat.2012.05.010

Anatomi Eğitiminde Teknolojik Gelişmeler

Kaan NEDER¹

Anatomi Eğitiminin Değişimi

Tıp eğitimi kapsamında insan anatomisinin iyi öğrenilmesi gereklidir. Dahili ve cerrahi branşlarda çalışan bir hekimin temel tıbbi bilgilerini şekillendirmek adına, anatomi eğitimi temel olarak kabul edilmektedir (Singal, Bansal & Chaudhary, 2020). Anatomi eğitiminde oluşabilecek olan değişimler aynı zamanda tıp müfredatının nasıl şekilleneceğini de etkileyebilmektedir (Guimarães & ark., 2017).

Yüz yılı aşkın bir süredir, kadavra diseksiyonları ve üniversitelerde sürdürülen teorik dersler, tıp öğrencilerinin anatomik bilgilerinin oluşmasındaki esas faktörlerdir. Kadavra diseksiyonu, günümüzde hala anatomi öğrenme sürecinde en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (McLachlan, 2004).

Buna rağmen, bilim ve teknoloji alanında meydana gelen gelişmeler, son zamanlarda birçok toplumsal değişiklik yaratmıştır (Bruzzi, 2016).

Bundan dolayı öğrenci profili de bilim ve teknolojiye gelişmelere ayak uydurarak şekillenmiştir. Son zamanlarda öğrenciler, teknoloji tabanlı yöntemlere karşı oldukça hevesli bir eğilim göstermektedir (Border, 2019). Öğrencilerin değişimi ile birlikte, anatomi öğretimi ve öğrenimi için birçok teknolojik yöntem, öğrencilerin ihtiyaçları ve son derece ilgi odakları olan teknoloji göz önünde bulundurularak, özellikle son on yılda oldukça önemli ölçüde geliştirilmiştir (Clunie & ark., 2018).

Bu sayede öğrenciler arasında anatominin öğretiliş biçiminde ve yeni öğrenme tekniklerinin geliştirilmesinde daha dinamik bir rol almaya başlamışlardır (Farias, De Aguiar & Cristo, 2015). Bu dinamik etkileşimden dolayı, anatomi öğretiminde teknolojik yöntemler ve sanal araçların kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (Trelease, Lister & Schettler, 2020).

Son yıllarda yaşanan Covid-19 pandemisi, tüm dünyada eğitim, sağlık ve ekonomik alanlarında yoğun bir etki bırakmıştır. İnsanların güvenliğini ve sağlığını kontrol altına almak ve yüksek hastalık bulaşma oranlarını azaltmak için birçok ülkede, halk sağlığında sosyal ve fiziksel mesafe politikalarına yol açan birçok kısıtlama önlemi oluşturulmuştur. Bunun neticesinde, okullarda ve üniversitelerde sürdürülen eğitimler sektöre uğramıştır ve dünya genelindeki öğrencilerin %91'inden fazlası bu etkiden etkilenmiştir. (UNESCO, 2020).

Pandemiye yanıt olarak, sosyal ve fiziksel mesafe politikalarından dolayı geleneksel eğitim yöntemlerini uygulayamayan üniversiteler, başta uzaktan eğitim yöntemi olmak üzere alternatif iletişim ve öğretim araçlarını kullanmak zorunda kalmıştır. Bununla birlikte, anatomi öğrenimi ve öğretimi, geleneksel pedagojik araçları olan kadavra diseksiyonu ve anatomik modeller üzerinde pratik yapma deneyimine dayandığından, pandemi sırasında geliştirilen adaptasyon karşısında önemli bir zorluk ile karşılaşmıştır (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Hem pandeminin etkisiyle, hem de teknolojinin son yıllardaki gelişimine ve öğrencilerin de bu yönde olan ilgilerine bağlı olarak, anatomi eğitimi veren eğitimciler üç boyutlu yazıcılar, sanal gerçeklik, çeşitli sanal araçlar ve ultrasonografi gibi birtakım yöntemlerle eğitimi geliştirmeye çalışmışlardır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üç Boyutlu Yazıcılar

Üç boyutlu yazıcı teknolojisi ilerlediği için eğitimde üç boyutlu modellerin kullanılması sıklığı gittikçe artmaya başlamıştır (Hecht & Larrazábal-Miranda, 2018). Anatomi öğrenimi ve öğretiminde üç boyutlu yazıcılar kadavra diseksiyonu, anatomik maketler ve plastine edilmiş anatomik modeller gibi yaygın olarak kullanılmakta olan materyallere yardımcı bir eğitim tekniği sunmaktadır (Adams & ark., 2015).

Görüntü yakalama ve baskı teknolojisindeki gelişmeler, üç boyutlu yazıcıların çeşitli bir şekilde kullanılmasını sağlamaktadır. Görüntü yakalama kapsamında öncelikle kadvralar taranmaktadır. Kadavra taramasından sonra, bilgisayarlı tomografi (BT), mikro bilgisayarlı tomografi, üç boyutlu yüzey taraması, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bir görüntü veri tabanı kullanılarak anatomik modeller elde edilmektedir. Örnek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen ve Çin ile Güney Kore'de yaygın olarak kullanılmakta olan “visible human project” yani görünür insan projesidir (Li & ark., 2014; Allen, Bhattacharyya & Wilson, 2015; Chung & Chung, 2019).

Üç boyutlu yazıcılar kullanılırken, iyi oluşturulmuş bir model en dikkat edilmesi gereken yönlerden biridir. Basılı modelin en son halinin kalitesi birkaç faktöre bağlıdır. Çoğu üç boyutlu yazıcı, yaklaşık 100 µm'lik izometrik çözünürlüklere kadar ulaşmaktadır, ancak tüm tarayıcılar bu seviyelerde bir görüntü elde edememektedir. Örneğin, 64 kesitte görüntü veren bir bilgisayarlı tomografi tarayıcısı tipik olarak 0,15 ile 0,5 mm'lik bir piksel boyutu çözünürlüğüne ve 0,4 ile 1 mm'lik bir z eksenine ulaşmaktadır. Bu değerler de, üç boyutlu yazıcıların maksimum çözünürlüklerini aşmamakta ve bu sayede de model üretildikten sonra görüntü çözünürlüğü kalitesinde herhangi bir kayıp yaşanmamaktadır. Bu da, taranan görüntünün yüksek kalitede çıkmasını sağlamaktadır (Vasil'ev & ark., 2023; Chytas & ark., 2023; Camilo & ark., 2022).

Buna rağmen, küçük yapılar söz konusu olduğunda bilgisayarlı tomografi tarayıcıları iyi bir çözünürlük elde edememektedir. Bu durumda, çok daha yüksek kalitede görüntüler elde edilebildiği için mikro bilgisayarlı tomografilerin kullanımı daha uygun olmaktadır (Erolin, Reid & McDougall, 2019).

Bu konuda yapılmış olan çoğu akademik çalışma, üç boyutlu yazıcıların anatomi eğitimi için kullanılmasını faydalı bulmaktadır. Hatta bazı çalışmalar göz hastalıkları ve genel cerrahi dahil olmak üzere bazı cerrahi branşlarda eğitim gören asistan hekimlerin de üç boyutlu yazıcılardan yararlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir (Adams & ark., 2015; Chen & ark., 2017; Chen & ark., 2020).

Üç boyutlu yazıcı kullanımı ile ilgili olan birçok deneysel araştırmada, öğrencilerin anatomiyi öğrenme performansları karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda teknolojiyi aktif olarak kullanan öğrencilerin görüşleri alınarak öğrenme yönteminin etkililiği hakkında bilgi toplanmıştır. İlk öğrenci grupları sadece anatomi atlasları, kadavra diseksiyonları, ders kitapları ve teorik dersler gibi geleneksel öğrenme araçlarını kullanmışlardır. İkinci öğrenci grupları ise sadece üç boyutlu modellerden bir öğrenme aracı olarak yararlanmıştır. Sonrasında bu öğrenci gruplarının anatomi sınavları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar kıyaslandığında, üç boyutlu modeller kullanıldığında öğrencilerin daha iyi öğrendiği veya en azından her iki grubun da birbiriyle eşit yararlanma seviyesinde olduğu görülmüştür (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Anatomi eğitimini hem daha eğlenceli ve göz alıcı kılmak için, hem de anatomik yapıların üç boyutlu olarak daha iyi akılda canlanmasını sağlamak adına üç boyutlu yazıcıların ve bu eğitim metodunun daha ileriye taşınması, günümüz teknolojisinde bir gereklilik olma yönünde ilerlemektedir.

Genişletilmiş Gerçeklik Teknolojisi

Genişletilmiş gerçeklik (XR), fiziksel ve sanal boyutları birleştirebilen dinamik bir teknolojidir. Sanal objelerin gerçek ortama yerleştirilmesinden tamamen dinamik dijital

ortamlara kadar değişkenlik gösteren, insan-makine etkileşimlerini ve bilgisayar teknolojisi ile oluşturulan ortamları ifade eden bir terimdir. Farklı türde genişletilmiş gerçeklik teknolojileri vardır: Arttırılmış gerçeklik (AR), karma gerçeklik (MR), ve sanal gerçeklik (VR) (Fast-Berglund, Gong & Li, 2018).

Arttırılmış gerçeklik, bilgisayar tarafından üretilen sanal objeleri gerçek ortama ekleyen, gerçek ve sanal objelerin aynı anda bir arada bulunduğu ve etkileştiği bir teknolojidir. Bu teknoloji, sanal ortamı kullanıcının içinde olduğu ortama yerleştirmektedir. Bu sayede, kullanıcının aynı zamanda fiziksel ortamda kalarak, sanal dünyayla daha doğrudan ve uyum sağlamaya gerek kalmadan etkileşmesine imkan sağlamaktadır (Azuma & ark., 2001).

Sanal gerçeklik, grafik yöntemler ve bilgisayar üzerinde yapılan uygulamalar aracılığıyla kullanıcı ve işletim sistemi arasındaki etkileşimle karakterize edilen gelişmiş bir arayüzdür. Bu etkileşim, üç boyutlu ortamlara girmeyi ve bu ortamlarda bulunan öğeler ile birlikte gerçek zamanlı olarak etkileşime girmeyi amaçlayan birtakım hesaplama teknikleri ve araç gereçler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Sanal gerçeklik ile oluşturulan ortamın kendisinin görselleştirilmesine ek olarak, sanal gerçeklik kullanıcısının deneyimi, kullanıcının dokunma ve ses gibi diğer duyarlarının uyarılmasıyla arttırılabilmektedir (Tori & da Silva Hounsell, 2018).

Eğitim sırasında öğrenci, kendisinin davranışlarına tepki veren ve sanal ortamda bulunma deneyimini sağlayan çoklu duyuşal cihazlar aracılığıyla etkinlik ortamına sokulmaktadır. Bundan dolayı, sanal gerçekliğin başarısı, öğrencinin sanal ortama karşı hissettiği aitlik duygusunun analiz edilmesiyle ölçülmektedir. Sanal gerçeklik, bu aitlik duygusunun arttırılması için sürükleyici olmalıdır. Buna karşılık, arttırılmış gerçeklik tamamen sürükleyici olamamaktadır. Çünkü öğrenci, bir monitör veya projektör aracılığıyla sanal ortamla ilişki kurmaktadır. Bununla birlikte, öğrenci yine de gerçek ortamla olan aitlik duygusunu sürdürmektedir (Tori & da Silva Hounsell, 2018).

Bu bağlamda karma gerçeklik, sanal gerçeklik ve arttırılmış gerçekliğin özelliklerini kapsamaktadır. Karma gerçeklik, çeşitli hesaplama yöntemleriyle üretilen üç boyutlu sanal objeleri fiziksel ortamla eşleştirmektedir ve kullanıcının bazı teknolojik cihazlar aracılığıyla gerçek zamanlı olarak etkileşime girmesine imkan sağlamaktadır. Böylece karma gerçeklik, sanal ve fiziksel öğeleri bir araya getiren, bazen sanal öğeleri gerçek dünyaya dahil eden ve bazen de doğal öğeleri sanal dünyaya dahil eden, birbirleriyle bir arada var olan ve etkileşime giren yeni ortamlar yaratmaktadır (Rodello & ark., 2010).

Genel olarak, genişletilmiş gerçeklik için üç boyutlu modellerin üretimi, türlerine bağlı olmayan (arttırılmış gerçeklik, sanal gerçeklik veya karma gerçeklik olup olmadığına bakılmaksızın) bir modelleme aşaması izlemektedir. Bu kapsamda üç boyutlu modellerin üretimi için gereken görüntüler ve veri setleri, “visible human project” yani görünür insan projesi gibi bir referans veri tabanlarından seçilmektedir (Li & ark., 2014; Allen, Bhattacharyya & Wilson, 2015; Chung & Chung, 2019).

Genişletilmiş gerçeklik adına yapılan çalışmalar çok sayıda anatomik yapıyı ele almaktadır ve çalışmalarda farklı eğitim yöntemleri ile bu yapılar karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan yapılar, vücudun düzenli ve düzensiz büyüklü küçüklü birçok kemiğinden, birçok eklem, kas ve hatta bunların yanı sıra morfolopatolojik değişiklikler gösteren modellere kadar uzanmaktadır (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Birçok çalışmada uygulanan ve genişletilmiş gerçekliği kapsayan deneysel anketler, öğrencilerin anatomi sınavlarındaki performanslarını karşılaştırmakta ve genişletilmiş gerçeklik kullanımından sonra görüşlerini almaktadır. Bu çalışmalarda ilk öğrenci grupları anatomi atlasları, kadavra diseksiyonları, ders kitapları ve teorik dersler gibi geleneksel öğrenme araçlarını kullanmışlardır. İkinci grup ise genişletilmiş gerçeklik uygulamaları üzerinde eğitim görmüşlerdir (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Genişletilmiş gerçeklik çalışmaları hala tam net bir sonuç vermemektedir. Çünkü teknolojiye çok yakınlığı bulunmayan öğrenciler bilgisayar programlarını ve araç gereçleri kullanmakta zorlanabilmektedirler. Ayrıca bazı öğrenciler genişletilmiş gerçeklik kullanırken, eğitimci ile olan etkileşimin azaldığı yönünde yorum yapmışlardır. Dezavantajlarının yanı sıra, genişletilmiş gerçeklik kullanılırken anatomik modellerin etrafında dolaşılabilmesi ve bu modelleri yakından inceleme fırsatının olması öğrenciler tarafından bir avantaj olarak görülmüştür (Wish-Baratz & ark.,2020).

Teknolojinin hızla gelişimi, genişletilmiş gerçeklikteki dezavantajların zaman içinde kapatılarak öğrenciler için daha cazip ve kullanımı kolay bir öğrenme yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

Sanal Araçlar

Sanal araçlar, çalışmaları için internete bağlı olan teknolojik kaynakları ele almaktadır ve bu kaynaklar indirilme şeklinde ya da sürekli erişilebilir şekilde olabilmektedir. Bu kaynaklara, dizüstü bilgisayarlardan, akıllı telefonlardan ve tabletlerden sanal olarak ulaşılabilir. Ek olarak, çoğu kaynak görsel-işitsel veya etkileşimli içeriğe sahip olmaktadır (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Sosyal medya, sanal araç olarak kullanılan platformlardan birisidir. Çevrimiçi bir video paylaşım platformu olan YouTube (Google LLC., San Bruno CA), birçok çalışmada ele alınmıştır. Platformda, çok çeşitli teorik içeriği ele alan çok sayıda insan anatomisi içeriği olduğu görülmüştür. Ancak insan anatomisi konusunda uzmanlaşmış ve üniversitede eğitim vermekte olan eğitimciler tarafından geliştirilen çok az kaliteli içerik veya video olduğu gösterilmiştir. Kalite kriterlerine göre, platformda seçilen 294 videonun yalnızca %25,9 'unun anatomi eğitimi için minimum seviyeyi karşıladığı bildirilmiştir. Öğrenciler her diğer kullanıcı gibi platformdaki tüm anatomik videolara erişebilmektedir. Aynı şekilde eğitimciler her tür anatomik videoyu doğrudan oluşturabilmekte ve paylaşabilmektedir. Böylece platform, yüz yüze derslere alternatif olarak çalışabilmektedir (Azer, 2012; Jaffar, 2012; Raikos & Waidyasekara, 2014; Mustafa & ark., 2020).

Başka bir çalışmada, Facebook'un anatomi eğitimi için sanal bir araç olarak kullanılması araştırılmıştır (Jaffar, 2014). Platform, kendi bünyesinde olan kaynaklardan yararlanılarak farklı şekillerde kullanılabilir. Bu platformda bir grup açmak ve kullanıcıların bu gruba sayfanın yönetiminden sorumlu olan bir moderatör tarafından davet edilmesi gerekmektedir. Bu sanal ortamda, diğer eğitim materyallerinin yanı sıra, öğrencilerin öğrenmesi ve etkileşimi için yararlı olan video, resim ve metin gibi eğitim araçları paylaşılabilir.

Potansiyel olarak bu platformlarda yer alan içerikler sayısızdır. Genel insan anatomisinin neredeyse tüm içeriği bu platformlarda bulunabilmektedir. Fakat bir genelleme olarak çoğu kaynakta temel anatomi sunulmaktadır. Klinik anatomi olarak sunulan sanal araç içeriği daha azdır (Santos, Barreira & Saad, 2022).

Sosyal medya platformları her ne kadar erişilebilir ve kolaylıkla kullanılabilir olsa da, ayrıntılı ve yeterli bir anatomi bilgisi sunması zor olmaktadır. Ayrıca, herkesin bu platformlarda paylaşım yapabildiğinden dolayı, paylaşılan içeriğin bilgi kontrolü ve literatür ile desteklenip desteklenmediği bir soru işareti yaratabilmektedir. Platform üzerinde öğrencinin öğrendiği bilgilerin doğruluğunu kontrol etmesi kendi sorumluluğuna kalmaktadır. Bundan dolayı, sosyal medyadaki içerikler ile bu içerik üreticilerini doğru seçmek gerekmektedir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi, iyonlaştırıcı radyasyon kullanılmadan yapılan tanısal bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi ile oluşturulan görüntüler, insan tarafından işitilebilir aralıktan (>20.000 Hz) daha yüksek frekanslara sahip ses dalgaları olan ultrason darbeleri kullanılarak üretilmektedir ve bir sonda aracılığıyla biyolojik dokuya iletilmektedir. Bu şekilde üretilen bir

ses dalgası, elektrik enerjisini istenilen frekanstaki ses enerjisine dönüştürmek için kullanılan bir cihaz tarafından düzenlenmektedir. Bu sayede üretilen ses dalgası vücuda ulaşmakta ve istenilen vücut derinliğine nüfuz etmektedir.

Su bazlı topikal jel kullanılarak verimli ultrason iletimi mümkün olmaktadır. Bu noktada ses dalgaları, akustik empedansta farklı özellikler ve varyasyonlarla dokulara iletilmektedir. Dokulara yansıyan bu ses dalgalarından bazıları, ses dalgaları ile oluşturulan titreşimleri ultrasonik tarayıcıya yönlendirilen ve elektrik darbelerine dönüştüren cihaza geri dönmekte ve burada işlenmektedir. İşlenen bu titreşimler daha sonrasında cihaz tarafından bir görüntüye dönüştürülmektedir. Bu işlemden sonra oluşan görüntü çeşitli piksellerde ve yoğunluklarda görülmektedir. Ultrason görüntüleri, çok az işlem sonrası DICOM (**Digital Imaging and Communications in Medicine - Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim**) standardı kullanılarak analiz edilmekte ve sunulmaktadır (Papaléo & de Souza, 2019).

Son yıllarda, ultrasonografi tekniklerinin ve ekipmanlarının hızlı teknolojik gelişimi, daha üstün kalite, erişilebilirlik ve taşınabilirliğe, taşınabilir ultrasona yol açmış, bu da ultrasonografinin popülerleşmesine yol açmıştır (Patten, 2015; Dietrich & ark., 2017).

Anatomi eğitiminde ultrasonografiyi bir yöntem olarak çalışan birçok deneysel araştırma yer almaktadır. Bu çalışmalar öğrencilerin anatomi sınavlarındaki performanslarını karşılaştırmakta veya teknolojiyi kullandıktan sonra görüşlerini almaktadır (Brown & ark., 2012; Swamy & Searle, 2012; Patten, 2015). Bu çalışmalarda ilk öğrenci grupları anatomi atlasları, kadavra diseksiyonları, ders kitapları ve teorik dersler gibi geleneksel öğrenme araçlarını kullanmışlardır. Buna karşılık, diğer gruplar, üst ve alt ekstremitelerin ve boynun makroskopik anatomisinin öğretilmesinde bir araç olarak ultrasonografiyi kullanmıştır (Swamy & Searle, 2012).

Ultrasonografi çalışmalara bakıldığında genel bir konsensus olarak, tıp öğrencilerine klinik bağlamda anatomiye öğretmek için yararlı bir yardımcı görevi görmektedir. Bu görüntüleme teknolojisine tıp eğitiminin başlarından itibaren maruz kalma, öğrencileri daha sonra klinik uygulama sırasında ultrasonla karşılaşmaya hazırlayabilmekte ve kliniğe geçiş aşamasını kolaylaştırabilmektedir.

Hangi Teknolojileri Eğitime Uyarlamak İçin Çaba Harcanmalıdır?

Genel olarak, literatürdeki çalışmalar, teknolojinin tek başına veya yardımcı olarak kullanılmasının öğrencinin anatomiye öğrenme düzeyini artırdığını veya en azından azaltmadığını göstermektedir (Webb & Choi, 2014; Küçük, Kapakin & Göktaş, 2016; Wilson & ark., 2018; Koop & ark., 2021). Bunun yanında, teknolojik kaynakların kullanımı daha entegre bir eğitim müfredatı oluşturabilmek için öncü olabilmektedir (Darras & ark., 2019; Finn & Matthan, 2019).

Covid-19 salgını, üniversitelerin gelişen teknolojiye göre eğitim modelini uyarlamak zorunda kaldığı bir dönem olmuştur (Pather & ark., 2020; Rose, 2020; Singal, Bansal & Chaudhary, 2020). Fakat burada, bu teknolojilerin bireysel etkinliğinden ziyade başka bir soru sormaya başlamak gerekmektedir: hangi teknolojileri eğitime uyarlamak için çaba harcanmalıdır?

Yapılan çalışmalarda bazı teknolojilerin anatominin öğrenilme yeterliliği açısından diğerlerinden daha iyi bir sonuca sahip olduğu, bazılarının ise daha az bir yeterlilikte ve erişilebilirliklerinin daha zor olduğu görülmüştür.

Bu doğrultuda, eğitim için kullanılacak teknolojiler ile ilgili iki ana ayrım yapılabilmektedir: (1) erişilebilir, kolay uygulama teknolojileri ve (2) erişilebilirliği daha zor, karmaşık uygulama teknolojileri. İlk olarak yapılması gereken, eğitimin teknolojiye entegre edilmesinde, erişilebilir, kolay uygulama teknolojilerinde hangi teknolojilerin en iyi olduğunu ve zor teknolojilerde hangi teknolojilerin daha erişilebilir olduğunu ayırt etmeye odaklanılmalıdır.

Akıllı telefonlar, tabletler, masaüstü ve dizüst bilgisayarlar gibi donanım gerektiren internete bağlı teknolojiler, kolay uygulanan teknolojiler grubunun bir parçasıdır. Sanal araçlar olarak tanımlanan bu kaynaklar, artırılmış ve karma gerçekliğin önemli bir parçası olabilmektedir. Bu grup içinde, anatomi eğitimcilerinin kendileri tarafından yapılan eğitim videoları daha değerli olmaktadır (Topping, 2014; Larkin & ark., 2018).

Çalışmalar, YouTube'un büyük ölçüde yetersiz videolar içerdiğini, ancak bunun aksine, üniversitede çalışan insan anatomisi konusunda uzmanlaşmış kişilerin hazırladığı videoların daha iyi bir pedagojik kaliteye sahip olduğunu ve öğrencilerin öğrenme yeterliliğini geliştirdiğini göstermiştir (Azer, 2012; Raikos & Waidyasekara, 2014; Jaffar, 2012). Sekiz yıllık süren bir çalışma sonucunda bu tür materyallerin yerel olarak oluşturulmuş sanal çevrimiçi platformlara eklenebileceği gösterilmiştir (Nieder & Borges, 2012). Bu yöntemle öğrencinin akademik yıl boyunca yaptığı aktivitenin akıllı bir analizini yapmak mümkün olabilmektedir.

Pandemiden sonra hangi teknolojilerin yeniden kullanılacağını ve yeterince keşfedilmemiş potansiyele sahip başka bir teknoloji olup olmadığını da bilmek gerekmektedir. Karmaşık uygulama teknolojilerinden bazıları bu kategoriye girebilmektedir.

Sanal gerçeklik cihazları, genişletilmiş gerçeklik araçları, üç boyutlu yazıcı teknolojisi, taşınabilir ultrasonografi altyapı gerektiren, karmaşık işlemeye sahip ve önemli miktarda finansal yatırım gerektirebilecek kaynaklardır.

Genişletilmiş gerçeklik teknolojileri çok çeşitli yapılandırmalarda bulunur ancak genellikle ek fiziksel araç gerektirmektedir. Örneğin, sanal gerçeklik için her zaman başa takılan bir görüntüleme sistemi eşlik etmektedir ve karma gerçeklik teknolojileri, Microsoft Kinect, sürüm 1.0 (Microsoft Corp., Redmond, WA) ve üç boyutlu görüntü verebilen televizyonları kullanmaktadır (Messier & ark., 2016; Stepan ve ark., 2017). Genel olarak, araştırmalar bir miktar öğrenme etkinliği gösterse de, bu kaynakların tümü basit bilgisayar platformlarına kıyasla sınırlı erişime sahip olmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalar, sanal ve arttırılmış gerçeklik deneyimlerinin aynı öğrenme etkinliğine sahip olduğuna, ancak sanal gerçeklik uygulamasının bazı öğrencilerde baş dönmesine ve mide bulantısına neden olduğuna işaret etmişlerdir. Bundan dolayı bu çalışmalar sonucunda eğitimciler arttırılmış gerçeklik teknolojisini kullanmayı tercih etmişlerdir (Moro & ark., 2017; Ammanuel & ark., 2019; Birbara, Sammut & Pather, 2020).

Bazı çalışmalar arttırılmış ve sanal gerçekliğin öğrencilerin öğrenme yeterliliğini geleneksel yöntemlerden daha fazla arttırmadığını savunmuşlardır (Duncan-Vaidya & Stevenson, 2021; Moro & ark., 2021). Bir çalışma ise arttırılmış gerçeklik deneyiminin sürükleyici olmasa bile etkili bir yöntem olabileceğini belirtmiştir (Chytas & ark., 2022). Bununla birlikte, belki de asıl soru, etkinlikle ilgili değil, uygulama için öğrencinin talep etmesi ve kurumun olanakları ile ilgilidir.

Üç boyutlu yazıcı teknolojisini değerlendiren çok sayıda ve kapsamlı çalışma yapılmıştır. Çalışmalar, bu teknolojinin, kemikleri, kasları, sinirleri ve hassas yapıları önemli ölçüde ayrıntı ve doğrulukla taklit ederek, doğal örneklerle yüksek eşdeğerliğe sahip anatomik yapıları temsil edebileceğini göstermiştir (McMenamin & ark., 2014; Bartikian & ark., 2019).

Bununla birlikte, anatomideki eğitim teknolojilerini ele alan yeni araştırmalar, artık hangi teknolojilerin öğrencilerin sınav sonuçlarını arttırmada etkili olup olmadığına değil, her eğitim senaryosu için yerine göre en iyi olduğunu analiz etmeye odaklanmalıdır. Pandemi sonrası takiben, anatomi eğitimcileri internet tabanlı kaynakları yeniden kullanmalı ve iyileştirmeli, arttırılmış gerçeklik ve eğitim videoları içeren platformları kullanmalı ve anatomi bölümlerinde üç boyutlu yazıcıların uygulanmasını düşünmelidir. Büyük ölçekte yapılan üç boyutlu modeller ayrıca, anatomik modellerin kişiselleştirilmesini sağlayabilmekte ve kuruma özgünlük katabilmektedir.

Özellikle internetle ilgili teknoloji ve üç boyutlu yazıcı teknolojisi, anatomi pratik uygulamaları için en umut verici olanlardır. İdeal olarak, kurumların internetle ilgili

teknolojileri, üniversite eğitimcileri tarafından hazırlanan artırılmış gerçeklik ve anatomi videolarını sunan çok işlevli çevrimiçi platformlara sahip olmalıdır. Bunun yanı sıra anatomi bölümleri, her öğrencinin kendi anatomik modeline sahip olabilmesi için büyük ölçekte üç boyutlu yazıcı ile basılmış modeller üretebilmelidir. Bu kaynaklar aynı zamanda uygun maliyetli olabilmekte ve kaliteli eğitim sağlayabilmektedir. Bu nedenle yeni tıp müfredatına uygulanabilirlikleri kolaylaşmaktadır.

KAYNAKÇA

Adams JW, Paxton L, Dawes K, Burlak K, Quayle M, McMenamin PG. (2015). 3D printed reproductions of orbital dissections. A novel mode of visualising anatomy for trainees in ophthalmology or optometry. *British Journal of Ophthalmology Sep*; 99 (9), 1162-1167. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306189.

Allen LK, Bhattacharyya S, Wilson TD. (2015). Development of an interactive anatomical three-dimensional eye model. *Anat Sci Educ. May-Jun*; 8 (3), 275-82. Doi: 10.1002/ase.1487.

Ammanuel S, Brown I, Uribe J, Rehani B. (2019). Creating 3D models from Radiologic Images for Virtual Reality Medical Education Modules. *J Med Syst. May 3*; 43 (6), 166. Doi: 10.1007/s10916-019-1308-3.

Azer SA. (2012). Can "YouTube" help students in learning surface anatomy? *Surg Radiol Anat. Jul*; 34 (5), 465-8. Doi: 10.1007/s00276-012-0935-x.

Azuma R, Baillet Y, Behringer R, Feiner S, Julier S & MacIntyre B. (2001). Recent advances in augmented reality. *IEEE Computer Graphics and Applications Nov.-Dec.*; 21, (6), 34-47, Doi: 10.1109/38.963459.

Bartikian M, Ferreira A, Gonçalves-Ferreira A, Neto LL. (2019). 3D printing anatomical models of head bones. *Surg Radiol Anat. Oct*; 41 (10), 1205-1209. Doi: 10.1007/s00276-018-2148-4.

Birbara NS, Sammut C, Pather N. (2020). Virtual Reality in Anatomy: A Pilot Study Evaluating Different Delivery Modalities. *Anat Sci Educ. Jul*; 13 (4), 445-457. Doi: 10.1002/ase.1921.

Border S. (2019). Assessing the Role of Screencasting and Video Use in Anatomy Education. *Adv Exp Med Biol.*; 1171, 1-13. Doi: 10.1007/978-3-030-24281-7_1.

Brown B, Adhikari S, Marx J, Lander L, Todd GL. (2012). Introduction of ultrasound into gross anatomy curriculum: perceptions of medical students. *J Emerg Med. Dec*; 43 (6), 1098-102. Doi: 10.1016/j.jemermed.2012.01.041.

Bruzzi, DG. (2016). "Uso da tecnologia na educação, da história à realidade atual." *Revista Polyphonia*, 27 (1), 475-483.

Camilo GB, Maciel SM, Camilo GCT, de Oliveira Andrade KF, de Oliveira B, da Silva Silveira R, Ferreira INB, da Silva Fernandes C, Ferreira MV. (2022). Introducing medical students to radiological anatomy: The importance of experiential learning during the Covid-19 pandemic lockdowns. *Anat Sci Educ. Aug*; 15 (5), 980-984. Doi: 10.1002/ase.2210.

Chen S, Pan Z, Wu Y, Gu Z, Li M, Liang Z, Zhu H, Yao Y, Shui W, Shen Z, Zhao J, Pan H. (2017). The role of three-dimensional printed models of skull in anatomy education: a randomized controlled trial. *Sci Rep. Apr 3*; 7 (1), 575. Doi: 10.1038/s41598-017-00647-1.

Chen Y, Qian C, Shen R, Wu D, Bian L, Qu H, Fan X, Liu Z, Li Y, Xia J. (2020). 3D Printing Technology Improves Medical Interns' Understanding of Anatomy of Gastrocolic Trunk. *J Surg Educ. Sep-Oct*; 77 (5), 1279-1284. Doi: 10.1016/j.jsurg.2020.02.031.

Chung BS, Chung MS. (2019). Four learning tools of the Visible Korean contributing to virtual anatomy. *Surg Radiol Anat. Oct*; 41 (10), 1211-1216. Doi: 10.1007/s00276-019-02273-0.

Chytas D, Salmas M, Demesticha T, Troupis T. (2023). Technological resources in anatomy education: Are there any which are worth the effort more than others? *Anat Sci Educ. Mar*; 16 (2), 187-188. Doi: 10.1002/ase.2242.

Chytas D, Salmas M, Skandalakis GP, Troupis TG. (2022). Augmented and virtual reality in anatomy education: Can they be effective if they do not provide immersive experience? *Anat Sci Educ. Mar*; 15 (2), 431-433. Doi: 10.1002/ase.2119.

Clunie L, Morris NP, Joynes VCT, Pickering JD. (2018). How comprehensive are research studies investigating the efficacy of technology-enhanced learning resources in anatomy education? A systematic review. *Anat Sci Educ. May* 6; 11 (3), 303-319. Doi: 10.1002/ase.1762.

Darras KE, Spouge R, Hatala R, Nicolaou S, Hu J, Worthington A, Krebs C, Forster BB. (2019). Integrated virtual and cadaveric dissection laboratories enhance first year medical students' anatomy experience: a pilot study. *BMC Med Educ. Oct* 7; 19 (1), 366. Doi: 10.1186/s12909-019-1806-5.

Dietrich CF, Goudie A, Chiorean L, Cui XW, Gilja OH, Dong Y, Abramowicz JS, Vinayak S, Westerway SC, Nolsøe CP, Chou YH, Blaivas M. (2017). Point of Care Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med Biol. Jan*; 43 (1), 49-58. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.021.

Duncan-Vaidya EA, Stevenson EL. (2021). The Effectiveness of an Augmented Reality Head-Mounted Display in Learning Skull Anatomy at a Community College. *Anat Sci Educ. Mar*; 14 (2), 221-231. Doi: 10.1002/ase.1998.

Erolin C, Reid L, McDougall S. (2019). Using virtual reality to complement and enhance anatomy education. *J Vis Commun Med. Jul*; 42 (3), 93-101. Doi: 10.1080/17453054.2019.1597626.

Farias P, De Aguiar AL, Cristo C. (2015). Aprendizagem Ativa na Educação em Saúde: Percurso Histórico e Aplicações Active Learning in Health Education: Historic Background and Applications. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 39, 143-150. Doi: 10.1590/1981-52712015v39n1e00602014.

Fast-Berglund Å, Gong L & Li D. (2018). Testing and validating Extended Reality (xR) technologies in manufacturing. *Procedia Manufacturing*, 25, 31-38. Doi: 10.1016/j.promfg.2018.06.054.

Finn GM, Matthan J. (2019). Pedagogical Perspectives on the Use of Technology within Medical Curricula: Moving Away from Norm Driven Implementation. *Adv Exp Med Biol.*; 1120, 55-65. Doi: 10.1007/978-3-030-06070-1_5.

Guimarães B, Dourado L, Tsisar S, Diniz JM, Madeira MD, Ferreira MA. (2017). Rethinking Anatomy: How to Overcome Challenges of Medical Education's Evolution. *Acta Med Port. Feb* 27; 30 (2), 134-140. Doi: 10.20344/amp.8404.

Hecht P, Larrazábal-Miranda A. (2018). Uso de Nuevos Recursos Tecnológicos en la Docencia de un Curso de Anatomía con Orientación Clínica para Estudiantes de Medicina. *International Journal of Morphology*, 36, 821-828. Doi: 10.4067/S0717-95022018000300821.

Jaffar AA. (2012). YouTube: An emerging tool in anatomy education. *Anat Sci Educ. May-Jun*; 5 (3), 158-64. Doi: 10.1002/ase.1268.

Jaffar AA. (2014). Exploring the use of a Facebook page in anatomy education. *Anat Sci Educ. May-Jun*; 7 (3), 199-208. Doi: 10.1002/ase.1404.

Koop CFA, Marschollek M, Schmiedl A, Proskynitopoulos PJ, Behrends M. (2021). Does an Audiovisual Dissection Manual Improve Medical Students' Learning in the Gross Anatomy Dissection Course? *Anat Sci Educ. Sep*;14 (5), 615-628. Doi: 10.1002/ase.2012.

Küçük S, Kapakin S, Gökteş Y. (2016). Learning anatomy via mobile augmented reality: Effects on achievement and cognitive load. *Anat Sci Educ. Oct*; 9 (5), 411-21. Doi: 10.1002/ase.1603.

Larkin MB, Graves E, Rees R, Mears D. (2018). A Multimedia Dissection Module for Scalp, Meninges, and Dural Partitions. *MedEdPORTAL. Mar*; 14, 10695. Doi: 10.15766/mep_2374-8265.10695.

Li Q, Ran X, Zhang S, Tan L, Qiu M. (2014). A digital interactive human brain atlas based on Chinese visible human datasets for anatomy teaching. *J Craniofac Surg. Jan*; 25 (1), 303-7. Doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a4c54a.

McLachlan JC. (2004). New path for teaching anatomy: living anatomy and medical imaging vs. dissection. *Anat Rec B New Anat. Nov*; 281 (1), 4-5. Doi: 10.1002/ar.b.20040.

McMenamin PG, Quayle MR, McHenry CR, Adams JW. (2014). The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anat Sci Educ. Nov-Dec*; 7 (6), 479-86. Doi: 10.1002/ase.1475.

Messier E, Wilcox J, Dawson-Elli A, Diaz G, Linte CA. (2016). An Interactive 3D Virtual Anatomy Puzzle for Learning and Simulation - Initial Demonstration and Evaluation. *Stud Health Technol Inform.*; 220, 233-40.

Moro C, Birt J, Stromberga Z, Phelps C, Clark J, Glasziou P, Scott AM. (2021). Virtual and Augmented Reality Enhancements to Medical and Science Student Physiology and Anatomy Test Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anat Sci Educ. May*; 14 (3), 368-376. Doi: 10.1002/ase.2049.

Mustafa AG, Taha NR, Alshboul OA, Alsalem M, Malki MI. (2020). Using YouTube to Learn Anatomy: Perspectives of Jordanian Medical Students. *Biomed Res Int. Apr*; 2020, 6861416. Doi: 10.1155/2020/6861416.

Nieder GL, Borges NJ. (2012). An eight-year study of online lecture use in a medical gross anatomy and embryology course. *Anat Sci Educ. Nov-Dec*; 5 (6), 311-20. Doi: 10.1002/ase.1289.

Papaléo RM, de Souza DS. (2019). Ultrassonografia: Princípios Físicos e Controle da Qualidade. *Revista Brasileira De Física Médica*, 13 (1), 14-23. Doi: 10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p14-23

Pather N, Blyth P, Chapman JA, Dayal MR, Flack NAMS, Fogg QA, Green RA, Hulme AK, Johnson IP, Meyer AJ, Morley JW, Shortland PJ, Štrkalj G, Štrkalj M, Valter K, Webb AL, Woodley SJ, Lazarus MD. (2020). Forced Disruption of Anatomy Education in Australia and New Zealand: An Acute Response to the Covid-19 Pandemic. *Anat Sci Educ. May*; 13 (3), 284-300. Doi: 10.1002/ase.1968.

Patten D. (2015). Using ultrasound to teach anatomy in the undergraduate medical curriculum: an evaluation of the experiences of tutors and medical students. *Ultrasound. Feb*; 23 (1), 18-28. Doi: 10.1177/1742271X14542173.

Raikos A, Waidyasekara P. (2014). How useful is YouTube in learning heart anatomy? *Anat Sci Educ. Jan-Feb*; 7 (1), 12-8. Doi: 10.1002/ase.1361.

Rodello I, Sanches S, Sementille AC, Brega J. (2010). Realidade Misturada: Conceitos, Ferramentas e Aplicações. *Revista Brasileira de Computação Aplicada*, 2, (2), 2-16. Doi: 10.5335/rbca.2013.941.

Rose S. (2020). Medical Student Education in the Time of COVID-19. *JAMA*. Jun 2; 323 (21), 2131-2132. Doi: 10.1001/jama.2020.5227.

Santos VA, Barreira MP, Saad KR. (2022). Technological resources for teaching and learning about human anatomy in the medical course: Systematic review of literature. *Anat Sci Educ*. Mar; 15 (2), 403-419. Doi: 10.1002/ase.2142.

Singal A, Bansal A, Chaudhary P. (2020). Cadaverless anatomy: Darkness in the times of pandemic Covid-19. *Morphologie*. Sep; 104 (346), 147-150. Doi: 10.1016/j.morpho.2020.05.003.

Stepan K, Zeiger J, Hanchuk S, Del Signore A, Shrivastava R, Govindaraj S, Illoreta A. (2017). Immersive virtual reality as a teaching tool for neuroanatomy. *Int Forum Allergy Rhinol*. Oct; 7 (10), 1006-1013. Doi: 10.1002/alr.21986.

Swamy M, Searle RF. (2012). Anatomy teaching with portable ultrasound to medical students. *BMC Med Educ*. Oct; 12, 99. Doi: 10.1186/1472-6920-12-99.

Topping DB. (2014). Gross anatomy videos: student satisfaction, usage, and effect on student performance in a condensed curriculum. *Anat Sci Educ*. Jul-Aug; 7 (4), 273-9. Doi: 10.1002/ase.1405.

Tori R, da Silva Hounsell M (Eds). (2018). Introdução a Realidade Virtual e Aumentada. (1st Ed.). (536 p.). Potrto Alegre, Brazil: SBC.

Trelease RB, Lister J, Schettler S. (2020). Teaching Anatomy: A Practical Guide. Chan LK, Pawlina W (Eds). In: *Essential e-learning methods for evolving anatomy laboratories*. (2nd Ed.) (pp 275-287). Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG.

UNESCO. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. (2020). *COVID 19 educational disruption and response*. Unesco.org, 12 April 2021. UNESCO, Paris, France. (accessed in 12 September 2021 from <https://en.unesco.org/themes/education-emergencies/coronavirus-school-closures>).

Vasil'ev YL, Dydykin SS, Kashtanov AD, Molotok EV, Lyakisheva AA, Kytko OV, Kapitonova M, Vorobyov AA, Litvina EV, Filimonov VI, Bezhin AI, Kolsanov AV. (2023). A comparative analysis of lecturers' satisfaction with Anatomage and Pirogov virtual dissection tables during clinical and topographic anatomy courses in Russian universities. *Anat Sci Educ*. Mar; 16 (2), 196-208. Doi: 10.1002/ase.2248.

Webb AL, Choi S. (2014). Interactive radiological anatomy eLearning solution for first year medical students: Development, integration, and impact on learning. *Anat Sci Educ*. Sep-Oct; 7 (5), 350-60. Doi: 10.1002/ase.1428.

Wish-Baratz S, Crofton AR, Gutierrez J, Henninger E, Griswold MA. (2020). Assessment of Mixed-Reality Technology Use in Remote Online Anatomy Education. *JAMA Netw Open*. Sep; 3 (9), e2016271. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16271.

Wilson AB, Miller CH, Klein BA, Taylor MA, Goodwin M, Boyle EK, Brown K, Hoppe C, Lazarus M. (2018). A meta-analysis of anatomy laboratory pedagogies. *Clin Anat*. Jan; 31(1), 122-133. Doi: 10.1002/ca.22934.

Kas Hipertrofisi Mekanizmaları

Geylan BOSTAN

1. Kas Hipertrofisi Nedir?

Kas hipertrofisi, iskelet kaslarının boyut ve çapının artması sürecidir, bu da kas kütlesinde ve gücünde önemli bir artışa yol açar (Damas et al., 2015; Schoenfeld, 2010). İskelet kasları, hareket etmemize ve vücut fonksiyonlarını desteklememize yardımcı olan kas liflerinden oluşan karmaşık bir yapıdır (Frontera & Ochala, 2015). Kas hipertrofisi, kas liflerinin boyutunu artırarak, kaslarda daha fazla kuvvet üretme yeteneği sağlar (Damas et al., 2015; Toigo & Boutellier, 2006).

Kas hipertrofisi, genellikle düzenli direnç egzersizi (DE) ve uygun beslenme ile elde edilir (Kraemer & Ratamess, 2004; Morton et al., 2018). Bu süreç, kas liflerinin düzenli antrenmanlarla sürekli stres ve hasara maruz kalması sonucunda başlar ve ardından kasların onarılması ve büyümesi için uygun koşulların sağlanmasıyla gerçekleşir (Schoenfeld, 2010).

Kas hipertrofisi sürecinde önemli olan ve ilerleyen bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alacağımız üç ana mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar şunlardır: mekanik gerilme, kas hasarı ve metabolik stres (Loenneke et al., 2019). Kısaca açıklamak gerekirse Mekanik gerilme, DE sırasında kas liflerine uygulanan yük ve gerilmedir ve kas liflerinde büyümeyi teşvik eder (Goldberg et al., 1975). Kas hasarı, egzersiz sırasında mikro yırtılmaların ve hasarın oluşumuyla karakterize edilir ve bu, kas onarımını ve büyümesini tetikler (Hylldahl et al., 2017). Metabolik stres, egzersiz sırasında enerji üretimi için kaslarda biriken atık ürünler ve metabolitlerin neden olduğu yerel bir hücre ortamıdır. Bu durum, kas büyümesini teşvik eden faktörlerin ortaya çıkmasına yol açar (Scott et al., 2015).

2. Kas Hipertrofisi ve Kas Gelişimi: Temel İlkeler

2.1. Direnç Egzersizi ve Kas Hipertrofisi

DE, kasların üzerinde stres yaratmak ve kas hipertrofisi sürecini başlatmak için kullanılan temel yöntemdir (Fleck & Kraemer, 2004). DE' nin etkisi, uygulanan ağırlık, tekrar sayısı, set sayısı, egzersiz türü, dinlenme süresi ve egzersiz sıklığı gibi faktörlere bağlıdır (Bird et al., 2005). Kas hipertrofisi hedefiyle yapılan DE protokollerinde genellikle, orta ila yüksek yoğunluk (%60-85 1TM) kullanılırken, 3-6 set ve 8-12 tekrar aralığında çalışmalara yer verilir (Kraemer et al., 2002; Medicine, 2009). Bu protokoller, kasların uygun şekilde uyarılmasını sağlayarak, kas liflerinde adaptasyon sağlanmasına ve sonuç olarak hipertrofi oluşumunu destekler.

Ayrıca, DE sırasında uygun egzersiz formu ve tekniklerinin kullanılması da kas hipertrofisi için önemlidir. Doğru form, hareketin etkili ve güvenli bir şekilde yapılmasını sağlar, böylece kasların tam olarak aktive olması ve gelişimi için uygun stresin uygulanması mümkün olur. Sürekli olarak ilerleme kaydetmek ve adaptasyonları teşvik etmek için, egzersiz programında düzenli olarak değişiklikler yapmak ve direnç seviyelerini artırmak önemlidir. Bu, sürekli ilerleme modeli (progressive overload) prensibine dayanır ve kasların sürekli olarak yeni uyaranlara maruz kalmalarını sağlayarak hipertrofiyi destekler (Haff & Triplett, 2015).

2.2. Beslenme ve Kas Hipertrofisi

Beslenme, kas hipertrofisi ve gelişimi için kritik bir faktördür. Yeterli protein alımı, kas onarımı ve büyümesi için esastır (Phillips & Van Loon, 2011). Genel olarak, kas hipertrofisi için önerilen protein alımı, kilogram başına 1.2-2.2 gram arasında değişmektedir (Morton et al., 2018). Karbonhidratlar ve yağlar ise enerji sağlamak ve antrenman performansını desteklemek adına önemlidir (Jeukendrup, 2014). Egzersiz sonrası karbonhidrat ve protein içeren besinlerin tüketilmesi, kas gelişimini optimize etmek için önemlidir (Ivy, 2004).

Kas hipertrofisi ve beslenme arasındaki ilişkiyi daha da ileri götürmek için, öğün zamanlaması ve besin dengesi gibi faktörler de önemlidir. Özellikle egzersiz öncesi ve sonrasında yeterli karbonhidrat ve protein tüketimi, enerji seviyelerini artırır ve kasların iyileşmesini hızlandırır (Coyle, 1991). Ayrıca, sağlıklı yağlar, özellikle omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar özelliklere sahip olup kas iyileşmesine ve performansa katkıda bulunur (Mickleborough, 2013).

Takviyeler de kas hipertrofisi sürecinde rol oynayabilir. Kreatin, beta-alanin ve BCAA (branched-chain amino acid) gibi takviyeler, enerji üretimini, performansı ve kas gelişimini desteklemek için kullanılabilir (Kerksick et al., 2018). Ancak, takviyelerin etkinliği bireysel faktörlere bağlıdır ve herkes için farklı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, takviye kullanımı öncesi bir sağlık uzmanına veya spor diyetisyenine danışmak önemlidir.

2.3. Hormonal Düzenleme

Kas hipertrofisi süreci, testosteron, büyüme hormonu (GH), insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve mekanik büyüme faktörü (MGF) gibi anabolik hormonlar tarafından düzenlenir (Velloso, 2008). Testosteron, protein sentezini artırır ve kas liflerinin büyümesini teşvik ederek kas gelişimine katkıda bulunur (Kraemer et al., 1990; Vingren et al., 2010). GH ve IGF-1, kas hücrelerinde protein sentezini ve hücre bölünmesini uyaran önemli anabolik hormonlardır (Hameed et al., 2003; Spangenburg et al., 2008). MGF, egzersizle indüklenen kas hasarı ve gerilme sonrasında salgınır ve kas liflerinde büyümeye yardımcı olur (Gonzalez et al., 2015; Hill & Goldspink, 2003).

Hormonal düzenleme, kas hipertrofisi sürecinde kritik bir rol oynar ve uygun düzeylerde anabolik hormonlar, kas gelişimi ve büyümeyi destekler. Kortizol gibi katabolik hormonlar da kas hipertrofisi sürecini etkileyebilir. Kortizol, stres ve egzersizle artan bir hormondur ve yüksek seviyeleri, kas dokusunun yıkımına ve protein sentezinde azalmaya neden olabilir (Hill et al., 2008). Bu nedenle, egzersiz ve yaşam tarzı stratejileri, kortizol seviyelerini yönetmeye ve optimal kas gelişimini sağlamaya yardımcı olabilir.

Hormonal dengenin korunması, uyku, beslenme ve stres yönetimi gibi faktörlerle desteklenebilir. Yeterli uyku, hormonların düzgün bir şekilde düzenlenmesine ve kasların iyileşmesine yardımcı olur (Dattilo et al., 2011). Ayrıca, dengeli ve sağlıklı bir diyet, hormon üretimi ve düzenlemesi için gerekli besin maddelerini sağlar (Volek et al., 2013). Stres yönetimi stratejileri, yoga, meditasyon veya derin nefes alma gibi egzersizler, kortizol seviyelerini düşürmeye ve kas gelişimi için daha elverişli bir hormonal ortam yaratmaya yardımcı olabilir (Seegerstrom & Miller, 2004).

2.4. Genetik Faktörler

Kas hipertrofisi ve gelişimi üzerinde genetik faktörlerin önemli bir etkisi vardır. Genetik varyasyonlar, kas büyümesi ve güç artışı potansiyelini etkiler ve kas gelişimi için farklı kişilerin farklı genetik yapıya sahip olabileceği anlamına gelir (Timmons et al., 2010). Özellikle,

ACTN3 ve ACE gibi genlerin bazı varyasyonları, kas gücü ve dayanıklılık gibi farklı atletik performans özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (Puthuchear et al., 2011; Yang et al., 2003).

Bununla birlikte, kas lifi bileşimi ve kas gelişimi üzerindeki genetik faktörler de önemli bir rol oynar. Örneğin, hızlı kasılma liflerine (tip II) sahip bireyler, daha hızlı ve güçlü hareketlerde daha iyi performans gösterme eğilimindedir ve daha hızlı kas büyümesine sahip olabilirler. Yavaş kasılma lifleri (tip I) ise dayanıklılık gerektiren aktivitelerde daha iyi performans gösterir ve daha yavaş büyüme hızlarına sahiptir (Bouchard, 1997).

Genetik faktörlerin kas hipertrofisi üzerindeki etkisi, bireysel farklılıkların altını çizer ve antrenman ve beslenme stratejilerinin kişiye özel olarak uyarlanması gerektiğini gösterir. Özellikle, genetik analizler ve testler, bireyin genetik potansiyelini ve kas gelişimi için en uygun antrenman ve beslenme stratejilerini belirlemeye yardımcı olabilir (Rankinen et al., 2016).

Sonuç olarak, genetik faktörler kas hipertrofisi ve gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, ancak uygun antrenman ve beslenme stratejileri ile bireyler kendi genetik potansiyellerini en üst düzeye çıkarabilirler.

2.5. Yaş ve Cinsiyet

Yaş ve cinsiyete bağlı olarak kas hipertrofisi ve gelişimi değişir. Gençler ve erişkinler arasında kas hipertrofisi ve güç artışı potansiyeli farklıdır, bu da yaşla ilgili hormon düzeyleri, kas lif tipi dağılımı ve kas hücrelerinin sayısı ve büyüklüğü gibi faktörlerle açıklanabilir (Petrella et al., 2006). Cinsiyet, hormonal düzeyler ve kas lif tipi dağılımındaki farklılıklar nedeniyle kas gelişimini etkiler. Erkekler, kadınlara kıyasla daha fazla kas kütlesi ve güç artışı potansiyeline sahiptir (O'hagan et al., 1995).

Yaşlı bireylerde, kas kütlesi ve gücünde doğal bir azalma meydana gelir, bu da yaşla ilişkili kas kaybı olarak adlandırılır (sarkopeni) (Lexell et al., 1988). Bununla birlikte, yaşlı bireylerin düzenli direnç egzersizi yaparak kas hipertrofisi ve güç artışını teşvik edebileceği ve yaşla ilişkili kas kaybını azaltabileceği gösterilmiştir (Peterson et al., 2010).

2.6. İyileşme ve Uyku

Kas hipertrofisi ve gelişimi için uygun dinlenme ve uyku önemlidir. İyileşme süreci, kasların egzersiz sonrası hasarı onarmak ve kas büyümesini teşvik etmek için yeterli zaman sağlamalıdır (McGlory & Phillips, 2015). Uyku, kasların yeniden yapılanma sürecinde kritik bir rol oynar. Uyku eksikliği ve uyku kalitesi düşük olduğunda kas hipertrofisi ve gelişimi olumsuz etkilenir (Dattilo et al., 2011).

Uyku sırasında, büyüme hormonu ve testosteron gibi anabolik hormonlar salınır ve bu hormonlar kas büyümesi ve onarımını destekler (Van Cauter et al., 2000). Uyku süresi ve kalitesinin yeterli olması, kasların gerilme ve hasar sonrası onarılmasına yardımcı olur. Bu durum kas hipertrofisi sürecini hızlandırır (Fullagar et al., 2015).

Ayrıca, uygun süre ve kalitedeki uyku, enerji seviyelerini artırır, bağışıklık sistemini güçlendirir ve zihinsel sağlığı iyileştirir (Dattilo et al., 2011). Bu durum, genel sağlık ve performansı desteklemeye yardımcı olmakla birlikte, antrenman sırasında daha yüksek performans sergilemeyi sağlar (Fullagar et al., 2015).

Egzersiz programlarının başarıyla uygulanabilmesi için uygun iyileşme stratejilerinin benimsenmesi büyük önem taşır. Aktif iyileşme, masaj, buz uygulaması, kompresyon giysileri ve dengeli beslenme gibi yöntemler, kasların hızlı bir şekilde iyileşmesine yardımcı olur (Dupuy et al., 2018). Bu stratejiler, uyku süresi ve kalitesiyle birlikte, kas hipertrofisi ve performans gelişimine olumlu etkiler sağlar (Bieuzen et al., 2013).

2.7. Esneklik ve Hareketlilik

Kas hipertrofisi ve gelişimi ile esneklik ve hareketlilik arasında önemli bir bağlantı vardır. Azalmış esneklik ve hareketlilik, kasların tam hareket aralığında çalışmasını kısıtlayarak, kas gelişiminin en üst düzeye çıkarılmasını zorlaştırabilir (Blazevich et al., 2007). Esneklik ve hareketlilik egzersizleri, kasları ve bağ dokularını uygun bir şekilde gererek hareket aralığını genişletmeye yardımcı olur ve bu da kas hipertrofisi sürecine olumlu etki eder (Morton et al., 2011).

2.8. Antrenman Programlarının İlerlemesi ve Düzenli Değişiklikler

Kas hipertrofisi ve gelişimi sürekli hale getirmek için, antrenman programlarının düzenli olarak gözden geçirilmesi ve ilerletilmesi önemlidir. Uzun vadede, kasların aşırı gerilme ve yük altında sürekli büyümeye adapte olmalarını sağlamak için antrenman hacmi, yoğunluğu ve sıklığının düzenli olarak artırılması gereklidir (Kraemer et al., 2002). Ayrıca, kasların uyum sağlamasını ve platolardan kaçınmasını sağlamak için antrenman rutininin çeşitlendirilmesi de önemlidir (Fonseca et al., 2014).

Periyodizasyon, antrenman programlarının sistemli ve planlı değişikliklerle çeşitlendirilmesine dayalı bir yaklaşımdır (Turner, 2011). Bu, egzersiz yoğunluğu, hacmi ve sıklığı gibi antrenman değişkenlerinin belirli dönemlerde değiştirilmesini içerir (Stone et al., 2007). Periyodizasyon, kasların sürekli adapte olmalarını sağlayarak, kas hipertrofisi ve performans artışını teşvik etmeye yardımcı olabilir (Issurin, 2010).

Antrenman programlarının düzenli olarak değiştirilmesi, kas liflerinin farklı şekillerde uyarılmasına ve böylece adaptasyonların optimize edilmesine olanak sağlar (Schoenfeld, 2010). Örneğin, egzersiz seçimi, set ve tekrar sayısı, dinlenme süreleri ve çalışma hızı gibi antrenman değişkenlerini düzenli olarak değiştirerek, kasların yeni ve zorlu uyaranlara sürekli olarak maruz kalmasını sağlar (Fleck & Kraemer, 2014). Bu, kas hipertrofisi ve performans gelişimini sürdürmeye yardımcı olur (Wernbom et al., 2007).

Sonuç olarak, antrenman programlarının düzenli ilerlemesi ve değişikliklerin yapılması, kas hipertrofisi ve gelişimi için önemlidir. Periyodizasyon ve antrenman çeşitliliği, kasların sürekli adapte olmalarını sağlayarak, uzun vadeli kas büyümesi ve performans artışını destekler (Haff & Triplett, 2015). Bu nedenle, antrenman programlarının düzenli olarak gözden geçirilmesi ve gerekli değişikliklerin yapılması, kas gelişimi hedeflerine ulaşmak için esastır (Rhea & Alderman, 2004).

2.9. Psikolojik Faktörler

Kas hipertrofisi ve gelişimi sürecinde psikolojik faktörler de önemli bir rol oynar. Motivasyon, hedef belirleme, stres yönetimi ve zihinsel hazırlık, egzersiz performansını ve sonuçlarını etkileyen önemli psikolojik faktörlerdir (Weinberg & Gould, 2023). Kas gelişimi ve hipertrofisi hedeflerine ulaşmak için, bu psikolojik faktörlerin etkili bir şekilde yönetilmesi ve kullanılması önemlidir (Vealey, 2007).

Sonuç olarak, kas hipertrofisi ve kas gelişimi, bir dizi faktörün birleşimiyle etkilenir. Uygun direnç egzersizi, beslenme, hormonal düzenleme, genetik faktörler, yaş ve cinsiyet, iyileşme ve uyku, esneklik ve hareketlilik, antrenman programlarının ilerlemesi ve düzenli değişiklikler, psikolojik faktörler ve daha fazlası gibi bileşenlerin hepsi kas hipertrofisi sürecine katkıda bulunur.

3. Kas Hipertrofisinin Biyolojik Mekanizmaları

a. Kas Hücrelerinin Yapısı ve Fonksiyonu

Kas hücreleri veya kas lifleri, kas dokusunun temel yapısal ve işlevsel birimleridir. Bu hücreler, aktin ve miyozin adlı protein filamentlerinden oluşan düzenli ve tekrarlayan yapılar olan sarkomerler içerir (Burkholder, 2007). Sarkomerler, kas hücrelerinin kasılma ve gevşeme süreçlerini gerçekleştiren yapılarıdır. Kasların farklı tipleri (yani, hızlı kasılabilen ve yavaş kasılabilen lifler) değişken kasılma hızları ve enerji metabolizması ile karakterizedir (Schiaffino & Reggiani, 2011).

Hızlı kasılabilen lifler, daha güçlü kasılma yeteneğine ve daha hızlı yorulan enerji sistemlerine sahiptir. Bu lifler, daha kısa süreli ve yüksek şiddetli aktivitelerde daha etkilidir, örneğin; ağırlık kaldırma veya sprint gibi (Pette & Staron, 2000). Yavaş kasılabilen lifler ise, daha dayanıklı enerji sistemlerine ve uzun süreli kasılma yeteneğine sahiptir. Bu lifler, daha düşük yoğunluktaki aktivitelerde daha etkilidir, örneğin; uzun mesafe koşusu veya yürüyüş gibi (Schiaffino & Reggiani, 2011).

Kas liflerinin çeşitli tipleri ve özellikleri, insanların kas gücü ve dayanıklılık gibi farklı fiziksel özellikler ve performans düzeyleri göstermelerine neden olur. Kasların büyümesi ve gelişimi, kas hücrelerinin protein sentezi ve enerji metabolizması gibi temel biyolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu süreçler, kas gelişiminin ve hipertrofisinin anahtar mekanizmalarını oluşturur (Damas et al., 2016). Bu nedenle, kas hücrelerinin ve liflerinin anlaşılması, kas hipertrofisi ve gelişiminin temelini oluşturur ve antrenman programlarının etkili ve uygun bir şekilde tasarlanmasına ve uygulanmasına yardımcı olur.

b. Protein Sentezi ve Parçalanması

Kas hipertrofisi, kas proteinlerinin sentezi (yeni protein yapılarının oluşturulması) ile parçalanması (eski veya hasar görmüş proteinlerin yıkımı) arasındaki dengeye bağlıdır. Kas büyümesi, protein sentezinin protein parçalanmasını aştığı durumlarda meydana gelir (Phillips et al., 1997). Direnç egzersizi, protein sentezinde hızlı ve sürekli bir artışa neden olarak kas hipertrofisini teşvik eder (Kumar et al., 2009).

Direnç egzersizi sonrası, kas hücrelerinde protein sentezi ve parçalanması süreçleri aktive olur. Bu süreçler, kas liflerinde meydana gelen mikro yırtılmaların onarılması, daha güçlü ve dayanıklı hale gelmesi için gereklidir (Schoenfeld, 2010). Direnç egzersizi ile uyarının sürekliliği ve şiddeti, kas protein sentezi ve parçalanması arasındaki dengeyi değiştirerek, kas hipertrofisini ve gelişimini etkiler (Wackerhage & Rennie, 2006). Bu nedenle, uygun direnç egzersizleri ve programlarının düzenli uygulanması, kas hipertrofisi sürecini hızlandırmaya ve sürekli kılmaya yardımcı olabilir (Radaelli et al., 2015).

c. Kas Hücrelerinde Sinyal Yolları

Kas hipertrofisi sürecinde, bir dizi sinyal yolunun rol aldığı bilinmektedir. Özellikle, mTOR (mammalian target of rapamycin) sinyal yolu, protein sentezinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynar. DE ve mekanik gerilme, mTOR sinyal yolunu aktive ederek kas protein sentezini teşvik eder (Bodine et al., 2001). Ayrıca, kas hücrelerindeki sinyal yolları arasında AMPK, MAPK ve Ca²⁺ sinyal yolları gibi diğer sinyal yolları da bulunmaktadır. Bu sinyal yolları, kas hücrelerinde enerji üretimi, kasılma ve kas büyümesi süreçlerini düzenlemeye yardımcı olur (Egan & Zierath, 2013).

4. Kas Hipertrofisi Türleri: Miyofibriller ve Sarkoplazmik Hipertrofi

Kas hipertrofisi, kas büyümesi ve gelişiminin temel sürecidir. İki ana kas hipertrofisi türü vardır: miyofibriller ve sarkoplazmik hipertrofi. Her ikisi de kas büyümesine katkıda bulunsa da farklı yapısal değişiklikler ve fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir.

4.1. Miyofibriller Hipertrofi

Miyofibriller hipertrofi, kas liflerindeki miyofibril sayısının ve boyutunun artmasıyla karakterizedir. Miyofibriller, kas liflerinde bulunan aktin ve miyozin proteinlerinin yapısal birimleridir ve kasılma süreçlerini gerçekleştirirler. Miyofibriller hipertrofide, kas liflerindeki sarkomer sayısı artar, bu da kasın kasılma gücünü ve boyutunu artırır (Schoenfeld, 2010). Miyofibriller hipertrofi, özellikle yüksek yoğunluklu direnç eğitimi ve düşük tekrar sayılarıyla ilişkilidir (Zatsiorsky et al., 2020).

4.2. Sarkoplazmik Hipertrofi

Sarkoplazmik hipertrofi, kas lifinin sarkoplazma (hücre içi sıvı) içeriğinin artmasıyla karakterizedir. Bu tür hipertrofi, kas liflerinin çapını ve genel boyutunu artırır, ancak kas liflerindeki miyofibril sayısında veya sarkomer sayısında önemli bir artışa yol açmaz (Schoenfeld, 2013). Sarkoplazmik hipertrofi, kasın görünümünü ve hacmini artırabilir, ancak kasılma gücündeki artışlar, miyofibriller hipertrofide olduğu kadar belirgin olmayabilir. Sarkoplazmik hipertrofi, genellikle daha düşük yoğunluklu direnç eğitimi ve yüksek tekrar sayılarıyla ilişkilidir (Goto et al., 2004).

5. Kas Hipertrofisinin Hormonal Düzenleyicileri

Kas hipertrofisi sürecinde, hormonal düzenleyiciler kritik bir rol oynar. Başlıca hormonlar testosteron, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) olarak sıralanabilir. Bu hormonlar, kas hücrelerinin büyümesini ve yeniden yapılanmasını destekleyerek kas hipertrofisine katkıda bulunurlar.

a. Testosteron

Testosteron, kas hipertrofisi sürecinde önemli bir anabolik hormon olarak kabul edilir ve kas dokusu üzerinde çok yönlü etkilere sahiptir. Kas gelişimini ve büyümesini teşvik eden testosteron, kas protein sentezini artırarak ve proteolizi (protein yıkımını) azaltarak çalışır (Basualto-Alarcón et al., 2014). Ayrıca, uygun mekanik gerilme ve direnç egzersizi gibi uyaranlarla birlikte, testosteron kas liflerinin büyümesini, farklılaşmasını ve adaptasyonunu destekler (Sinha-Hikim et al., 2002).

Testosteronun kas hipertrofisi üzerindeki etkileri aynı zamanda kas hücrelerindeki sinyal yollarını düzenleyerek de gerçekleşir. Örneğin, testosteron mTOR sinyal yolunu aktive eder; bu yol, kas hücrelerinde protein sentezini düzenler ve kas hipertrofisi için kritik öneme sahiptir (Bodine et al., 2001). Testosteronun anabolik etkisi, uygun mekanik gerilme ve egzersizle birlikte, kas hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder (Spiering et al., 2008).

Testosteronun ayrıca kas dokusundaki uydu hücreleri aktive ettiği ve bu hücrelerin kas liflerine entegrasyonunu desteklediği gösterilmiştir (McCarthy et al., 2011). Bu süreç, kas hücrelerinin sayısının ve büyüklüğünün artmasına katkıda bulunarak, kas hipertrofisi sürecini destekler.

Sonuç olarak, testosteronun kas hipertrofisi üzerindeki etkisi, protein sentezinin artırılması, proteolizin azaltılması, sinyal yollarının düzenlenmesi ve uydu hücre aktivasyonu

gibi çok yönlü mekanizmalarla gerçekleşir. Bu etkiler, uygun mekanik gerilme ve direnç egzersiziyle birleşerek, kas hipertrofisi sürecini hızlandırır ve kas gelişimini destekler.

b. Büyüme Hormonu (GH)

Büyüme hormonu (GH), kas hipertrofisi ve gelişimi üzerinde önemli bir rol oynayan peptid bir hormondur. GH'nin anabolik etkileri, kas hücrelerinde protein sentezinin artırılması ve hücre bölünmesinin teşvik edilmesi yoluyla gerçekleşir (Kraemer & Ratamess, 2005). Bu süreç, kas liflerinin kalınlığının ve kas dokusunun genel hacminin artmasına katkıda bulunarak kas hipertrofisi sürecini destekler.

Büyüme hormonunun kas gelişimi üzerindeki etkisi, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını uyarmasıyla da gerçekleşir. IGF-1, kas hücrelerinde protein sentezini ve hücre çoğalmasını destekleyen anabolik bir faktördür (Philippou et al., 2009). GH ve IGF-1'in birlikte etkisi, kas hücrelerinin büyümesini, yeniden yapılanmasını ve hipertrofi sürecini teşvik eder.

Büyüme hormonu, ayrıca kas liflerinin uydu hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu destekleyerek, kas dokusunun yeniden yapılanmasına ve onarılmasına katkıda bulunur (E. R. Barton-Davis et al., 1998). Uydu hücreler, kas hücrelerinin yeniden yapılanmasında ve büyümesinde önemli bir rol oynayan kas lifleri etrafındaki kök hücrelerdir.

Direnç egzersizi ve uygun uyaranlarla birlikte, büyüme hormonu kas hipertrofisi sürecinin hızlandırılmasında ve kas gelişiminin optimize edilmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, büyüme hormonunun düzeyleri ve etkinliği, kas hipertrofisi ve gelişimi hedeflerine ulaşmak için önemli bir faktördür.

c. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

IGF-1, kas büyümesi ve gelişimi için önemli bir faktördür. IGF-1, kas hücrelerinde protein sentezini uyaran ve kas liflerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden anabolik etkilere sahiptir (Adams, 2010). Ayrıca, IGF-1, kas hücrelerinin büyümesi ve yeniden yapılanmasında rol oynayan sinyal yollarını aktive eder (Bodine, 2006). IGF-1'in kas büyümesi üzerindeki etkileri, lokal olarak üretilen mekanik faktörlerle birlikte çalışarak kas hipertrofisi sürecini destekler (Philippou et al., 2009). IGF-1'in etkisi, büyüme hormonu tarafından uyarılan IGF-1 üretimi ile sinerjik olarak birleşir, bu da egzersiz sonrası kas onarımı ve büyümesini daha da artırır (Godfrey et al., 2003).

IGF-1 ayrıca, kas liflerinin uyum ve büyüme süreçlerini etkileyen hücresel düzeyde bir dizi etkileşimde bulunur. Bu etkileşimler, hücre çevresi ve hücre içi düzeyde gerçekleşir ve IGF-1'in kas büyümesine katkıda bulunan belirli sinyal yollarını uyararak veya inhibe ederek çalışır (Elisabeth R Barton-Davis et al., 1998).

Sonuç olarak, IGF-1, kas hipertrofisi sürecinde önemli bir rol oynar ve kas gelişimi için uygun bir anabolik ortam sağlar. Bu hormon, kas hücrelerinde protein sentezini uyarmak, kas liflerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etmek ve kas hücrelerinin büyümesi ve yeniden yapılanmasında rol oynayan sinyal yollarını aktive etmek gibi önemli etkilere sahiptir.

6. Kas Hipertrofisi için Uyaranlar

a. Mekanik Gerilme

Mekanik gerilme, direnç egzersizi sırasında kas liflerine uygulanan yük ve gerilmedir. Bu gerilme, kas liflerinde büyümeyi teşvik eden sinyal moleküllerinin aktivasyonuna neden olur (Fry et al., 2014). Mekanik gerilmenin artması, kas hücrelerinin protein sentezini artırarak ve

kas liflerinin kalınlığını ve gücünü artıran hipertrofik adaptasyonları tetikler (Ogasawara et al., 2013).

Kas hücrelerinde mekanik gerilmenin artması, özellikle de eksantrik kasılma sırasında, kas büyümesini teşvik eden sinyal yollarını aktive eder (Franchi et al., 2014). Bu sinyal yolları arasında mTOR ve IGF-1 gibi kas protein sentezinde önemli rol oynayan moleküller bulunur. Bu moleküllerin aktivasyonu, kas hücrelerinde protein sentezinin artmasına ve hipertrofiye yol açar (Mitchell et al., 2012).

b. Kas Hasarı ve İyileşme Süreçleri

Kas hasarı, direnç egzersizi sırasında kas liflerinde meydana gelen mikro yırtılmalar ve hasardır. Bu hasar, kas hücrelerinin iyileşme ve onarım süreçlerini başlatır ve bu süreçler sırasında kas hipertrofisi gerçekleşir (Hyldahl et al., 2017). Kas hasarı, özellikle eksantrik kasılma sırasında daha yaygındır ve bu tür kasılma, hipertrofik adaptasyonların önemli bir uyarıcısı olarak kabul edilir (Schoenfeld et al., 2017).

Kas hasarının iyileşme sürecinde, kas dokusunda iltihaplanma, hücre sinyalizasyonu ve uyarıların aktivasyonu gerçekleşir. Bu süreçler, kas onarımı ve büyümesini destekleyen uyarılar ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar (Tidball, 2011). İyileşme süreci sırasında, kas hücreleri arasındaki uyum ve koordinasyon, optimal kas hipertrofisi için önemlidir (Hody et al., 2019).

Kas hasarının iyileşme süreçlerinin bir parçası olarak, uyarılar ve büyüme faktörlerinin yanı sıra, bağışıklık sistemi hücreleri de hasarlı bölgelere göç eder ve onarım süreçlerine katılır (Tidball, 2017). Bu bağışıklık hücreleri, kas hücrelerinin yeniden yapılanmasını ve büyümesini teşvik eden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar (Peake et al., 2017).

Kas liflerinin hasarı ve iyileşme süreçleri, antrenman hacmini ve yoğunluğunu düzenli olarak artırarak optimize edilebilir. Bu, kasların sürekli olarak uyarılara maruz kalmalarını sağlar ve hipertrofik adaptasyonların sürekli gelişmesini destekler (Damas et al., 2018).

Kas hasarı ve iyileşme süreçlerinin kas hipertrofisi üzerindeki etkisi, uygun beslenme, uyku ve stres yönetimi gibi faktörlerle de desteklenmelidir. Bu faktörler, kasların onarım süreçlerini hızlandırarak ve anabolik hormonların salınımını artırarak kas hipertrofisinin gerçekleşmesine yardımcı olur (Schoenfeld & Aragon, 2018).

Özetle, kas hasarı ve iyileşme süreçleri, kas hipertrofisi için önemli bir uyarıcıdır. Bu süreçler, kas hücrelerinde sinyalizasyon, onarım ve büyüme mekanizmalarının aktivasyonuna ve uyumlu bir şekilde çalışmasına yol açar. Optimal kas hipertrofisi sağlamak için, uygun antrenman programları, beslenme, uyku ve stres yönetimi stratejileri ile bu süreçler desteklenmelidir.

c. Metabolik Stres

Metabolik stres, egzersiz sırasında enerji üretimi için kaslarda biriken atık ürünler ve metabolitlerin neden olduğu yerel bir hücre ortamıdır. Bu stres, kas büyümesini teşvik eden faktörlerin salınmasına neden olur (Schoenfeld, 2013). Metabolik stresin artması, kas hücrelerinde sinyal yollarını etkileyerek kas büyümesini ve adaptasyonunu destekler (Scott et al., 2011).

Metabolik stres, özellikle yüksek tekrar sayısı ve kısa dinlenme sürelerine sahip direnç egzersizinde yaygındır. Bu tür egzersizler, kaslarda enerji üretimi için glikoliz yoluyla daha fazla enerji tüketimine ve laktik asit birikimine yol açar (Takarada et al., 2004).

Laktik asit birikimi, kas hücrelerinde asidik bir ortam oluşturarak hücre içindeki kalsiyum iyonlarının artmasına ve kasılma mekanizmalarının daha fazla aktive olmasına yol açar (West et al., 2010). Bu durum, kas liflerinin kasılma gücünün ve dayanıklılığının artmasına katkıda bulunur.

Metabolik stres ayrıca, kas hücrelerinde oksijen tükenmesine ve hipoksiye neden olabilir. Hipoksi, kas hücrelerinde anabolik sinyal yollarının aktivasyonunu artırarak ve kas büyümesini teşvik eden büyüme faktörlerinin salınmasını uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörlerin üretimini destekler (Fittipaldi et al., 2014).

Kısacası metabolik stres, kas hipertrofisi için önemli bir uyarıcıdır ve kas hücrelerinde sinyal yollarının ve büyüme faktörlerinin aktivasyonuna katkıda bulunur. Optimal kas büyümesi ve adaptasyonu için, metabolik stresin dikkate alındığı ve uygun antrenman programları, beslenme, uyku ve stres yönetimi stratejileri ile desteklendiği egzersiz protokolleri kullanılmalıdır.

Metabolik stres sırasında, kas hücrelerinde enerji tüketimi ve metabolit birikimi, hücre sinyalizasyonunu ve kas hipertrofisi sürecini etkileyen hücrelerel olayları tetikler (Gundermann et al., 2014). Özellikle, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) gibi kas hücrelerinde üretilen moleküller, kas büyümesini ve adaptasyonunu düzenleyen sinyal yollarını etkiler (Powers et al., 2011).

ROS ve NO, kas hücrelerinde protein sentezini ve parçalanmasını düzenleyen sinyal moleküllerinin aktivasyonunu ve modülasyonunu sağlar. Bu moleküller, kas hücrelerinde anabolik ve katabolik süreçlerin dengelemesine katkıda bulunarak kas hipertrofisi sürecini destekler (Merry & Ristow, 2016).

Metabolik stresin etkileri, antrenman yoğunluğu, süresi ve sıklığına bağlı olarak değişir ve bu faktörler, kas hipertrofisi sürecinin optimize edilmesi için önemlidir. Uygun antrenman programları, metabolik stresin kas hipertrofisine katkısını en üst düzeye çıkarmak için kullanılmalıdır (Grgic et al., 2018).

Sonuç olarak, metabolik stres, kas hipertrofisi için önemli bir uyarıcıdır ve kas hücrelerinde sinyal yollarının ve büyüme faktörlerinin aktivasyonuna katkıda bulunur. Kas gelişimi ve adaptasyonunu optimize etmek için, metabolik stresin dikkate alındığı ve uygun antrenman programları, beslenme, uyku ve stres yönetimi stratejileri ile desteklendiği egzersiz protokolleri kullanılmalıdır.

7. Antrenman Programlarının Tasarımı ve Kas Hipertrofisi

a. Set, Tekrar ve Ağırlık Seçimi

Kas hipertrofisi için antrenman programlarının tasarımında set, tekrar ve ağırlık seçimi önemli faktörlerdir. Genellikle, kas büyümesi için önerilen protokoller, orta ila yüksek yoğunlukta (%60-85 1TM), 3-6 set arası ve 8-12 tekrar aralığında gerçekleştirilir (Schoenfeld et al., 2015). Bu parametreler, kasların uyarılara karşı adaptasyonunu ve hipertrofi sürecini en üst düzeye çıkarmak için kullanılmalıdır.

Ağırlık seçimi, kasların gelişimi ve hipertrofisi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Ağırlığın yeterince ağır olması, kasların yeterli mekanik gerilme altında kalmalarını ve uyarıların aktivasyonunu sağlar (Mangine et al., 2015). Ayrıca, ağırlığın sürekli olarak arttırılması, kasların sürekli olarak uyarılara adapte olmalarını ve büyümelerini sağlar (progressive overload).

Set ve tekrar sayısı, antrenmanın yoğunluğunu ve hacmini belirler. Set ve tekrar sayısının dikkatli bir şekilde seçilmesi, kasların enerji sistemlerini ve adaptasyon süreçlerini etkileyebilir (Medicine, 2009). Örneğin, düşük tekrar ve yüksek ağırlık kullanımı, kas gücü ve nöromusküler adaptasyonları desteklerken, yüksek tekrar ve düşük ağırlık kullanımı, kas dayanıklılığı ve metabolik adaptasyonları teşvik eder.

Sonuç olarak, kas hipertrofisi için antrenman programlarının tasarımında set, tekrar ve ağırlık seçimi, uyarıların uygun şekilde uygulanması ve kas adaptasyonlarının optimize edilmesi açısından önemlidir.

b. Egzersiz Çeşitliliği

Egzersiz çeşitliliği, kas hipertrofisi sürecini hızlandırmak ve sürekli adaptasyon sağlamak için önemlidir. Farklı egzersizler ve hareketler, kasların farklı açılardan ve hareket düzlemlerinde çalışmasına yardımcı olarak, dengeli ve simetrik kas gelişimini destekler (Fonseca et al., 2014). Ayrıca, egzersiz çeşitliliği, antrenman motivasyonunu ve ilgisini korumaya da yardımcı olur.

Antrenman programlarında egzersiz çeşitliliğinin sağlanması, farklı kas gruplarını hedeflemeye olanak tanır ve böylece tek bir kas grubuna odaklanmaktan kaynaklanabilecek adaptasyon platosunu önler (Ratamess et al.). Egzersiz çeşitliliği, yeni kas liflerinin uyarılmasını sağlayarak kas büyümesini destekler ve kas dengesizliklerinin önüne geçer (DeFreitas et al., 2011).

Egzersiz çeşitliliğinin kas hipertrofisine etkisi, farklı hareketlerin uygulanması ve antrenman süresince düzenli olarak egzersiz seçiminin değiştirilmesiyle optimize edilebilir (Gentil et al., 2017). Bu yaklaşım, kasların sürekli yeni uyarılara maruz kalmasını sağlar ve böylece antrenman adaptasyonlarını sürdürür.

c. İleri Seviye Antrenman Teknikleri

İleri seviye antrenman teknikleri, kas hipertrofisi sürecini daha da hızlandırmak için kullanılabilir. Bu teknikler arasında süpersetler, negatif tekrarlar ve drop setler gibi teknikler bulunur (Schoenfeld, 2010). İleri seviye tekniklerin kullanılması, antrenmanın yoğunluğunu ve zorluk seviyesini artırarak, kas gelişimine ekstra bir uyarıcı sağlar. Ancak, bu tekniklerin dikkatli bir şekilde uygulanması ve aşırı antrenman riskini önlemek için uygun dinlenme ve iyileşme süreçlerine dikkat edilmesi önemlidir.

Ayrıca kas hipertrofisi için daha spesifik teknikler de kullanılabilir. Örneğin, belli bir kas grubunu daha yoğun bir şekilde hedeflemek için bölgesel antrenmanlar yapılabilir. Bu teknik, özellikle geri kalan kas gruplarındaki gelişimi tamamlamak veya bir kas grubunda özellikle zayıf bir noktayı güçlendirmek isteyenler için faydalı olabilir (Gentil et al., 2015). Bunun yanı sıra, egzersizlerin yavaşlama hızını kontrol etmek, kaslarda daha fazla gerilim oluşturarak hipertrofiyi destekleyebilir (Schoenfeld et al., 2018). Tüm bu teknikler, antrenman programının amaçlarına ve kişisel hedeflere bağlı olarak kullanılabilir.

8. Beslenme ve Kas Hipertrofisi

a. Protein Alımı ve Kalitesi

Protein alımı, kas hipertrofisi için önemli bir faktördür. Protein, kaslardaki amino asitleri sağlayarak kas dokusunun onarımı ve büyümesi için gerekli olan yapı bloklarını sağlar (Phillips, 2004). Ayrıca, yeterli protein alımı, egzersiz sonrası kas protein sentezini artırarak kas hipertrofisi sürecine katkıda bulunur (Stark et al., 2012).

Protein kalitesi de önemli bir faktördür. Proteinlerin sindirimi, emilimi ve kaslardaki amino asitlerin kullanımı, protein kaynakları arasında farklılık gösterir. Özellikle hayvansal protein kaynakları, kaslardaki amino asitlerin daha iyi kullanımını sağlar ve kas hipertrofisini desteklemeye yardımcı olur (van Vliet et al., 2015).

Bununla birlikte, protein alımı için tek bir reçete yoktur ve kişisel faktörler (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, antrenman seviyesi vb.) protein ihtiyacını belirlemede önemlidir. Genel olarak, kas hipertrofisi için önerilen günlük protein alımı, kilogram başına 1,6-2,2 gram aralığındadır (Jäger et al., 2017).

Protein kaynakları arasında whey proteini, kas hipertrofisi için özellikle faydalıdır. Whey proteini, hızlı emilimi ve yüksek biyolojik değeri nedeniyle kasların amino asitlerini hızla almasını sağlar (Tang et al., 2009). Ayrıca, whey proteini, diğer protein kaynaklarına göre yüksek oranda BCAA (Branched-Chain Amino Acids) içerir. BCAA'lar, özellikle leucine, kas protein sentezini artırarak kas hipertrofisine katkıda bulunurlar (Churchward-Venne et al., 2012). Bununla birlikte, diğer protein kaynakları, özellikle hayvansal proteinler, yüksek kaliteli amino asit profilleri nedeniyle kas hipertrofisi için etkili olabilir (van Vliet et al., 2015).

b. Karbonhidrat ve Yağların Rolü

Karbonhidratlar ve yağlar, kas hipertrofisi sürecinde önemli roller oynar. Bu iki makro besin, enerji sağlama ve antrenman performansını destekleme açısından kritiktir. Kas gelişimi için gerekli olan enerji ve besin maddelerinin sağlanmasına yardımcı olurlar (Cooper et al., 2008). Kas gelişimini optimize etmek için, uygun miktarda ve kalitede karbonhidrat ve yağ tüketimi önemlidir.

Karbonhidratlar, vücutta enerji üretmek için kullanılan ana yakıt kaynağıdır ve kas dokusundaki glikojen depolarının doldurulmasında önemli bir rol oynarlar (Burke et al., 2011). Kas glikojen depoları, özellikle yüksek yoğunluklu antrenmanlar ve dayanıklılık sporları için gereklidir (Haff & Triplett, 2015). Yeterli karbonhidrat alımı, enerji seviyelerini korumaya ve antrenman sırasında daha fazla performans göstermeye yardımcı olabilir (Cermak & van Loon, 2013). Buna ek olarak, karbonhidratlar, protein sentezini artırarak ve protein yıkımını azaltarak kas hipertrofisi sürecine katkıda bulunabilir (Ivy, 1991).

Yağlar ise, uzun süreli enerji sağlama ve vücudun hormonal dengesini sağlama gibi kritik işlevlere sahiptir (Simopoulos, 2003). Omega-3 ve omega-6 gibi esansiyel yağ asitleri, kas gelişimini ve iyileşmeyi desteklemekte önemli bir rol oynar (Smith et al., 2015). Özellikle omega-3 yağ asitleri, kas protein sentezini artırabilir ve inflamasyonu azaltarak kas hasarından koruyabilir (Rodacki et al., 2012). Ayrıca, yağlar, yağda çözünen vitaminlerin emilimine yardımcı olur ve bu vitaminler, kas hipertrofisi sürecinde önemli işlevler görür (Traber & Stevens, 2011).

Kas gelişimini desteklemek için hem karbonhidratlar hem de yağlar dikkate alınarak dengeli bir beslenme planı benimsemek önemlidir. Antrenman yoğunluğu ve hedeflere bağlı olarak, bireysel makro besin ihtiyaçları değişiklik gösterebilir.

c. Takviyeler ve Kas Gelişimi

Takviyeler, kas hipertrofisi sürecinde beslenme stratejilerini destekleyebilir. Doğru takviyelerin kullanılması, antrenman performansını artırabilir, enerji sağlayabilir ve kas gelişimini teşvik edebilir (Kerksick et al., 2018). İşte kas hipertrofisine katkıda bulunan bazı popüler takviyeler:

Kreatin: Kreatin, kas hücrelerinde enerji üretimi için kullanılan bir bileşendir ve kas gücü ve performansını artırmada etkilidir (Kreider, 2003). Kreatin takviyeleri, kas hücrelerinde

kreatin depolarını artırarak, antrenman süresince daha fazla enerji sağlar ve sonuç olarak kas hipertrofisi sürecini destekler.

Branched-Chain Amino Acids (BCAA): BCAA'lar, leucine, isoleucine ve valine içeren üç temel amino asittir. BCAA takviyeleri, kas protein sentezini uyararak ve antrenman sonrası kas yorgunluğunu azaltarak kas gelişimini destekler (Negro et al., 2008).

Protein Tozu: Protein tozu, özellikle whey protein ve kazein protein, hızlı ve uygun bir protein kaynağı sağlar. Protein tozları, kasların iyileşmesi ve büyümesi için gerekli olan amino asitleri sağlayarak kas hipertrofisi sürecini destekler (Cribb & Hayes, 2006).

Beta-Alanin: Beta-alanin, kaslarda karnozin üretimini artırarak, asidik ortamlarda kas performansını iyileştirir. Bu, antrenman süresi ve yoğunluğunu artırarak, kas hipertrofisi sürecine katkıda bulunur (Hobson et al., 2012).

Balık Yağı: Omega-3 yağ asitleri açısından zengin olan balık yağı, kas protein sentezini artırarak ve iltihaplanmayı azaltarak kas gelişimini destekler (Smith et al., 2011).

Bu ve diğer takviyeler, kas hipertrofisi sürecini desteklemek için kullanılabilir. Takviyelerin kullanımı, bireysel ihtiyaçlara, hedeflere ve yaşam tarzına bağlı olarak değişebilir. Herhangi bir takviye kullanmaya başlamadan önce, bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir.

9. Kas Hipertrofisi ve Yaşlanma

a. Yaşlanma Sürecinde Kas Kaybı

Yaşlanma süreciyle birlikte, insan vücudundaki kas dokusu azalmaya başlar. Bu durum, sarkopeni olarak bilinir ve yaşlanan bireylerde kas kütlelerinde, gücünde ve fonksiyonlarında belirgin bir azalma ile sonuçlanır (Cruz-Jentoft et al., 2019). Sarkopeni, hareket kabiliyetinde azalma, denge ve koordinasyon sorunları ve yaşlı bireylerin yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir (Janssen et al., 2004). Sarkopeninin temel nedenleri arasında hormon düzeylerindeki değişiklikler, fiziksel aktivite azalması, protein sentezindeki azalma ve kas hücrelerinin enerji üretimindeki bozulmalar yer almaktadır (Rosenberg, 1997). Sarkopeni, yaşlı yetişkinlerin düşme riskini artırarak, kırık ve yaralanmaların önemli bir nedeni haline gelebilir (Rubenstein, 2006).

b. Kas Hipertrofisi için Yaşlılar İçin Antrenman Önerileri

Yaşlılar için kas hipertrofisi hedefleyen antrenman programları, yaşlanma sürecinin getirdiği kas kaybını önlemeye, kas gücü, kütlesi ve fonksiyonlarını korumaya yardımcı olabilir. Bu tür programlar, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini ve bağımsızlığını artırarak, yaşam sürelerini uzatabilir (Latham et al., 2004). İşte yaşlılar için kas hipertrofisi antrenmanlarına dair bazı öneriler:

1. **Direnç Egzersizleri:** Yaşlılar için düzenli direnç egzersizleri, kas kütlesi ve gücünü korumak ve artırmak için etkili bir yöntemdir (Rutherford & Jones, 1986). Direnç egzersizleri, vücut ağırlığı, serbest ağırlıklar veya direnç bantları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Haftada 2-3 kez, her bir kas grubunu çalıştıran egzersizleri içeren bir program, yaşlı bireyler için uygun olabilir.
2. **İlerleyici Yük Artışı:** Kas hipertrofisi sağlamak için, antrenman programında ilerleyici yük artışı önemlidir (Cadore et al., 2013). Yük artışı, ağırlığın artırılması, tekrar sayısının veya set sayısının artırılması yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım, yaşlıların kaslarını sürekli uyararak kas hipertrofisini teşvik eder.

3. Fonksiyonel Egzersizler: Yaşlılar için fonksiyonel egzersizler, günlük yaşam aktivitelerini desteklemeye yönelik kas gücü ve dayanıklılığını geliştirir (Nelson et al., 2007). Bu tür egzersizler, denge, esneklik ve koordinasyonu hedef yaşlıların yaşam kalitesini ve bağımsızlığını artırır.
4. Düşük İmpakt Kardiyo: Yaşlılar için düşük impakt kardiyo egzersizleri, kas dayanıklılığını ve enerji üretimini artırarak kas hipertrofisini destekler (Belardinelli et al., 1999). Yüzme, bisiklet ve yürüyüş gibi düşük impakt kardiyo aktiviteleri tercih edilebilir. Haftada 2-3 kez düşük impakt kardiyo egzersizleri yapmak yaşlılar için uygun olabilir.
5. Esneklik ve Germe: Yaşlılar için esneklik ve germe egzersizleri, kasların ve eklemlerin hareket açıklığını koruyarak sakatlanma riskini azaltır ve kas hipertrofisi sürecine katkıda bulunur (Page, 2012). Haftada 2-3 kez, 10-15 dakikalık esneklik ve germe egzersizleri yaşlılar için idealdir.
6. Yeterli Beslenme ve Hidrasyon: Yaşlılar için dengeli ve yeterli beslenme, kas hipertrofisini desteklemek için önemlidir. Protein, karbonhidrat ve yağ tüketimine dikkat edilmeli; ayrıca yaşlıların susuz kalmamaları için yeterli su tüketimi sağlanmalıdır (Campbell & Leidy, 2007).
7. Uyku ve Dinlenme: Yaşlılar için uyku ve dinlenme, kasların iyileşmesi ve büyümesi için önemlidir. Yeterli uyku süresi ve kalitesi, yaşlıların antrenman sonrası iyileşme sürecinde önemli bir rol oynar (Dattilo et al., 2011).

10. Kas Hipertrofisinin Psikolojik ve Sosyal Etkileri

1. Kas hipertrofisi, bireylerin fiziksel sağlığını iyileştirmenin yanı sıra, psikolojik ve sosyal açıdan da olumlu etkiler yaratabilir (Häkkinen et al., 2001). İşte bu etkilerden bazıları:
2. Özgüven: Kas kütlesi ve gücün artması, bireylerin özgüvenini artırabilir. Fiziksel görünümdeki olumlu değişiklikler, öz algıyı ve vücut imajını iyileştirir (Cash, 2004).
3. Stres ve anksiyete: Düzenli egzersiz ve kas gelişimi, stres ve anksiyete düzeylerini azaltmaya yardımcı olabilir. Egzersiz sırasında salgılanan endorfin hormonu, ruh hali ve enerji düzeylerini iyileştirir (Salmon, 2001).
4. Sosyal bağlantılar: Kas hipertrofisi hedefleri olan bireyler, spor salonlarında veya egzersiz gruplarında benzer hedeflere sahip olanlarla bağlantı kurarak sosyal çevrelerini genişletebilirler (Bauman, 2004).

11. Kas Hipertrofisi ile İlgili Mitler ve Yanılgılar

Kas hipertrofisi hakkında pek çok yanlış anlama ve mit bulunmaktadır. İşte bu mitlerden bazıları:

1. Hızlı kas büyümesi için yüksek ağırlıklar kullanılmalıdır: Kas hipertrofisi, yüksek ağırlıklar kullanarak düşük tekrar sayısı ile antrenman yaparak sağlanabileceği gibi, düşük ağırlıklar ve yüksek tekrar sayısı ile yapılan antrenmanlarla da elde edilebilir (Schoenfeld, 2010).
2. Egzersiz yapılmadığında protein takviyeleri zararlıdır: Protein takviyeleri, egzersiz yapılmadığında bile vücut için önemli bir protein kaynağı sağlar ve genellikle zararsızdır. Ancak, protein alımı ihtiyaçlarla dengeli olmalıdır (Phillips & Van Loon, 2011).

3. Kadınlar, erkekler kadar büyük kaslara sahip olamaz: Genetik ve hormonal farklılıklar nedeniyle, kadınlar genellikle erkekler kadar büyük kaslara sahip olamayabilirler. Ancak, düzenli direnç egzersizi ile kadınlar da önemli kas gelişimi sağlayabilirler (O'hagan et al., 1995).

Sonuç: Optimal Kas Hipertrofisi İçin Öneriler ve İpuçları

Optimal kas hipertrofisi için aşağıdaki öneri ve ipuçlarına dikkat edilmelidir:

1. Direnç egzersizi: Haftada en az 2-3 kez direnç eğitimi yaparak kas gelişimini teşvik edin (Rhea et al., 2003).
2. İlerlemeyi izleyin: Antrenman programınızın etkinliğini değerlendirmek için ilerlemeyi düzenli olarak izleyin ve gerekirse değişiklikler yapın (Kraemer & Ratamess, 2004).
3. Beslenmeye dikkat edin: Yeterli protein, karbonhidrat ve yağ alımını sağlayarak kas gelişimi için gerekli enerji ve besin maddelerini sağlayın (Kerksick et al., 2018).
4. Uyku ve dinlenme: Yeterli uyku ve dinlenme sağlayarak kasların iyileşmesine ve büyümesine yardımcı olun (Dattilo et al., 2011).
5. Takviyeleri akıllıca kullanın: Gerektiğinde uygun takviyeleri kullanarak antrenman performansını ve kas gelişimini destekleyin (Harty et al., 2019).
6. Sabırlı olun: Kas hipertrofisi zaman alır; hızlı sonuçlar beklemeyin ve süreç boyunca sabırlı olun (Damas et al., 2015).
7. Bireysel ihtiyaçları göz önünde bulundurun: Her bireyin kas gelişimi için farklı ihtiyaçları ve hedefleri vardır. Antrenman ve beslenme stratejilerini kişisel hedeflere ve yaşam tarzına göre uyarlayın (Medicine, 2009).

Bu öneri ve ipuçları, optimal kas hipertrofisi elde etmenize yardımcı olabilir ve sürekli bir gelişim ve başarı için sağlam bir temel sağlar.

KAYNAKLAR

Adams, G. R. (2010). Insulin-like growth factor I signaling in skeletal muscle and the potential for cytokine interactions. *Med Sci Sports Exerc*, 42(1), 50-57. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b07d12>

Barton-Davis, E. R., Shoturma, D. I., Musaro, A., Rosenthal, N., & Sweeney, H. L. (1998). Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proceedings of the national academy of sciences*, 95(26), 15603-15607.

Barton-Davis, E. R., Shoturma, D. I., Musaro, A., Rosenthal, N., & Sweeney, H. L. (1998). Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(26), 15603-15607. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15603>

Basualto-Alarcón, C., Varela, D., Duran, J., Maass, R., & Estrada, M. (2014). Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment. *Frontiers in endocrinology*, 5, 217.

Bauman, A. E. (2004). Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000–2003. *Journal of science and medicine in sport*, 7(1), 6-19.

Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcaro, A. (1999). Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 99(9), 1173-1182.

Bieuzen, F., Bleakley, C. M., & Costello, J. T. (2013). Contrast water therapy and exercise induced muscle damage: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(4), e62356.

Bird, S. P., Tarpenning, K. M., & Marino, F. E. (2005). Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports medicine*, 35, 841-851.

Blazevich, A. J., Cannavan, D., Coleman, D. R., & Horne, S. (2007). Influence of concentric and eccentric resistance training on architectural adaptation in human quadriceps muscles. *Journal of applied physiology*.

Bodine, S. C. (2006). mTOR signaling and the molecular adaptation to resistance exercise. *Medicine & science in sports & exercise*, 38(11), 1950-1957.

Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., & Glass, D. J. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature cell biology*, 3(11), 1014-1019.

Bouchard, C. (1997). Genetic determinants of regional fat distribution. *Human reproduction*, 12(suppl_1), 1-5.

Burke, L. M., Hawley, J. A., Wong, S. H., & Jeukendrup, A. E. (2011). Carbohydrates for training and competition. *Journal of sports sciences*, 29(sup1), S17-S27.

Burkholder, T. J. (2007). Mechanotransduction in skeletal muscle. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 12(1), 174-191.

Cadore, E. L., Rodríguez-Mañas, L., Sinclair, A., & Izquierdo, M. (2013). Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation research*, 16(2), 105-114.

Campbell, W. W., & Leidy, H. J. (2007). Dietary protein and resistance training effects on muscle and body composition in older persons. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(6), 696S-703S.

Cash, T. F. (2004). Body image: Past, present, and future. In (Vol. 1, pp. 1-5): Elsevier.

Cermak, N. M., & van Loon, L. J. (2013). The use of carbohydrates during exercise as an ergogenic aid. *Sports medicine*, 43, 1139-1155.

Churchward-Venne, T. A., Burd, N. A., Mitchell, C. J., West, D. W., Philp, A., Marcotte, G. R., Baker, S. K., Baar, K., & Phillips, S. M. (2012). Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *The Journal of physiology*, 590(11), 2751-2765.

Cooper, C. E., Beneke, R., Tipton, K. D., & Ferrando, A. A. (2008). Improving muscle mass: response of muscle metabolism to exercise, nutrition and anabolic agents. *Essays in biochemistry*, 44, 85-98.

Coyle, E. F. (1991). Timing and method of increased carbohydrate intake to cope with heavy training, competition and recovery. *Journal of sports sciences*, 9(S1), 29-52.

Cribb, P. J., & Hayes, A. (2006). Effects of supplement-timing and resistance exercise on skeletal muscle hypertrophy. *Medicine & science in sports & exercise*, 38(11), 1918-1925.

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.

Damas, F., Libardi, C. A., & Ugrinowitsch, C. (2018). The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training: the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *European journal of applied physiology*, 118(3), 485-500.

Damas, F., Phillips, S., Vechin, F. C., & Ugrinowitsch, C. (2015). A review of resistance training-induced changes in skeletal muscle protein synthesis and their contribution to hypertrophy. *Sports medicine*, 45, 801-807.

Damas, F., Phillips, S. M., Libardi, C. A., Vechin, F. C., Lixandrão, M. E., Jannig, P. R., Costa, L. A., Bacurau, A. V., Snijders, T., & Parise, G. (2016). Resistance training-induced changes in integrated myofibrillar protein synthesis are related to hypertrophy only after attenuation of muscle damage. *The Journal of physiology*, 594(18), 5209-5222.

Dattilo, M., Antunes, H. K. M., Medeiros, A., Neto, M. M., Souza, H. S. d., Tufik, S., & De Mello, M. (2011). Sleep and muscle recovery: endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Medical hypotheses*, 77(2), 220-222.

DeFreitas, J. M., Beck, T. W., Stock, M. S., Dillon, M. A., & Kasishke, P. R. (2011). An examination of the time course of training-induced skeletal muscle hypertrophy. *European journal of applied physiology*, 111, 2785-2790.

Dupuy, O., Douzi, W., Theurot, D., Bosquet, L., & Dugué, B. (2018). An evidence-based approach for choosing post-exercise recovery techniques to reduce markers of muscle damage, soreness, fatigue, and inflammation: a systematic review with meta-analysis. *Frontiers in physiology*, 403.

Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism*, 17(2), 162-184.

Fittipaldi, S., Dimauro, I., Mercatelli, N., & Caporossi, D. (2014). Role of exercise-induced reactive oxygen species in the modulation of heat shock protein response. *Free radical research*, 48(1), 52-70.

Fleck, S., & Kraemer, W. (2004). Designing resistance training programs. Human Kinetics Champaign [Google Scholar].

Fleck, S. J., & Kraemer, W. (2014). *Designing resistance training programs*, 4E. Human Kinetics.

Fonseca, R. M., Roschel, H., Tricoli, V., de Souza, E. O., Wilson, J. M., Laurentino, G. C., Aihara, A. Y., de Souza Leão, A. R., & Ugrinowitsch, C. (2014). Changes in exercises are more effective than in loading schemes to improve muscle strength. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 28(11), 3085-3092.

Franchi, M. V., Atherton, P. J., Reeves, N. D., Flück, M., Williams, J., Mitchell, W. K., Selby, A., Beltran Valls, R., & Narici, M. V. (2014). Architectural, functional and molecular responses to concentric and eccentric loading in human skeletal muscle. *Acta Physiologica*, 210(3), 642-654.

Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*, 96, 183-195.

Fry, C. S., Noehren, B., Mula, J., Ubele, M. F., Westgate, P. M., Kern, P. A., & Peterson, C. A. (2014). Fibre type-specific satellite cell response to aerobic training in sedentary adults. *The Journal of physiology*, 592(12), 2625-2635.

Fullagar, H. H., Skorski, S., Duffield, R., Hammes, D., Coutts, A. J., & Meyer, T. (2015). Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. *Sports medicine*, 45(2), 161-186.

Gentil, P., Fisher, J., & Steele, J. (2017). A review of the acute effects and long-term adaptations of single-and multi-joint exercises during resistance training. *Sports medicine*, 47, 843-855.

Gentil, P., Soares, S., & Bottaro, M. (2015). Single vs. multi-joint resistance exercises: effects on muscle strength and hypertrophy. *Asian journal of sports medicine*, 6(2).

Godfrey, R. J., Madgwick, Z., & Whyte, G. P. (2003). The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports medicine*, 33, 599-613.

Goldberg, A. L., Etlinger, J. D., Goldspink, D. F., & Jablecki, C. (1975). Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Medicine and science in sports*, 7(3), 185-198.

Gonzalez, A. M., Hoffman, J. R., Townsend, J. R., Jajtner, A. R., Boone, C. H., Beyer, K. S., Baker, K. M., Wells, A. J., Mangine, G. T., & Robinson IV, E. H. (2015). Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following high volume and high intensity resistance exercise protocols in trained men. *Physiological reports*, 3(7), e12466.

Goto, K., Nagasawa, M., Yanagisawa, O., Kizuka, T., Ishii, N., & Takamatsu, K. (2004). Muscular adaptations to combinations of high-and low-intensity resistance exercises. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 18(4), 730-737.

Grgic, J., Schoenfeld, B. J., Skrepnik, M., Davies, T. B., & Mikulic, P. (2018). Effects of rest interval duration in resistance training on measures of muscular strength: a systematic review. *Sports medicine*, 48, 137-151.

Gundermann, D. M., Walker, D. K., Reidy, P. T., Borack, M. S., Dickinson, J. M., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2014). Activation of mTORC1 signaling and protein synthesis in

human muscle following blood flow restriction exercise is inhibited by rapamycin. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 306(10), E1198-E1204.

Haff, G. G., & Triplett, N. T. (2015). Essentials of strength training and conditioning 4th edition. Human kinetics.

Häkkinen, K., Pakarinen, A., Kraemer, W. J., Häkkinen, A., Valkeinen, H., & Alen, M. (2001). Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *Journal of applied physiology*, 91(2), 569-580.

Hameed, M., Orrell, R., Cobbold, M., Goldspink, G., & Harridge, S. (2003). Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *The Journal of physiology*, 547(1), 247-254.

Harty, P. S., Cottet, M. L., Malloy, J. K., & Kerksick, C. M. (2019). Nutritional and supplementation strategies to prevent and attenuate exercise-induced muscle damage: A brief review. *Sports medicine-open*, 5, 1-17.

Hill, E., Zack, E., Battaglini, C., Viru, M., Viru, A., & Hackney, A. (2008). Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *Journal of endocrinological investigation*, 31, 587-591.

Hill, M., & Goldspink, G. (2003). Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *The Journal of physiology*, 549(2), 409-418.

Hobson, R. M., Saunders, B., Ball, G., Harris, R., & Sale, C. (2012). Effects of β -alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. *Amino acids*, 43, 25-37.

Hody, S., Croisier, J.-L., Bury, T., Rogister, B., & Leprince, P. (2019). Eccentric muscle contractions: risks and benefits. *Frontiers in physiology*, 536.

Hyldahl, R. D., Chen, T. C., & Nosaka, K. (2017). Mechanisms and mediators of the skeletal muscle repeated bout effect. *Exercise and sport sciences reviews*, 45(1), 24-33.

Issurin, V. B. (2010). New horizons for the methodology and physiology of training periodization. *Sports medicine*, 40, 189-206.

Ivy, J. (2004). *Nutrient timing: The future of sports nutrition*. Basic Health Publications, Inc.

Ivy, J. L. (1991). Muscle glycogen synthesis before and after exercise. *Sports medicine*, 11, 6-19.

Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., Purpura, M., Ziegenfuss, T. N., Ferrando, A. A., & Arent, S. M. (2017). International society of sports nutrition position stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1), 20.

Janssen, I., Shepard, D. S., Katzmarzyk, P. T., & Roubenoff, R. (2004). The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(1), 80-85.

Jeukendrup, A. (2014). A step towards personalized sports nutrition: carbohydrate intake during exercise. *Sports medicine*, 44(Suppl 1), 25-33.

Kerksick, C. M., Wilborn, C. D., Roberts, M. D., Smith-Ryan, A., Kleiner, S. M., Jäger, R., Collins, R., Cooke, M., Davis, J. N., & Galvan, E. (2018). ISSN exercise & sports nutrition

review update: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 38.

Kraemer, W. J., Adams, K., Cafarelli, E., Dudley, G. A., Dooly, C., Feigenbaum, M. S., Fleck, S. J., Franklin, B., Fry, A. C., & Hoffman, J. R. (2002). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 34(2), 364-380.

Kraemer, W. J., Marchitelli, L., Gordon, S. E., Harman, E., Dziados, J. E., Mello, R., Frykman, P., McCurry, D., & Fleck, S. J. (1990). Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *Journal of applied physiology*, 69(4), 1442-1450.

Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2004). Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine & science in sports & exercise*, 36(4), 674-688.

Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports medicine*, 35, 339-361.

Kreider, R. B. (2003). Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Molecular and cellular biochemistry*, 244, 89-94.

Kumar, V., Selby, A., Rankin, D., Patel, R., Atherton, P., Hildebrandt, W., Williams, J., Smith, K., Seynnes, O., & Hiscock, N. (2009). Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *The Journal of physiology*, 587(1), 211-217.

Latham, N. K., Bennett, D. A., Stretton, C. M., & Anderson, C. S. (2004). Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(1), M48-M61.

Lexell, J., Taylor, C. C., & Sjöström, M. (1988). What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*, 84(2-3), 275-294.

Loenneke, J. P., Buckner, S. L., Dankel, S. J., & Abe, T. (2019). Exercise-induced changes in muscle size do not contribute to exercise-induced changes in muscle strength. *Sports medicine*, 49, 987-991.

Mangine, G. T., Hoffman, J. R., Gonzalez, A. M., Townsend, J. R., Wells, A. J., Jajtner, A. R., Beyer, K. S., Boone, C. H., Miramonti, A. A., & Wang, R. (2015). The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men. *Physiological reports*, 3(8), e12472.

McCarthy, J. J., Mula, J., Miyazaki, M., Erfani, R., Garrison, K., Farooqui, A. B., Srikuea, R., Lawson, B. A., Grimes, B., & Keller, C. (2011). Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. *Development*, 138(17), 3657-3666.

McGlory, C., & Phillips, S. M. (2015). Exercise and the regulation of skeletal muscle hypertrophy. *Progress in molecular biology and translational science*, 135, 153-173.

Medicine, A. C. o. S. (2009). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(3), 687-708.

Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Mitohormesis in exercise training. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 123-130.

Mickleborough, T. D. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 23(1), 83-96.

Mitchell, C. J., Churchward-Venne, T. A., West, D. W., Burd, N. A., Breen, L., Baker, S. K., & Phillips, S. M. (2012). Resistance exercise load does not determine training-mediated hypertrophic gains in young men. *Journal of applied physiology*, 113(1), 71-77.

Morton, R. W., Murphy, K. T., McKellar, S. R., Schoenfeld, B. J., Henselmans, M., Helms, E., Aragon, A. A., Devries, M. C., Banfield, L., & Krieger, J. W. (2018). A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *British journal of sports medicine*, 52(6), 376-384.

Morton, S. K., Whitehead, J. R., Brinkert, R. H., & Caine, D. J. (2011). Resistance training vs. static stretching: effects on flexibility and strength. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 25(12), 3391-3398.

Negro, M., Giardina, S., Marzani, B., & Marzatico, F. (2008). Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 48(3), 347.

Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A., & Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.

O'hagan, F., Sale, D., MacDougall, J., & Garner, S. (1995). Response to resistance training in young women and men. *International journal of sports medicine*, 16(05), 314-321.

Ogasawara, R., Kobayashi, K., Tsutaki, A., Lee, K., Abe, T., Fujita, S., Nakazato, K., & Ishii, N. (2013). mTOR signaling response to resistance exercise is altered by chronic resistance training and detraining in skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 114(7), 934-940.

Page, P. (2012). Current concepts in muscle stretching for exercise and rehabilitation. *International journal of sports physical therapy*, 7(1), 109.

Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of applied physiology*, 122(3), 559-570.

Peterson, M. D., Rhea, M. R., Sen, A., & Gordon, P. M. (2010). Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing research reviews*, 9(3), 226-237.

Petrella, J. K., Kim, J.-s., Cross, J. M., Kosek, D. J., & Bamman, M. M. (2006). Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance-trained young and older men and women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 291(5), E937-E946.

Pette, D., & Staron, R. S. (2000). Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microscopy research and technique*, 50(6), 500-509.

Philippou, A., Papageorgiou, E., Bogdanis, G., Halapas, A., Sourla, A., Maridaki, M., Pissimissis, N., & Koutsilieris, M. (2009). Expression of IGF-1 isoforms after exercise-induced muscle damage in humans: characterization of the MGF E peptide actions in vitro. *In vivo*, 23(4), 567-575.

Phillips, S. M. (2004). Protein requirements and supplementation in strength sports. *Nutrition*, 20(7-8), 689-695.

- Phillips, S. M., Tipton, K. D., Aarsland, A., Wolf, S. E., & Wolfe, R. R. (1997). Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(1), E99-E107.
- Phillips, S. M., & Van Loon, L. J. (2011). Dietary protein for athletes: from requirements to optimum adaptation. *Journal of sports sciences*, 29(sup1), S29-S38.
- Powers, S. K., Ji, L. L., Kavazis, A. N., & Jackson, M. J. (2011). Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle. *Comprehensive physiology*, 1(2), 941-969.
- Puthucherry, Z., Skipworth, J. R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H. E. (2011). The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports medicine*, 41, 433-448.
- Radaelli, R., Fleck, S. J., Leite, T., Leite, R. D., Pinto, R. S., Fernandes, L., & Simão, R. (2015). Dose-response of 1, 3, and 5 sets of resistance exercise on strength, local muscular endurance, and hypertrophy. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 29(5), 1349-1358.
- Rankinen, T., Fuku, N., Wolfarth, B., Wang, G., Sarzynski, M. A., Alexeev, D. G., Ahmetov, I. I., Boulay, M. R., Cieszczyk, P., & Eynon, N. (2016). No evidence of a common DNA variant profile specific to world class endurance athletes. *PloS one*, 11(1), e0147330.
- Ratamess, N., Alvar, B., & Evetoch, T. Housh, TJ, Kibler, WB, Kraemer, WJ, & Triplett, NT (2009). Progression model in resistance training for healthy adults. *Position stand. Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(3), 687-708.
- Rhea, M. R., & Alderman, B. L. (2004). A meta-analysis of periodized versus nonperiodized strength and power training programs. *Research quarterly for exercise and sport*, 75(4), 413-422.
- Rhea, M. R., Alvar, B. A., Burkett, L. N., & Ball, S. D. (2003). A meta-analysis to determine the dose response for strength development. *Medicine & science in sports & exercise*, 35(3), 456-464.
- Rodacki, C. L., Rodacki, A. L., Pereira, G., Naliwaiko, K., Coelho, I., Pequito, D., & Fernandes, L. C. (2012). Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*, 95(2), 428-436.
- Rosenberg, I. H. (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*, 127(5), 990S-991S.
- Rubenstein, L. Z. (2006). Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and ageing*, 35(suppl_2), ii37-ii41.
- Rutherford, O., & Jones, D. (1986). The role of learning and coordination in strength training. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 55, 100-105.
- Salmon, P. (2001). Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clinical psychology review*, 21(1), 33-61.
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiological reviews*, 91(4), 1447-1531.
- Schoenfeld, B. J. (2010). The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 24(10), 2857-2872.
- Schoenfeld, B. J. (2013). Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports medicine*, 43, 179-194.

Schoenfeld, B. J., & Aragon, A. A. (2018). How much protein can the body use in a single meal for muscle-building? Implications for daily protein distribution. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 10.

Schoenfeld, B. J., Ogborn, D., & Krieger, J. W. (2017). Dose-response relationship between weekly resistance training volume and increases in muscle mass: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sports sciences*, 35(11), 1073-1082.

Schoenfeld, B. J., Ratamess, N. A., Peterson, M. D., Contreras, B., & Tiriyaki-Sonmez, G. (2015). Influence of resistance training frequency on muscular adaptations in well-trained men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 29(7), 1821-1829.

Schoenfeld, B. J., Vigotsky, A., Contreras, B., Golden, S., Alto, A., Larson, R., Winkelman, N., & Paoli, A. (2018). Differential effects of attentional focus strategies during long-term resistance training. *European journal of sport science*, 18(5), 705-712.

Scott, B. R., Slattery, K. M., Sculley, D. V., Hodson, J. A., & Dascombe, B. J. (2015). Physical performance during high-intensity resistance exercise in normoxic and hypoxic conditions. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 29(3), 807-815.

Scott, C. B., Leighton, B. H., Ahearn, K. J., & McManus, J. J. (2011). Aerobic, anaerobic, and excess postexercise oxygen consumption energy expenditure of muscular endurance and strength: 1-set of bench press to muscular fatigue. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 25(4), 903-908.

Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4), 601.

Simopoulos, A. (2003). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Alternative Medicine Review*, 8(1), 83-84.

Sinha-Hikim, I., Artaza, J., Woodhouse, L., Gonzalez-Cadavid, N., Singh, A. B., Lee, M. I., Storer, T. W., Casaburi, R., Shen, R., & Bhasin, S. (2002). Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.

Smith, G. I., Atherton, P., Reeds, D. N., Mohammed, B. S., Rankin, D., Rennie, M. J., & Mittendorfer, B. (2011). Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clinical science*, 121(6), 267-278.

Smith, G. I., Julliand, S., Reeds, D. N., Sinacore, D. R., Klein, S., & Mittendorfer, B. (2015). Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *The American journal of clinical nutrition*, 102(1), 115-122.

Spangenburg, E. E., Le Roith, D., Ward, C. W., & Bodine, S. C. (2008). A functional insulin-like growth factor receptor is not necessary for load-induced skeletal muscle hypertrophy. *The Journal of physiology*, 586(1), 283-291.

Spiering, B. A., Kraemer, W. J., Anderson, J. M., Armstrong, L. E., Nindl, B. C., Volek, J. S., & Maresh, C. M. (2008). Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. *Sports medicine*, 38, 527-540.

Stark, M., Lukaszuk, J., Prawitz, A., & Salacinski, A. (2012). Protein timing and its effects on muscular hypertrophy and strength in individuals engaged in weight-training. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 1-8.

Stone, M. H., Stone, M., & Sands, W. A. (2007). *Principles and practice of resistance training*. Human Kinetics.

Takarada, Y., Tsuruta, T., & Ishii, N. (2004). Cooperative effects of exercise and occlusive stimuli on muscular function in low-intensity resistance exercise with moderate vascular occlusion. *The Japanese journal of physiology*, 54(6), 585-592.

Tang, J. E., Moore, D. R., Kujbida, G. W., Tarnopolsky, M. A., & Phillips, S. M. (2009). Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *Journal of applied physiology*.

Tidball, J. G. (2011). Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Comprehensive physiology*(4), 2029-2062.

Tidball, J. G. (2017). Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(3), 165-178.

Timmons, J. A., Knudsen, S., Rankinen, T., Koch, L. G., Sarzynski, M., Jensen, T., Keller, P., Scheele, C., Volvaard, N. B., & Nielsen, S. (2010). Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *Journal of applied physiology*, 108(6), 1487-1496.

Toigo, M., & Boutellier, U. (2006). New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscle adaptations. *European journal of applied physiology*, 97, 643-663.

Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 1000-1013.

Turner, A. (2011). The science and practice of periodization: a brief review. *Strength & Conditioning Journal*, 33(1), 34-46.

Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *Jama*, 284(7), 861-868.

van Vliet, S., Burd, N. A., & van Loon, L. J. (2015). The skeletal muscle anabolic response to plant-versus animal-based protein consumption. *The Journal of nutrition*, 145(9), 1981-1991.

Vealey, R. S. (2007). Mental skills training in sport.

Velloso, C. (2008). Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British journal of pharmacology*, 154(3), 557-568.

Vingren, J. L., Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., Anderson, J. M., Volek, J. S., & Maresh, C. M. (2010). Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports medicine*, 40, 1037-1053.

Volek, J. S., Volk, B. M., Gómez, A. L., Kunces, L. J., Kupchak, B. R., Freidenreich, D. J., Aristizabal, J. C., Saenz, C., Dunn-Lewis, C., & Ballard, K. D. (2013). Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass. *Journal of the American College of Nutrition*, 32(2), 122-135.

Wackerhage, H., & Rennie, M. J. (2006). How nutrition and exercise maintain the human musculoskeletal mass. *Journal of anatomy*, 208(4), 451-458.

Weinberg, R. S., & Gould, D. (2023). *Foundations of sport and exercise psychology*. Human kinetics.

Wernbom, M., Augustsson, J., & Thomeé, R. (2007). The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. *Sports medicine*, 37, 225-264.

West, D. W., Burd, N. A., Tang, J. E., Moore, D. R., Staples, A. W., Holwerda, A. M., Baker, S. K., & Phillips, S. M. (2010). Elevations in ostensibly anabolic hormones with resistance exercise enhance neither training-induced muscle hypertrophy nor strength of the elbow flexors. *Journal of applied physiology*, 108(1), 60-67.

Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Eastal, S., & North, K. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *The American Journal of human genetics*, 73(3), 627-631.

Zatsiorsky, V. M., Kraemer, W. J., & Fry, A. C. (2020). *Science and practice of strength training*. Human Kinetics.

Bakteriyosinlerin Antikanser Ajanları Olarak Kullanılabilme Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

**Sevim Feyza ERDOĞMUŞ¹
Ecem GÜLDAR²**

Giriş

Kanser, insanları fiziksel, psikolojik, ekonomik ve sosyal bakımdan etkileyen hastalıkların başında gelir (Ngoma, 2006). Kanser tedavisi için çeşitli tedavi yöntemleri bulunmakla birlikte; genelde cerrahi yaklaşım, radyoterapi ve kemoterapi en çok tercih edilen yöntemler arasında yer alır. Kanser tedavisindeki gelişmelere rağmen, dünyadaki her altı ölümden birinin sebebi kanserdir (Siegel & ark., 2017). Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması sonucu ortaya çıkan ve tüm vücuda yayılış gösterebilen bir hastalıktır. Çok sayıda kanser türü olmasına ve bunların pek çoğu için standart tedavi yöntemleri geliştirilmesine rağmen kanser aynı zamanda bireysel bir hastalıktır (Baykara, 2016; Fitzmaurice & ark., 2015; Pavlopoulou & ark., 2015; Pearce & ark., 2017). Normal şartlarda hücre ölümü ve hücre yenilenmesi arasında denge korunur ve yeni hücre üretimi belirli bir hücre tipinin sayısı sabit kalacak şekilde düzenlenir. Fakat kanser hücreleri çevresel ve genetik faktörler yüzünden, hücre döngüsü kontrol mekanizmasına cevap veremezler. Böylece, hücre sayısı hızla artarak tümör oluşumu meydana gelir. Kanser hücreleri, büyüme sinyallerini kendi kendine üretebilme, büyüme sinyalleri inhibitörlerine karşı duyarsızlık ve hücre ölümüne karşı direnç gösterme, teorik olarak sonsuz bölünebilme, sürekli anjiyogenez ve metastaz yapabilme yeteneklerine sahiptir. Kanser hücreleri kontrolsüzce büyüyerek vücudun her yerine yayılım gösterebilirler (Pearce & ark., 2017).

Mevcut kanser tedavilerinin yan etkileri, mevcut kemoterapötik ajanlara karşı direnç oluşumu ve kanser hücrelerinin gelişmeye devam etmesi gibi sınırlamaların olması nedeniyle alternatif tedaviler geliştirilmesi önemlidir. Kanser hücrelerine karşı daha yüksek seçiciliğe ve özgüllüğe sahip yeni moleküllerin keşfedilmesine büyük bir ihtiyaç vardır. Mikroorganizmalar, toksinler, immünotoksinerler, enzimler ve bakteriyosinler gibi antitümöral özelliklere sahip geniş bir protein ve peptit yelpazesine sahiptirler. Özellikle bakteriyosinler, benzersiz yapısal özelliklerinden dolayı güçlü biyolojik özelliklere sahiptir. Bakteriyosinler genellikle düşük moleküler ağırlığa (nadiren 10 kDa'nın üzerinde) sahiptir, post-translasyonel modifikasyona uğrarlar ve proteolitik enzimler tarafından, özellikle memeli gastrointestinal kanalının proteazları tarafından kolayca parçalanabilirler, bu da onları insan tüketimi için güvenli hale getirir. Bakteriyosinler, fazla miktarda lizil ve arginil kalıntısı içerdiklerinden genel olarak katyonik ve amfipatik moleküllerdir (Rodriguez & ark., 2000; Rodriguez & ark., 2003).

Bakteriyosinlerin işlevlerinin başlangıçta bakteri üremesini engellemekle sınırlı olduğu düşünülmeye rağmen günümüzde çeşitli kanser hücrelerinin üremeleri üzerinde inhibisyon etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır. (Baindara & ark., 2018; Chauhan Al-Madboly & ark.,

¹ Prof. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Farmasötik Mikrobiyoloji A.B.D.,

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

2020; Malaczewska & ark., 2021; Liu & ark., 2023). Bu incelemede, bakteriyosinlerin antikanser ajanı olarak kullanılabilme potansiyeli değerlendirilmiştir.

Kanser

Tümörlerin klonal çoğalmaya başlayan tek bir hücreden meydana gelmesi kanserin temel özelliklerinden birisidir. Bununla birlikte, klonal köken her zaman bir tümöre yol açan ilk progenitör hücre anlamına gelmez. Aksine kanserin ortaya çıkması habis hücrelerin bir dizi mutasyon süreçlerinden geçerek yavaş yavaş geliştiği çok adımlı bir süreçtir (Cooper & Hausman, 2007). Normal hücreler zamanla genetik mutasyon biriktirdiğinde, normal hücre proliferasyonunun işlevleri düzensiz hale gelir, böylece habis hücreler üretilir, bu durum daha proliferatif, invaziv ve metastatik hastalıklara sebep olur (Taherikalani & ark., 2021; Rossi & ark., 2021). Vücuttaki bazı dokular kanser gelişimine daha yatkındır. Akciğer, göğüs, prostat ve cilt bunlar arasında en yaygın olanlarıdır. Neredeyse tüm tümörler tek bir mutant hücre olarak başlasa da sonunda heterojen hale gelerek daha fazla çoğalır ve normalden daha fazla farklılaşırlar (Nassar & Blanpain, 2016).

Mide bağırsak kanseri kadın ve erkekler arasında en sık teşhis edilen kanser türlerinden birisidir. Bu kanser türü aynı zamanda kolorektal kanser, karaciğer kanseri, pankreatik kanser, mide kanseri ve dalak kanserini içerir (Dizdar & Kılıçkap 2019). Aynı zamanda diğer kanser türlerinden en yaygın olarak görülen göğüs, akciğer, prostat, kolon-rektum, cilt, mesane kanseri, Hodgkin olmayan lenfoma, böbrek, renal pelvis, rahim, lösemi, tiroid ve karaciğer kanseri yer alır (WHO, 2018). Günümüzde kanseri yok etmek için birçok tedavi çeşidi bulunur (Pearce & ark., 2017).

Geleneksel kanser tedavileri olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi; modern kanser tedavileri olarak hormon terapisi, antikor bazlı terapi ve immünoterapi gibi tedavi yöntemleri kullanılır (De Spiegeleer & 2015; Gupta & ark., 2016; Bray & ark., 2018). Günümüz geleneksel kanser tedavilerinin iyi yanları olduğu kadar birçok önemli yan etkileri ve dezavantajları da vardır. Bu dezavantajlardan biri geleneksel terapilerin özgüllüğünün eksikliğidir (Pearce & ark., 2017). Diğer dezavantajlardan birisi de kanser hücrelerinin çeşitli faktörler yüzünden sık sık kemoterapiye direnç göstermesidir (Raguz & Yagüe, 2008). Sadece bu dezavantajlarla da kalmayıp geleneksel kanser tedavilerinde birçok yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalarda tedavi boyunca yorgunluk, halsizlik, ishal ve kabızlık görülür (Pearce & ark., 2017). Kemoterapi ilk seçenek olmasına rağmen çoklu ilaç direnci, kanser tedavisinde kemoterapinin başarısına engel olur (Choudhury & ark., 2019). Tüm bunlar göz önüne alındığında insanlar için daha özgül, efektif ve daha az yan etkiye sahip kanser tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Goh & ark., 2022).

Kanserle ilişkili faktörler arasında beslenme, yaşam tarzı, genetik, onkojenik enfeksiyonlar ve özellikle bağırsaktaki mikrobiyomun değişkenliği yer alır. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar; bu nedenle, bağırsak mikrobiyomundaki herhangi bir değişiklik, kanserin ortaya çıkmasına ve gelişmesine neden olabilir. Bağırsak mikrobiyotasında önemli rol oynayan bir bakteri grubu, konakçılarına sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar olan probiyotiklerdir. Bağırsakta yeterli probiyotik olması potansiyel olarak kanser gelişimini ve ilerlemesini önleyebilir. Laktik asit bakterileri (LAB), insan bağırsağındaki en yaygın probiyotik grubudur (Ahmadi & ark., 2017; Drago, 2019).

LAB tarafından üretilen bakteriyosinler de dahil olmak üzere çok sayıda antimikrobiyal peptit (AMP) üretilir (Garbacz & ark., 2022). Bakteriyosinler, doğal olarak bakteri üremesini teşvik eden fermente gıdalarda bulunur. Birçok bakteriyosin biyokimyasal ve genetik olarak karakterize edilerek patojenik bakterilere ve bozulmaya karşı gıda biyokoruyucuları olarak test

edilmiştir (Burgos & ark., 2014). LAB tarafından üretilen bakteriyosinler genellikle güvenli (GRAS) olarak kabul edilir çünkü LAB'lar aynı zamanda GRAS olarak sınıflandırılmıştır (Alvarez-Sieiro & ark., 2016).

Bakteriyosinler, antibakteriyel olmaları nedeniyle yaygın olarak gıda koruyucuları şeklinde kullanılırlar. Ancak, bakteriyosinler, gıdalarda bakteri üremesini önlemede faydalı olmakla birlikte, antikanser özelliklerinin de olduğu son zamanlarda ortaya çıkarılmıştır. Nisin en iyi çalışılan bakteriyosindir ve gıda koruyucu olarak yaygın olarak kullanılır. Bir antibakteriyel olarak mükemmel ününe rağmen bu ajanın, hücre büyümesini inhibe etme kabiliyetine ilişkin çalışmalar yeni başlamıştır. Nisin, kanser hücre zarının bütünlüğünü bozarak apoptozu önemli ölçüde indükleyerek, hücre çoğalmasını engeller. Ayrıca, ortaya çıkan gözenekler kalsiyum iyonlarının içeri girmesine izin verebilir. Kalsiyum iyonları değiştirerek apoptoz yolunu aktive eder. Apoptozomlara izin veren hücre yüzeyi ölüm reseptörlerinin ve kaspazların aktivasyonu sağlar (Joo & ark., 2012).

Bakteriyosinler

Özellikle bakteriler tarafından ribozomal olarak sentezlenen bakteriyosinler genellikle güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olan peptitlerdir. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler tarafından üretilirler (Karpinski & Szkaradkiewicz, 2013). Gösterdikleri antimikrobiyal etki aynı türden ve yakın akraba bakterilere karşı olur (İpçak & ark., 2017). Bakteriyosinler antimikrobiyal etki göstererek antibiyotiklere benzerlik gösterirler ancak antibiyotikler ve bakteriyosinler arasında farklılıklar mevcuttur. Sentezlenme şekilleri, etki mekanizmaları, toksik etkileri ve direnç mekanizmaları bakımından farklılık gösterirler (Cleveland & ark., 2001; Gülgör & Özçelik, 2014). Bakteriyosinler sadece antimikrobiyal özellikleri ile sağlık alanında kullanılmazlar bunun yanı sıra antikanser, antiviral ve antibiyofilm özellikleri bulunur. Bakteriyosinlerin farklı alanlarda kullanılabilme potansiyelleri araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Benmechernene & ark., 2013; Fidan & Uğraş, 2022). Yapılan araştırmalarda bakteriyosinlerin, farklı kanser hücrelerine karşı antikarsinojenik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Preet & ark., 2015; Shin & ark., 2015). Bakteriyosinlerin, normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı farklı sitotoksikite geliştirmesinden dolayı bu bileşikler potansiyel terapötik ajanlar olarak kullanılabilir (Riedl & ark., 2011).

Bakteriyosinlerin normal hücreler yerine kanser hücrelerine karşı seçicilik göstermesinde rol oynayan çeşitli faktörler bulunur. Bunlardan ilki, kanser hücrelerinin önemli miktarlarda anyonik fosfatidil serin, gangliositler, heparin sülfatlar ve O-glikosile edilmiş müsinlerin varlığından dolayı negatif yüklü bir yüzey özelliği göstermesidir. Kanser olmayan hücrelerin dış yüzeyi, sfingomiyelinler ve fosfatidil kolin dâhil olmak üzere nötr fosfolipitlerden oluşurken, iç yüzeyleri aminofosfolipitler içerir (Kaur & Kaur, 2015). Bu sayede, bakteriyosinlerin katyonik peptitleri, kanser olmayan hücrelerden daha çok kanser hücrelerinin negatif yüklü yüzeyine karşı yüksek bir afinite gösterir (Riedl & ark., 2011). İkincisi, tümör hücrelerinin hücre zarı akışkanlığı normal hücrelere kıyasla bakteriyosinlerin seçici davranmalarını sağlar. Üçüncü olarak, kanser hücre zarında çok sayıda mikrovillinin bulunur ve bu durum bakteriyosinlerin bağlanmasını ve alımını kolaylaştırır (Kaur & Kaur, 2015).

Yapılan çalışmalar, bazı bakteriyosinlerin kanser hücrelerine karşı seçici hareket ederek antikanser aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Son zamanlarda, antikanser peptid olarak kabul edilen nisin kolon kanseri hücre hatlarında apoptozu indükleyebildiği ve kanserli hücrelerin ölümüne yol açabileceği gösterilmiştir (Ahmadi & ark., 2017). Baidara ve arkadaşlarının (2017) yürüttüğü bir çalışmada, *Brevibacillus* sp. tarafından üretilen Laterosporulin10 (LS10)'un çeşitli kanser hatları (insan rahim ağzı kanseri, embriyonik böbrek kanseri, insan fibro-sarkom, insan akciğer kanseri ve meme kanseri hücre hattı) üzerindeki

antikanserojenik etkisi araştırılmıştır. Bakteriyosinin kanser hücreleri için oldukça apoptotik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, Laterosporulin10 bakteriyosini kontrol olarak kullanılan sağlıklı insan hücrelerine karşı yan etki göstermemiştir. Araştırmacılar, Laterosporulin10'un hemolize neden olmayan potansiyel yeni bir antikanser ajanı olabileceğini rapor etmiştir (Baindara & ark., 2017). Başka bir çalışmada, Al Madboly ve arkadaşları (2020), *Enterococcus thailandicus* suşundan üretilen enterosin (LNS18) bakteriyosinin karaciğer kanser hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu bakteriyosinin hücre içi reaktif oksijen türleri üretimini indükleyebilmesi, tümör hücrelerinin ekspresyonunu azaltması ve G₀'da hücre döngüsünü durdurmayı başarmasından dolayı karaciğer kanserine karşı kullanılabilir potansiyelinin olduğunu belirtmişlerdir (Al Madboly & ark., 2020). Nonzee ve arkadaşları (2008) baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomuna karşı bakteriyosinlerin etkisini araştırmışlardır. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC), dünya çapında önde gelen altıncı ölüm nedeni olarak belirtilir. Bu kanserin, anatomik konumundan dolayı HNSCC cerrahi rezeksiyonu genellikle tahrip edicidir ve sıklıkla tümör kitlesinin tamamen çıkarılması tedavi için uygun bir seçenek değildir (Nonzee & ark., 2008). Bu nedenle, söz konusu hastalık için tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Kamarajan ve arkadaşları (2015) *Lactococcus lactis* bakterisinin fermentasyonu ile üretilen iki nisin varyantının (nisin A ve nisin Z) HNSCC üzerinde sitotoksik ve antitümör etkisini değerlendirmiş ve tümör oluşumunu inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Nisin Z'nin, HNSCC hücrelerinde kalpain bağımlı apoptozun indüksiyonu, endotelial hücrelerde apoptozun indüksiyonu ve HNSCC hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla, azaltılmış intratümoral mikrodamar yoğunluğu sergileyen tümörjenezini inhibe etmesinden dolayı gelecekte bakteriyosinler ile HNSCC tedavisinin mümkün olabileceği rapor edilmiştir (Kamarajan & ark., 2015).

Bakteriyosinler; belirli konsantrasyonlarda belirgin antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Chikindas & ark., 2018). (Rodriguez & ark., 2000; Rodriguez & ark., 2003). Bakteriyosinler, hem gram pozitif, hem de gram negatif bakteriler tarafından üretilir (Karpinski & ark., 2013). Antimikrobiyal etkinlikleri genellikle aynı türden ve yakın akraba bakterilere karşı olur (İpçak & ark., 2017). Bu bileşikler, özellikle üretici türe yakın akraba olan türlere karşı bakteriyostatik veya bakteriyosidal etki gösterir. Bakteriyosinler; immünojenik değildir, biyolojik olarak parçalanabilir ve kanser hücrelerine özgü toksisite gösterir (Kaur & Kaur 2015). İlk bakteriyosin, 1925 yılında Gratia tarafından *Escherichia coli*'de keşfedildi ve daha sonra kolisin olarak adlandırıldı (Gratia, 1925). Bugüne kadar çok sayıda bakteriyosin keşfedilmiş ve farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (Drider & ark., 2006). Çoğu bakteriyosin, normalde 10²-10³ kat daha düşük aktiviteye sahip olan ökaryotik hücreler tarafından üretilen peptit antimikrobiyallerin aksine, nanomolar konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite sergileyerek son derece güçlüdür. İlginç bir şekilde üretici hücreler kendi bakteriyosinlerine karşı bağışıklık gösterir. Bakteriyosinler primer yapıları, molekül ağırlıkları, translasyon sonrası değişiklikleri ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır (Mokoena, 2017). Bakteriyosinlerin sınıflandırılmasında üretici organizmanın gram pozitif ya da gram negatif olması rol oynamaktadır. Arkea domaini üyeleri tarafından üretilen bakteriyosinler de bildirilmiştir (Kurt & Zorba 2005). Gram pozitif bakterilerin ürettikleri bakteriyosinler başlıca dört sınıfta incelenir (Karpinski & Szkaradkiewicz 2013).

Sınıf I

Sınıf I bakteriyosinler lantibiyotik olarak isimlendirilir ve lantionin (Lan), metillantionin (MeLan), dehidroalanin (Dha), dehidrobutirin (Dhb) ve D-alanin (D-Ala) olarak bilinen modifiye amino asitleri içerir (Karpinski & Szkaradkiewicz, 2013). Bu sınıftaki bakteriyosinler, küçük peptitlerdir (<5 kDa, 19-37 amino asit) (Ahmad & ark., 2017). Sınıf I bakteriyosinleri translasyon sonrası modifikasyona uğrarlar ve ısıya karşı dayanıklı peptitlerdir

(Parada & ark., 2007). Etkilerini, özellikle gram pozitif bakterilerde gösterirler, proteinlerin hücre duvar iskeletini hedeflerler (Ahmad & ark., 2017). Sınıf I, Sınıf Ia ve Sınıf Ib olarak ikiye ayrılırlar (Cleveland & ark., 2001).

Sınıf Ia peptitler, bakterileri gözenek oluşumu ile öldüren ve böylece hedef türün sitoplazmik zarının depolarizasyonuna yol açan, pozitif yüklü, uzun bakteriyosinlerdir. Hedef hücre zarları üzerinde gözenekler oluştururlar. Daha rijit yapıdaki Sınıf IIb'ye kıyasla esnek ve vida şeklinde bir yapıya sahip olan 2-4 kDa, pozitif yüklü, katyonik ve hidrofobik peptitlerden oluşur (Cleveland & ark., 2001). Nisin ve laktisin bu grubun bir üyesidir (Deegan & ark., 2006).

Küre şeklinde peptitler olan Sınıf Ib bakteriyosinleri, net yüke veya net negatif yüke sahip olmayan 2-3 kDa peptitlerdir (Altena & ark., 2000). Hücre duvarı sentezi gibi hücresel enzimatik reaksiyonlara müdahale ederler. Ayrıca, bakterilerin yaşamlarını devam ettirebilmeleri için gerekli olan çeşitli katalitik enzimleri inhibe ederler. Bu sınıfta; laktisin481, stolisin ve salivarisin yer alır (Deegan & ark., 2006).

Sınıf II

Sınıf II bakteriyosinleri ısıya dayanıklı, küçük (<10 kDa), lantibiyotik olmayan veya modifiye olmamış ya da pediosin benzeri antibiyotiklerdir (Drider & ark., 2006). Bunlar katyonik, hidrofobik peptitlerdir (Mokoena, 2017). Bu grup üyeleri translasyon sonrası modifikasyona uğramamasıyla ilk gruptan ayrılır (Karpinski & Szkaradkiewicz 2013). Hedef hücrenin zarına girmelerine izin vererek depolarizasyona ve ölüme yol açan amfifilik sarmal yapıya sahiptirler (Cotter & ark., 2005). İzoelektronik noktaları 8.3 ile 10.0 arasında değişir ve yapılarında Try-Gly-Asn-Gly-Val-Xaa-Cys şeklindeki hidrofilik özellikte N-terminal konsensus dizisinin bulunması ile ayırt edilirler (Drider & ark., 2006). Sınıf II bakteriyosinler de IIa ve IIb olarak iki alt gruba ayrılır (Cleveland & ark., 2001).

Geleneksel sınıflandırmaya göre, Sınıf IIa peptidler pediosin benzeri, güçlü biyolojik aktiviteye sahip olan, *Listeria*'ya karşı etkilidir (Cleveland & ark., 2001; De Vuyst, 2007; Perez & ark., 2014). Bu grubun tipik bakteriyosinleri arasında; leukosin A, asidocin A, mesenterisin, pediosin PA1 ve sakasin P yer alır (Ahmad & ark., 2017). Sınıf IIa peptitlerinden pediosin PA1 ve leukosin A özellikler gıda sektöründe dikkat çekmiştir (Mokoena 2017).

Sınıf IIb bakteriyosinler iki farklı peptitten meydana gelir. Bakteriyosinin etki gösterbilmesi için her iki peptitin de aktif olması gereklidir (Cleveland & ark., 2001). Laktokoksin G ve plantarisin bakteriyosinleri bu sınıfta yer alırlar (Gong & ark., 2009). Bu sınıftaki bazı bakteriyosinler kendileri antimikrobiyal aktivite gösterebilmelerine rağmen, tamamlayıcı peptit ilavesi bu aktiviteyi büyük ölçüde artırır. Sınıf IIb bakteriyosinleri amfifilik ve hidrofobik bölgeler içerirler ve genellikle katyoniktirler (Diep & ark., 2009). Antimikrobiyal aktivite göstermek için tamamlayıcı peptitin sinerjik aktivitesini gerektiren bileşiklerdir ve iki temsili bileşikler ise plantarisin A ve enterosin X'tir (Zacharof & Lovitt, 2012; Oppegard & ark., 2010).

Sınıf III

Sınıf III bakteriyosinleri büyük (>30 kDa) peptitlerdir, zoosin A, lizostafin, helvetisin J ve helvetisin V bu grupta yer alır. Isıya duyarlı litik bakteriyosinler ve ısıya duyarlı litik olmayan bakteriyosinler şeklinde sınıflandırılır. Bakterilerin hücre duvarını enzimatik yolla lizize uğratan endopeptidaz peptitler litik bakteriyosinler olarak bilinir. Litik olmayan bakteriyosinler ise ısıya duyarlı, yüksek molekül ağırlıklı, litik etki şekline sahip olmayan bakteriyosinlerdir. *Lactobacillus helveticus* 481'in tarafından üretilen helvetisin J,

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* W2580'in ürettiği dysgalaktisin, streptokoksin A-M57 bunlara örnektir (Ahmad & ark., 2017).

Gram negatif bakterilerin ürettikleri bakteriyosinler ise ColE1 plazmitleri tarafından kodlanan kolisin sınıfı ve mikrosinlerden oluşur (Nishie & ark., 2012; Karpinski & Szkaradkiewicz, 2013). Gram pozitif ve negatif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler Tablo 1'de gösterilmiştir (Kurt & Zorba, 2005; Cotter & ark., 2013).

Tablo 1. Gram Negatif ve Pozitif Bakterilerin Ürettiği Bakteriyosinler

Gram Pozitif Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler		
Sınıfı	Bakteriyosin	Üretici
Sınıf I	Nisin	<i>Lactococcus lactis</i>
	Salivarisin	<i>Streptococcus salivarius</i>
	Mersasidin	<i>Bacillus subtilis</i>
	Aktagardin	<i>Actinoplanes spp.</i>
	Sinamisin	<i>Straptomyces cinnamomeus</i>
Sınıf IIa	Mesenterisin Y105	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
	Pediosin PA-1	<i>Pediococcus acidilactici</i>
Sınıf IIb	Laktasin F	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
	Laktosin-705	<i>Lactobacillus paracasei</i>
	Plantarisin F	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Sınıf III	Helvetisin J	<i>Lactobacillus helveticus</i>
	Enterolysin A	<i>Enterococcus faecalis</i>
Gram Negatif Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler		
Sınıfı	Bakteriyosin	Üretici
Kolisinler	Kolisin E2	<i>Escherichia coli</i>
	Kolisin U	<i>Shigella boydii</i>
Mikrosinler	Mikrosin B17	<i>Escherichia coli</i>
	Mikrosin E492	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

Bakteriyosinlerin Antikanserojenik Etkileri

Yapılan pek çok çalışmada, bakteriyosinlerin çeşitli kanser hücrelerine karşı önemli biyolojik aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Bakteriyosinlerin normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı farklı sitotoksikite geliştirmesi bu bileşiklerin kanser hücrelerine karşı yeni terapötik ajanlar olarak kullanılabileceği fikrini ortaya koymuştur (Baindara & ark., 2018).

Nisinler

Nisin, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* tarafından üretilen düşük moleküler ağırlıklı bir lantibiyotik bakteriyosindir (~3 kDa). Bu mikrobiyal peptit, patojenik suşlar da dâhil olmak

üzere farklı bakterilere karşı antibakteriyel aktivite sergiler. Ayrıca nisin, pozitif net yüke sahip olma ve amfipatiklik gibi diğer gözenek oluşurucu AMP'lerle benzerlikler gösterir. Patojenik suşlar üzerinde gözenek oluşturma ve diğer hücrelere karşı düşük toksisite sergileme yeteneği, nisini gıda endüstrisi için ideal bir molekül haline getirir. Ayrıca, raporlar nisini bir antikanser ajanı olarak önerir (Lecuit & ark., 2004). Nisinin in vitro olarak çeşitli kanser hücre hatlarına karşı antikanserojenik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar, nisinin insan astrositom, kolorektal kanser, meme kanseri ve insan epitel hücrelerinde apoptozu indüklediğini göstermiştir (Ahmadi & ark., 2017; Avand & ark., 2018; Lewies & ark., 2018; Zainodini & ark., 2018).

Joo ve arkadaşlarının (2012) yaptıkları bir çalışmada, nisinin antitümör potansiyelini baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) hücreleri üzerinde tanımlanmıştır. HNSCC hücreleri nisin ile tedavi edildiğinde apoptoz oranı artmış ve hücre proliferasyonu oranı azalmıştır. Nisin, membran fosfolipidlerini ve kalsiyum iyonlarının hücrelere akışını değiştirebilir. Kalsiyum akışı, apoptozom oluşumuna ve nihayetinde apoptoza yol açacaktır. Ayrıca nisin, apoptoz, hücre döngüsü yolları, membran fizyolojisi, iyon taşınması, enerji ve besin yolları, protein bağlama ve sinyal iletim yollarını içeren hücre fizyolojisinde yer alan genleri de etkiler (Chumchalova & Smarda, 2003).

Norouzi ve arkadaşları (2018), nisin'i CRC hücrelerine (LS180, SW48, HT29 ve Caco-2 hücre hatları) karşı antikanserojen özellikleri açısından değerlendirmiştir. Nisin tedavisi, kontrol grubuna kıyasla HT-29, Caco-2, LS180 ve SW48 hücrelerinde matris metaloproteinaz (MMP'ler) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) genlerinin ekspresyonunu azaltmıştır (Chen & ark., 2015). MMP'ler kanser gelişiminde önemli bir rol oynar ve sinyal yollarını düzenler. Nisin, MMP2 ve MMP9'un ekspresyonunu azaltırken inhibitörlerin ekspresyonunu arttırmıştır. MMP-2 ve MMP-9, lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Ayrıca, nisin kolon kanseri hücre hatlarında CEA ekspresyonunun oranını yaklaşık üç kat azaltmıştır. Norouzi & ark., (2018), nisinin farklı konsantrasyonlarda tümör hacimlerinde önemli azalmalar gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Farklı bir çalışmada, nisin'in doğal bir varyantı olan nisin ZP (3.47 kDa), HNSCC hücrelerinde (UM-SCC-17B ve HSC-3) kapline bağımlı bir yol aracılığıyla güçlü apoptoz sergilemiştir. Nisin ZP, insan göbek damarı endotelinde (HUVEC) apoptozu indükleyerek, tümör içi mikrodamar yoğunluğunu ve dolayısıyla sitotoksiteyi azaltır (Kamarajan & ark., 2015). Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, nisin ZP'nin tümör büyümesini baskıladığı ve hayvanların hayatta kalma sürelerini uzattığı belirlenmiştir. Nisin ZP ile tedavi edilen farelerde enflamasyon, fibröz ve nekroz bulgularına rastlanmamıştır. Nisinlerin potansiyel kanser ajanı olarak kullanılabilme potansiyelleri araştırmacıları daha güçlü antikanser aktiviteye sahip yeni nisin varyantları elde etmeye yönelik çalışmalara yönlendirmiştir (Małaczewska & Kaczorek-Lukowska, 2021).

Kolisinler

Kolisinler, *Escherichia coli* ve bazı Enterobacteriaceae türlerinden köken alan, çeşitlilik açısından zengin (E1-3, K, A, L, B, Ia, Ib, V, D ve M) yüksek moleküler kütleli (27-80 kDa) bakteriyosinlerdir. Kolisin üretimi SOS ajanları tarafından indüklenir ve genellikle yetersiz besin veya oksijen tükenmesi gibi stres zamanlarında ortaya çıkar. Bugüne kadar toplam 30 farklı kolisin türü tanımlanmıştır (Tomita & ark., 2000).

Kolisinin, in vitro olarak çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı antikanser etki gösterdiği rapor edilmiştir. Kanser hücrelerinde apoptoza aracılık ettiği ve dolayısıyla hücre canlılığını azalttığı bulunmuştur. Başlangıçta kolisin E3'ün spesifik rRNA bölünmesiyle HeLa (insan serviks kanseri) hücrelerine karşı sitotoksik ve sitosidal (hücre öldürücü) etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Smarda & ark., 1978). *E. coli* HSC10'dan saflaştırılmış kolisin, DNA

kaybına neden olduğu ve memeli hücrelerine karşı sitotoksik olduğu bulunmuştur (Farkas-Himsley & Yu 1985). Kolisin E1-E5 ve kolisin K'nin fare fibroblast V79 hücrelerine karşı sitotoksositeye sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Smarda & Keprtov 1987). Kolisin A, E1, E3 ve U'nun insan fibroblast hücre dizisi MRC5, MCF-7, MDA-MB-231(meme tümörü), HOS (kemik osteosarkomu) ve HS913T'de (fibrosarkom) hücre döngüsünün durmasına neden olduğu ortaya çıkarılmıştır (Chumchalova & Smarda 2003). Farklı bir çalışmada, *E. coli* HSC10 tarafından üretilen kolisin fare metastatik fibrosarkom modelinde çeşitli insan yumurtalık hücre hatlarına karşı antikanser özelliklere ve koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilen verotoksin1 olarak bildirilmiştir (Farkas-Himsley & ark., 1995).

Kolisinler; sitoplazmik zarın depolarizasyonu, spesifik olmayan bir DNAaz aktivitesi, oldukça spesifik bir RNAaz aktivitesi, murein sentezinin inhibisyonu, hücre döngüsü durması ve nekrozu içeren farklı bir mekanizma ile kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermiştir (Lancaster & ark., 2007; Kaur & Kaur 2015; Arunmanee, & ark., 2020).

Mikrosinler

Mikrosinler genellikle 10 kDa'ya kadar moleküler kütleyle sahip olan ve Salmonella, Enterobacter, Klebsiella, Escherichia ve Citrobacter gibi patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergileyen, Enterobacteriaceae familyasından *Klebsiella pneumoniae* RYC492 tarafından üretilir (Hetz & ark., 2002; Lecuit & ark., 2004). Mikrosinler, hücrelerin reseptörlerinden yararlanarak spesifik bir etkileşim için iç zar protein kompleksinin yer değiştirmesine izin verir (Lecuit & ark., 2004).

Varas ve arkadaşları (2020), saflaştırılmış mikrosin E492'nin CRC hücre hatlarında (HT29 ve SW620) etkinliğini bildirmiştir. Mikrosin E492 tedavisi, HT29 ve SW620'nin hücre canlılıklarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Morales & ark., 2013). Mikrosin E492'nin HeLa, Jurkat gibi çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksosite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (Hetz, & ark., 2002). Sonuçlar, mikrosin E492'nin hücre büzülmesine, DNA parçalanmasına, fosfatidilserin salınımına, kaspaz aktivitesine, mitokondriyal membran potansiyelinin kaybına ve hücre içi kalsiyum iyonlarının salınmasına neden olduğunu ve bunların hepsinin apoptozu hücre ölümünün ana mekanizması olarak doğruladığını öne sürmüştür (Hetz, & ark., 2002).

Enterosinler

Enterosin, LAB'lar tarafından salgılanan bir bakteriyosindir. Temelde, enterosinler boyutları, yapıları ve özelliklerine göre dört sınıfa ayrılır. Enterosin 12A, enterosin B, enterosin LNS 18 ve enterosin OE 342 gibi enterosinin, in vitro olarak çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı antikanser etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (Al-Fakharany & ark., 2018; Ankaiah & ark., 2017; Al-Madboly & ark., 2020; Sharma & Tiwari 2021). *Enterococcus faecium*'dan Enterocin 12A'nın rahim ağzı, akciğer, kolon ve osteosakrom kanseri hücre hatlarının çoğalmasını engellediği gözlenmiştir (Sharma & Tiwari 2021).

Pyosinler

Pseudomonas aeruginosa 42A'dan molekül ağırlığı 73.8 kDa olan pyosin S2 salınır. Bu antibakteriyel peptit, servikal adenokarsinomun HeLa hücre hattı ve embriyonal over karsinomunun AS-II hücre dizisinin yanı sıra farklı kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek sitotoksik aktivite gösterir (Abdi-Ali & ark., 2004).

Plantarisinler

Plantarisin, düşük moleküler ağırlığa (~2 kDa) sahip farklı *Lactobacillus plantarum* suşları tarafından üretilir ve sınıf IIb bakteriyosinler olarak sınıflandırılır. Plantarisin bakteriyosinin amfifilik doğası, zar kanallarının oluşumunu kolaylaştırır. Plantarisin ayrıca negatif yüklü membranlara karşı yüksek bir afiniteye sahiptir ve glikolat membran proteinleri ile güçlü bir şekilde etkileşime girer (Rodrigues & ark., 2019). De Giani ve arkadaşları (2019), insan dışkılarından elde edilen *Lactobacillus plantarum*'dan plantarisin P1053'ü izole etmiştir. Bu mikrobiyal peptit, 1053 Da'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir aktivite sergilemiştir. Plantarisin P1053, bir insan bağırsak epitel hücresi olan kolon CCD 841 üzerinde test edilmiştir ve hücre canlılığı üzerinde %20'lik inhibisyon göstermiştir. Plantarisin P1053 kolon kanseri hücrelerine, E705 hücrelerine karşı antikanser aktivite göstermiştir ve yaklaşık %30'luk önemli bir inhibe edici etki görülmüştür. Ayrıca, bakteriyosinin, CCD 841 sağlıklı hücre hattında epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolunu aktive ederek anti-apoptotik ve pro-proliferatif etkileri arttırdığı keşfedilmiştir. Plantarisin 1053, E705 hücreleri üzerindeki EGFR yolunu aktive etmediği böylece hücre canlılığının artmasını engellediği belirlenmiştir (De Giani & ark., 2019).

Pediosinler

Pediococcus bakterisi, çeşitli sıcaklıklarda ve pH'da yüksek stabiliteye sahip, 5 kDa'dan daha büyük, küçük plazmid kodlu katyonik AMP'ler olan pediocin üretir. Pediosin yapısı iki bölge içerir: pediosinlerin hedef hücre zarına bağlanmasına aracılık eden bir N-terminal bölgesi ve pediosinin hedef hücre zarı hidrofobik bölgesine nüfuz etmesini sağlayan ve zar boyunca sızıntı yaratan C-terminal bölgesi (Balgir & ark., 2010; Kumar & ark., 2012). Villarante ve arkadaşları (2011), Filipin mandasının bağırsaklarından izole edilen *Pediococcus acidilactici* K2a2-3'ten pediosin elde etmiştir. İnsan kolon adenokarsinomu (HT29) ve insan servikal karsinomu (HeLa) hücre hatlarına karşı bakteriyosin sitotoksik etki göstermiştir. HT29 hücrelerinin büyümesinde diyalizli ve diyalizsiz pediosin arasında anlamlı bir fark yoktur. Ancak HeLa hücreleri için diyalizli ve diyalizsiz pediosin K2a2-3 arasında önemli bir fark ortaya çıkmıştır. Diyaliz edilen pediosin K2a2-3'ün HeLa hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesinin kaybının, diyaliz sırasında seyreltme işleminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Villarante & ark., 2011).

Bovisinler

Bovisin, *Streptococcus bovis* HC5 tarafından üretilen düşük moleküler ağırlıklı bir lantibiyotik bakteriyosindir (2.4 kDa). Bu mikrobiyal peptit, yüksek sıcaklıkta ve düşük pH'ta kararlılığını koruyan ve geniş spektrumlu bir antimikrobiyal aktivite sergileyen sınıf I bakteriyosindir. Bovisin, nisin ile benzer bir yapı ve işleve sahiptir, zar üzerinde gözenek oluşumuna neden olur ve hücrelerin hücresel potasyum akışını değiştirir (Kaur & Kaur 2015; Rodrigues & ark., 2019). Paiva ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışma aynı membran hedefini paylaşmasına rağmen, bovisin HC5 gözenek oluşturma hızının nisin'den farklı olduğunu bulmuşlardır. Boyut ve gözenek oluşum mekanizmasındaki farklılıklar nedeniyle öncekinden daha etkilidir (Paiva & ark., 2012).

Tıbbi Uygulamalarda Bakteriyosinlerle İlgili Komplikasyonlar

Bakteriyosinlerin sunduğu avantajlara (küçük boyut, biyoyoumluluk, biyobozunurluk ve immünojenik olmama) rağmen, tıbbi uygulamalarında çeşitli sınırlamalar vardır. Bakteriyosinin stabilitesi, çözünürlüğü, seri üretimi ve saflaştırılması ile ilgili sorunlar, tıbbi ortamda kullanımlarını engellemektedir (Molujin & ark., 2022). Bugüne kadar, tıbbi peptitler katı veya sıvı faz sentezi yoluyla üretilmiştir. Bakteriyosin peptitlerinin karmaşık doğası ve

bunların translayon sonrası modifikasyonlara uğramaları gereksinimi, büyük ölçekli üretim için maliyetli olacaktır (Meade & ark., 2020). Bir diğer problem ise hastalara bakteriyosin verilmiş şeklidir. Oral uygulama bakteriyosin, gastrointestinal sistemdeki enzimlerden veya pH'tan bozunmaya karşı hassastır. Bağırsak dahil olmak üzere bakteriyosinin farmakokinetiği hakkında daha fazla araştırma bakteriyosinlerin absorpsiyonu, biyoyararlanımı, dağılımı, yarı ömrünün belirlenmesi bakteriyosinin etki bölgesine nasıl ulaşacağı ve vücuttan nasıl atılacağını tam olarak anlamak için gereklidir. Bakteriyosinler, in vivo proteazlara duyarlılıkları nedeniyle antibiyotiklerden daha çok düşük yarılanma ömrüne sahiptirler (Hols & ark., 2019). İlaçlar ve antibiyotikler gibi bakteriyosin direnci de bakteriyosin parçalanması, hücre membranına adapte olması ve bakteriyosin varlığında ortaya çıkan büyüme koşullarının yaygın kullanımıyla gelişebilir. Ayrıca, bakteriyosin direnci antibiyotik direnç genlerinin diğer hücrelere transferini taklit ederek kromozomal olarak diğer hücrelere de geçebilmektedir (Dicks & ark., 2018).

Sonuç

Kanser, dünya çapında bulaşıcı olmayan hastalıkların ve ölümlerin önde gelen nedenidir. Mevcut geleneksel tedaviler, kanser hücrelerinin ilaç direnci ve sağlıklı hücreleri etkilemeden kanser hücrelerini hedeflemede özgüllüğün olmaması gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Araştırmacılar, bakteriyosinler de dâhil olmak üzere kanser hücrelerini hedeflemede potansiyel olarak faydalı molekülleri araştırmaya başlamışlar ve bakteri gibi mikroorganizmaların bu konudaki potansiyelini ortaya çıkarmışlardır. Bakteriyosinler, sağlıklı hücreleri etkilemeden hedef hücrelere karşı özgüllük sunarak kanser hücreleri üzerinde etkili olabilen umut verici antikanser ajanlardır. Bu çalışmada, antikanser özellikler gösteren çeşitli bakteriyosinler ve etki mekanizmaları tartışılmıştır. Bununla birlikte, bakteriyosinlerin kanser hücre hatları üzerindeki antikanser etkilerine ilişkin in vivo çalışmalarda bir sınırlama vardır. Bu nedenle, bakteriyosinlerin antikanser ajanlar olarak in vivo ve klinik ortamlardaki özelliklerini aydınlatmak için daha derinlemesine araştırmalar yapılması gereklidir. Bununla birlikte, önceki in vitro ve in vivo çalışmalar, bakteriyosinlerin kanser tedavisi için antikanser ajanlar olarak umut verici olduğunu göstermiştir. Daha fazla araştırma, geleneksel kanser tedavilerini tamamlayabilecek ve potansiyel olarak yerini alabilecek antikanser özelliklere sahip yeni bakteriyosinlerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

Kaynakça

Abdi-Ali, A., Worobec, E. A., Deezagi, A., and Malekzadeh, F. (2004). Cytotoxic effects of pyocin S2 produced by *Pseudomonas aeruginosa* on the growth of three human cell lines. *Canadian Journal of Microbiology*, 50, 375-381. Doi: 10.1139/w04-019

Ahmad, V., Khan, M.S., Jamal, Q.M.S., Alzohairy, M.A., Al Karaawi, M.A., & Siddiqui, M.U. (2017) Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49, 1-11. Doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016

Ahmadi, S., Ghollasi, M., & Hosseini, H.M. (2017) The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells. *Microbial Pathogenes*, 111, 193-197. Doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.037

Al Madboly, L.A., El-Deeb, N.M., Kabbash, A., Nael, M.A., Kenawy, A.M., & Ragab, A.E. (2020) Purification, characterization, identification, and anticancer activity of a circular bacteriocin from *Enterococcus thailandicus*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 450. Doi:10.3389/fbioe.2020.00450

Al-Fakharany, O.M., Aziz, A.A.A., El-Banna, T.E.S., & Sonbol, F.I. (2018) Immunomodulatory and anticancer activities of enterocin Oe-342 produced by *Enterococcus faecalis* isolated from stool. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 9 (5), 1000558 Doi:10.4172/2155-9899.1000558

Altena, K., Guder, A., Cramer, C., & Bierbaum, G. (2000) Biosynthesis of the lantibiotic mersacidin: organization of a type B lantibiotic gene cluster. *Applied and Environmental Microbiology*, 66, 2565- 2571.

Alvarez-Sieiro, P., Montalban-Lopez, M., Mu, D., Kuipers, O.P. (2016) Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 2939-2951.

Ankaiah, D., Esakkiraj, P., Perumal, V., Ayyanna, R., & Venkatesan, A. (2017) Probiotic characterization of *Enterococcus faecium* por1: cloning, over expression of enterocin-A and evaluation of antibacterial, anti-cancer properties. *Journal of Functional Foods*, 38, 280-292. Doi: 10.1016/j.jff.2017.09.034

Arunmanee, W., Ecoy, G.A.U., Khine, H.E.E., Duangkaew, M., Prompetchara, E., Chanvorachote, P., & Chaotham, C. (2020). Colicin N mediates apoptosis and suppresses integrinmodulated survival in human lung cancer cells, *Molecules*, 25 (4), 816. Doi:10.3390/molecules25040816

Avand, A., Akbari, V., & Shafizadegan, S. (2018) In vitro cytotoxic activity of a *Lactococcus lactis* antimicrobial peptide against breast cancer cells. *Iranian Journal of Biotechnology*, 16(3). Doi: 10.15171/ijb.1867

Baindara, P., Gautam, A., & Raghava, G. (2017) Anticancer properties of a defensin like class IId bacteriocin Laterosporulin 10. *Science Report*, 7, 46541, Doi:10.1038/srep46541

Baindara, P., Korpole, S., & Grover, V. (2018) Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102, 10393-10408. Doi:10.1007/s00253-018-9420-8

Balgir, P.P., Bhatia, P., & Kaur, B. (2010). Sequence analysis and homology based modeling to assess structure-function relationship of pediocin Cp2 of *Pediococcus acidilactici* MTCC 5101. *Indian Journal of Biotechnology*, 9, 431-434.

Baykara, O. (2016) Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Health Sciences Journal*, 5 (3), 154-165. Doi: 10.5505/bsbd.2016.93823

Benmechernene, Z., Fernandez-No, I., Kihal, M., Bohme, K., Calo-Mata, P., & Barros-Velazquez, J. (2013) Recent patents on bacteriocins: food and biomedical applications. *Recent Patents on DNA and Gene Sequences*, 7, 66-73. Doi: 10.2174/1872215611307010010

Bray, F.J., Ferlay, I., Soerjomataram, R.L., Siegel, L.A., & Torre, A. J. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *Cancer Journal for Clinicals*, 68 (6), 394-424.

Burgos, M.J., Pulid O.R.P., Aguayo, M.D.C.L., Galvez, A., & Lucas, R. (2014). The cyclic antibacterial peptide enterocin AS-48: isolation, mode of action, and possible food applications. *International Journal of Molecular Science*, 15, 22706-22727. Doi: 10.3390/ijms151222706.

Chauhan, S., Dhawan, D.K., Saini, A., & Simran, P. (2021) Antimicrobial peptides against colorectal cancer-A focused review. *Pharmacology Research*, 167, 105529. Doi: 10.1016/j.phrs.2021.105529

Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., Jemal, A., Yu, X.Q., & He, J. (2015). Cancer statistics in China. *CA Cancer Journal for Clinicals*, 66(2), 115-32. Doi: 10.3322/caac.21338

Chikindas, M.L., Weeks, R., Drider, D., Chistyakov, V.A., & Dicks, L. M.T., (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Current Opinion in Biotechnology*, 49, 23-28. Doi: 10.1016/j.phrs.2021.105529

Choudhury, H., Pandey, M., Yin, T.H., Kaur, T., Jia, G.W., Tan, S.L., & Gorain, B. (2019) Rising horizon in circumventing multidrug resistance in chemotherapy with nanotechnology. *Material Science and Engineering C* 101, 596-613. Doi:10.1016/j.msec.2019.04.005

Chumchalova, J., & Smarda, J. (2003). Human tumor cells are selectively inhibited by colicins. *Folia Microbiology*, 48(1), 111–115. Doi:10.1007/ BF02931286.

Cleveland, J., Montville, T.J., Nes, I.F., & Chikindas, M.L. (2001) Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation. *International Journal of Food Microbiology*, 71 (1), 1-20. Doi: 10.1016/S0168-1605(01)00560-8

Cooper, G.M., & Hausman, R.E. (2007) The cell, a molecular approach, 4th ed.; Sinauer Associates: Sunderland, MA, USA.

Cotter, P.D., Hill, C., & Ross, R.P. (2005) Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3, 777-788. Doi: 10.1038/nrmicro1273

De Giani, A., Bovio, F., Forcella, M., Fusi, P., Sello, G., Di Gennaro, P. (2019) Identification of bacteriocin-like compound from *Lactobacillus plantarum* with antimicrobial activity and effects on normal and cancerogenic human intestinal cells. *AMB Express*, 9, 88. Doi: 10.1186/s13568-019-0813-6

De Santis, C.E., Lin, C.C., Mariotto, A.B., Siegel, R.L., Stein, K.D., & Kramer, J.L. (2014). Cancer treatment and survivorship statistics, 2014, *Cancer Journal for Clinicals*, 64 (4), 252-271.

De Spiegeleer, B., Verbeke, F., D'Hondt, M., Hendrix, A., Van De Wiele, C., Burvenich, C., Peremans, K., De Wever, O., Bracke, M., & Wynendaele M. (2015). The quorum sensing peptides PhrG, CSP and EDF promote angiogenesis and invasion of breast cancer cells in vitro. *PLoS One*, 10(3), e0119471. Doi:10.1371/journal.pone.0119471.

De Vuyst, L., & Leroy, F. (2007) Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification and food applications. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 13, 194-199.

Deegan, L.H., Cotter, P.D., Hill, C., & Ross, P. (2006) Bacteriocins: biological tools for biopreservation and shelf-life extension. *International Dairy Journal*, 16, 1058-1071.

Dicks, L.M., Dreyer, L., Smith, C., & Staden, A.D. (2018) A review: The fate of bacteriocins in the human gastro-intestinal tract: Do they cross the gut-blood barrier? *Frontiers Microbiology*, 9, 2297. Doi:10.3389/fmicb.2018.02297

Diep, D.B., Mathiesen, G., Eijsink, V.G.H., & Nes, I.F. (2009) Use of lactobacilli and their pheromonebased regulatory mechanism in gene expression and drug delivery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10, 62-73

Dizdar, Ö. & Kılıçkap, S. (2019) Global epidemiology of gastrointestinal cancers, Textbook of Gastrointestinal Oncology, (s. 1-12), Springer.

Drago, L. (2019) Probiotics and colon cancer. *Microorganisms*, 7, 66. Doi: 10.3390/microorganisms7030066

Drider, D., Fimland, G., Hechard, Y., McMullen, L.M., & Prevost, H. (2006) The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(2), 564-582. Doi:10.1128/MMBR.00016-05

Farkas-Himsley H., Hill R., Rosen B., Arab S., Lingwood C. A.(1995). The bacterial colicin active against tumor cells in vitro and in vivo is verotoxin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 92, 6996-7000, Doi:10.1073/pnas.92.15.6996.

Farkas-Himsley, H. Yu H. (1985) Purified colicin as cytotoxic agent of neoplasia: comparative study with crude colicin, *Cytobios*, 42, 167-168.

Fidan, A., & Uğraş, S. (2022) Bakteriyosinlerin sağlık alanında kullanımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 52 (3), 145-157. Doi:10.54453/TMCD.2022.24855

Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M.F., & Allen, C. (2015). The global burden of cancer. *JAMA Oncology*, 1(4), 505-527. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735

Garbacz, K. (2022). Anticancer activity of lactic acid bacteria. *Seminars in Cancer Biology*, 86, 356-366. Doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.013

Goh, K.S., Ng, Z.J., Halim, M., Oslan, S.T., Hazwani-Oslan, S.T., & Tan, J.S. (2022). A comprehensive review on the anticancer potential of bacteriocin: preclinical and clinical studies. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28. Doi: 10.1007/s10989-022-10386-1

Gong, H.S., Meng, X.C., & Wang, H. (2009) Plantaricin MG active against gram-negative bacteria produced by *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0391 isolated from 'Jiaoke', a traditional fermented cream from China. *Food Control*, 21, 89- 96.

Gratia, A. (1925). Sur un remarquable exemple d'antagonisme entre deux souches de colibacille. *Compt Rend Soc Biology*, 93, 1040-1042.

Gülgör, G., & Özçelik, F. (2014) Bakteriyosin üreten laktik asit bakterilerinin probiyotik amaçlı kullanımı. *Akademik Gıda*, 12 (1), 63-68.

Gupta, P.K., Tripathi, D., Kulkarni, S., & Rajan, M.G.R. (2016) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected THP-1 cells induce epithelial mesenchymal transition (EMT) in lung adenocarcinoma epithelial cell line (A549). *Cellular Immunology*, 300, 33-40. Doi: 10.1016/j.cellimm.2015.11.007

Hetz, C., Bono, M. R., Barros, L. F., and Lagos, R. (2002) Microcin E492, a channel-forming bacteriocin from *Klebsiella pneumoniae*, induces apoptosis in some human cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 99, 2696-2701. Doi: 10.1073/pnas.052709699

Hols, P., Ledesma-Garcia, L., Gabant, P., Mignolet, J. (2019) Mobilization of microbiota commensals and their bacteriocins for therapeutics. *Trends Microbiology*, 27, 690-702.

İpçak, H.H., Özüretmen, S., Özdeş, H., & Ünlü, H.B. (2017) Hayvan beslemede antibiyotiklere alternatif olarak organik asit, esansiyel yağ ve bakteriyosinlerin kullanımı. *Hayvansal Üretim*, 58(1), 57-65.

Jennsen, H., Hamill, P., & Hancock, R.E.W. (2006) Peptide antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Review*, 19, 491-511. Doi: 10.1128/CMR.00056-05

Joo, N.E., Ritchie, K., Kamarajan, P., Miao, D., & Kapila, Y.L. (2012) Nisin, an apoptogenic bacteriocin and food preservative, attenuates HNSCC tumorigenesis via CHAC1. *Cancer Medicine*, 1, 295-305 Doi: 10.1002/cam4.35.

Kamarajan, P., Hayami, T., Matte, B., Liu, Y., Danciu, T., Ramamoorthy, A., Worden, F., Kapila, S., & Kapila, Y. (2015) Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival, *PLoS One*, 10 (7):e0131008. Doi: 10.1371/journal.pone.0131008

Karpinski, T.M., & Szkaradkiewicz, A.K. (2013) Characteristic of bacteriocines and their application. *Polish Journal of Microbiology*, 62(3), 223-35.

Kaur, S., & Kaur, S. (2015). Bacteriocins as potential anticancer agents. *Frontiers Pharmacology*, 6, 272. Doi:10.3389/fphar.2015.00272

Kumar, B., Balgir, P.P., Kaur, B., Mittu, B., & Chauhan, A. (2012) In vitro cytotoxicity of native and rec-pediocin CP2 against cancer cell lines: A comparative study. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3, 8. Doi: 10.4172/2153-2435.1000183

Kurt, Ş., & Zorba, Ö. (2005). Bakteriyosinler ve gıdalarda kullanım olanakları. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 77-83.

Lagos, R., Tello, M., Mercado, G., Garcia, V., & Monasterio, O. (2009). Antibacterial and antitumorigenic properties of microcin E492, a pore-forming bacteriocin, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10, 74-85. Doi:10.2174/138920109787048643

Lancaster, L.E., Wintermeyer, W., & Rodnina, M.V. (2007). Colicins and their potential in cancer treatment. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 38(1), 15-18. Doi:10.1016/j.bcmd.2006.10.006.

Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., Bengoufa, D., Feuillard, J., Lavergne, A., Gordon, J., Berche, P., Guillevin, L., & Lortholary, O. (2004).

Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *The New England Journal of Medicine*, 350, 239-248. Doi: 10.1056/NEJMoa031887

Lewies, A., Wentzel, J.F., Miller, H.C., & Du Plessis, L.H. (2018) The antimicrobial peptide nisin Z induces selective toxicity and apoptotic cell death in cultured melanoma cells. *Biochimie*, 144, 28-40. Doi: 10.1016/j.biochi.2017.10.009

Liu, Y., Lau, H.C.H., & Yu, J. (2023) Microbial metabolites in colorectal tumorigenesis and cancer therapy. *Gut Microbes*, 15 (1), Doi: 10.1080/19490976.2023.2203968

Malaczewska, J., & Kaczorek-Łukowska E. (2021). Nisin-A lantibiotic with immunomodulatory properties: a review, *Peptides*, 137, 170479. 10.1016/j.peptides.2020.170479

Meade, E., Slattey, M.A., Garvey, M. (2020) Bacteriocins, potent antimicrobial peptides and the fight against multi drug resistant species: resistance is futile? *Antibiotics*, 9 (1), 32. Doi: 10.3390/antibiotics9010032

Molujin, A.M., Abbasiliasi, S., Nurdin, A., Lee, P.C., Gansau, J.A., & Jawan, R. (2022). Bacteriocins as potential therapeutic approaches in the treatment of various cancers: a review of in vitro studies. *Cancers*, 14, 4758. Doi:10.3390/cancers14194758

Mokoena, M.P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules*, 22, 1255. Doi:10.3390/molecules22081255

Morales, D.K., Grahl, N., Okegbe, C., Dietrich, L. E., Jacobs, N. J., & Hogan, D.A. (2013) Control of *Candida albicans* metabolism and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* phenazines. *MBio*, 4(1), e00526-12.

Nassar, D., & Blanpain, C. (2016) Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications. *Annual Review Pathology: Mechanism of Disease*, 11, 47-76.

Ngoma, T. (2006) World Health Organization cancer priorities in developing countries. *Annual Oncology*, 17 (8). Doi: 10.1093/annonc/mdl982.

Nishie, M., Nagao, J., & Sonomoto, K. (2012) Antibacterial peptides “bacteriocins”: an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Science*, 17(1), 1-16. Doi:10.4265/bio.17.1

Nonzee, N.J., Dandade, N.A., Patel, U., Markossian, T., Agulnik, M., Argiris, A., Patel, J.D., Kern, R.C., Munshi, H.G., Calhoun, E.A., & Bennett, C.L. (2008) Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a veterans administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer*, 113 (6), 1446-1452. Doi:10.1002/cncr.23714

Oppegard, C., Rogne, P., Kristiansen, P.E., & Nissen-Meyer, J. (2010) Structure analysis of the two-peptide bacteriocin lactococcin G by introducing D-amino acid residues, *Microbiology*, 156, 1883-1889.

Parada, J.L., Caron, C.R., Medeiros, A.B.P., & Soccol, C.R. (2007) Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 50, 521-542.

Pavlopoulou, A., Spandidos, D.A., & Michalopoulos I. (2015) Human cancer databases (review). *Oncology Report*, 33 (1), 3-18. Doi: 10.3892/or.2014.3579

Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, S.A., Haywood, P., Brown, C., & Ward, R. (2017) Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. *PLoS One* 12(10), e0184360. Doi:10.1371/journal.pone.0184360

Perez, R.H., Zendo, T., & Sonomoto, K. (2014). Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications, *Microbial Cell Factories*, 13, S3. Doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S3

Preet, S., Bharati, S., Panjeta, A., Tewari, R., & Rishi, P. (2015) Effect of nisin and doxorubicin on DMBA-induced skin carcinogenesis - a possible adjunct therapy. *Tumour Biology*, 36, 1-8. Doi: 10.1007/s13277-015-3571-3

Raguz, S., & Yagüe, E. (2008). Resistance to chemotherapy: new treatments and novel insights into an old problem. *British Journal of Cancer* 99, 387-391. Doi: 10.1038/sj.bjc.6604510

Riedl, S., Rinner, B., & Asslaber, M. (2011) In search of a novel target phosphatidylserine exposed by nonapoptotic tumor cells and metastases of malignancies with poor treatment efficacy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1808 (11), 2638-2645. Doi:10.1016/j.bbame.2011.07.026

Rodrigues, G., Silva, G.G., Buccini, D.F., Duque, H.M., Dias, S.C., & Franco, O.L. (2019) Bacterial proteinaceous compounds with multiple activity toward cancers and microbial infection. *Frontiers Microbiology*, 10, 1690. Doi.org/10.3389/fmicb.2019.01690

Rodriguez, E., Martinez, M.I., Horn, N., Dodd, & H.M. (2003) Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 80, 101-116.

Rodriguez, E.G.B., Gaya, P., Nanez, M., & Medina, M. (2000) Diversity of bacteriocins produced by lactic acid bacteria isolated from raw milk. *International Dairy Journal*, 10, 7-15.

Rossi, F., Noren, H., Jove, R., Beljanski, V., & Grinnemo, K.H. (2020) Differences and similarities between cancer and somatic stem cells: therapeutic implications. *Cell Research and Therapy*, 11, 489. Doi:10.1186/s13287-020-02018-6

Sahl, H.G., & Bierbaum, G. (1998). Lantibiotics: biosynthesis and biological activities of uniquely modified peptides from gram-positive bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 52, 41-79. Doi: 10.1146/annurev.micro.52.1.41

Sharma, P., & Tiwari, S.K. (2021) Bacteriocins of probiotics as potent anticancer agents. In: Probiotic research in therapeutics. (s. 231-250), Springer, Singapore.

Shin, J.M., Gwak, J.W., Kamarajan, P., Fenno, J.C., Rickard, A.H., & Kapila, Y.L. (2015) Biomedical applications of nisin. *Journal of Applied Microbiology*, 120, 1449-1465. Doi: 10.1111/jam.13033

Siegel, R.L., Miller, K.D., & Jemal, A. (2017) Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicals*, 67(1), 7-30.

Smarda, J., & Keprtov J. (1987). Cytotoxic effects of colicins E1-E5 and K on hamster fibroblasts, *Folia Microbiology*, 32, 133-136. Doi:10.1007/BF02883241.

Smarda, J., Obdrzalek, V.I., Aborsk, Y.I.T., & Mach, J. (1978) The cytotoxic and cytotoxic effect of colicin E3 on mammalian tissue cells, *Folia Microbiology*, 23, 272-277. Doi:10.1007/BF02876680.

Sumanpreet, K., & Sukhraj, K. (2022) Bacteriocins as potential anticancer agents. *Frontiers in Pharmacology*, 6. Doi: 10.3389/fphar.2015.00272

Taherikalani, M., & Ghafourian, S. (2021) Anticancer properties of colicin E7 against colon cancer. *Gastroenterology Review*, 16, 364-368.

Tomita, K., Ogawa, T., Uozumi, T., Watanabe, K., & Masaki, H. (2000) A cytotoxic ribonuclease which specifically cleaves four isoaccepting arginine tRNAs at their anticodon loops. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America*, 97(15), 8278–8283.

Villarante, K.I., Elegado, F.B., Iwatani, S., Zendo, T., Sonomoto, K., & Guzman, E. (2011) Purification, characterization and in vitro cytotoxicity of the bacteriocin from *Pediococcus acidilactici* K2a2-3 against human colon adenocarcinoma (HT29) and human cervical carcinoma (HeLa) cells). *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27, 975-980.

WHO (2018). Cancer, latest global cancer data: cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. (27.05.2023 tarihinde https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf adresinden ulaşılmıştır.)

Zainodini, N., Hassanshahi, G., Hajizadeh, M., Falahati-Pour, S.K., Mahmoodi, M., & Mirzaei, M.R. (2018) Nisin induces cytotoxicity and apoptosis in human astrocytoma cell line (SW1088). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(8), 2217-2222. Doi: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2217

İmmünoterapilere Bağlı Hepatotoksite Ve Yönetimi

**Alper TOPAL
Goncagül AKDAĞ**

Giriş

Kanser immünoterapisi, son birkaç dekatta kanser tedavisinin gidişatını değiştirdi. PD-1, PD-L1 ve CTLA-4'ü hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ'ler), birçok kanser için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu artan kullanım, immün ilişkili advers olayların (irAE'ler) raporlanmasında artışa neden olmuştur. Bu irAE'ler geleneksel kemoterapi yan etkilerinden farklıdır. Tipik olarak gecikmeli bir başlangıca sahiptir ve uzun sürelidir. IrAE'ler herhangi bir organı veya sistemi tutabilir. Bu etkiler genellikle düşük derecelidir ve tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir; ancak bazı yan etkiler şiddetli olabilir ve kalıcı bozukluklara yol açabilir. Yan etki yönetimi, kısa ve uzun vadeli komplikasyon potansiyelini azaltmak için kortikosteroidlere ve diğer immünomodülatör ajanlara dayanmaktadır (cassals & ark., 2022).

Etki Mekanizması

T hücre yanıtı, uyarıcı ve inhibe edici sinyaller üzerinden regüle edilir. Bu yanıtı dengeleyen sistem “immün kontrol noktası” olarak isimlendirilir. İmmün sistem eksternal uyaranlara uygun şiddet ve sürede yanıt verirken, organizmanın kendi dokularına immün aracılı hasar vermektan koruyabilmek için immün kontrol noktalarını kullanır. Ancak organizmanın kendi dokularını immün aracılı hasardan korumasına yardım eden proteinler, kanser hücreleri tarafından da immün yanıtı kaçış yolağı olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu yolak üzerinde gösterilmiş ve bugün immünoterapi ajanlarının temel çalışma mekanizmalarında yer alan en bilinen yapılar, programlı hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1), programlı hücre ölüm-ligand 1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijendir (CTLA-4). İKNİ'ler ile kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış engellenir. Bu tedaviler sayesinde, immün aktivasyon ve immün denge arasındaki ilişki, aktivasyon lehine değiştirilmiştir olur. Nivolumab, pembrolizumab, dostarlimab ve cemiplimab anti-PD-1 moleküller olup; atezolizumab, avelumab, durvalumab ise anti-PD-L1 moleküller olarak kullanılırlar. ipilimumab ve tremelimumab ise anti-CTLA-4 moleküllerdir (Bersanelli M & Buti S., 2022).

irAE'ler'in Sıklığı

Klinik araştırmalardaki advers olaylar, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) kullanılarak rapor edilir ve derecelendirilir. CTCAE, artan sırayla hafif, orta, şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölümü ifade eden 1. dereceden 5. dereceye kadar değişir (National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)). İKNİ'lerin tüm yan etkiler için, %54 ila %76 arasında değişen bir insidans gösterdiği, 36 faz II/III denemesinin bir meta-analizinde tahmin gösterilmiştir (Cheng xu & ark., 2018).

irAE'ler, ilgili organ sistemine bağılı olarak, genellikle tedavinin başlangıcından itibaren 2-16 hafta içinde medyan başlangıçlı, herhangi bir organ sisteminde ortaya çıkabilir (Weber JS & ark., 2015). Bununla birlikte, irAE'lerin başlangıcı, ICI başlangıcından sonraki birkaç gün içinde ve tedavinin tamamlanmasından ≥ 1 yıl sonra tanımlanmıştır (yoest, 2017), (parakh & ark., 2018). İlk başlangıçlı irAE riski, tedavinin ilk 4 haftasında, 4 hafta ile tedavinin sonuna göre 3 kat daha fazladır (Kanjnapan, 2019). Bu irAE'lerin altında yatan T hücresi otoreaktif klonları, muhtemelen tedavinin kesilmesinden çok sonra da mevcut olduğundan, irAE'lerin tedaviden yıllar sonra bile ortaya çıkması mümkündür. Erken toksisiteler (yani, tedavinin başlamasından 1 ila 12 hafta sonra) genellikle, hem CTLA-4 hem de PD-1 inhibitörleri için en yaygın dermatolojik etkilerdir (Sandigursky S & Mor, 2018). Bir meta-analizden elde edilen verilere göre, ipilimumaba bağılı görülen en yaygın irAE'ler dermatolojik, gastrointestinal ve renal toksisiteler iken; pembrolizumab ile artralji, pnömonit ve hepatik toksisiteler; nivolumab ile de endokrin toksisiteler sık görülmüştür. Atezolizumaba bağılı hipotiroidizm de sık görülmüştür (Cheng xu & ark., 2018).

Farmakolojik Sınıfa Özgü irAE'ler

İKNİ'lerin farklı işlevleriyle tutarlı olarak, CTLA-4 veya PD-1 yollarını hedefleyen monoterapileriyle ilgili irAE'lerin türleri farklıdır (pauken & ark., 2019). Tipik olarak, PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri, CTLA-4 inhibitörlerinden (larkin & ark., 2015) daha iyi tolere edilir. Gerçekten de bir sistematik derlemede 3. ve 4. derece irAE'ler, CTLA-4 inhibitörlerinde PD-1 inhibitörlerinden daha yaygın olduğu gösterildi (khoja & ark., 2017). Bu incelemede, derece 3 veya 4 irAE'ler, CTLA-4 inhibitörleri için tüm irAE'lerin %31'ini ve PD-1 inhibitörleri için %10'unu oluşturmuştur. Kolit, hipofizit ve döküntü, CTLA-4 inhibitörleri ile daha yaygındır. Pnömonit, hipotiroidizm, artralji ve vitiligo, PD-1 inhibitörleri ile daha yaygındır (khoja & ark., 2017).

İmmünoterapi İlişkili Hepatotoksisite

İmmünoterapilere bağılı karaciğer yan etkileri genellikle aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) asemptomatik yükselmesinden oluşur (postow, 2015). Daha nadir görülmesine rağmen, kolestatik (yani, yükselmiş alkalen fosfataz ve/veya total bilirubin) veya mikst hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Hastaların çoğu asemptomatikken, bazıları ara sıra ateş, halsizlik ve/veya sarılık ile başvurabilir (cohen & ark., 2020), (li & ark., 2021). Ancak, hastalarda akut karaciğer yetmezliği de görülebileceği unutulmamalıdır (kim & ark., 2013). Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler tipik olarak tedavinin başlamasından 8 ila 12 hafta sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, tedavi başladıktan sekiz gün sonra veya tedavi tamamlandıktan birkaç ay sonra karaciğer enzim yükselmeleri de bildirilmiştir (nakai & ark., 2021).

İKNİ ilişkili hepatit prevalansı, anti-PD-1 veya anti-PD-L1 çalışmalarında %1-6, anti-CTLA-4 çalışmalarında %1-25 ve anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 kombinasyonunda %17-22 prevalansa sahiptir (wang & ark., 2017). Hastaların başvuru semptomları, CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 inhibitörü kullanımına göre değişkenlik gösterebilir. Anti-CTLA-4 ilişkili hepatit genellikle daha şiddetlidir. Ateş, anti-PD-1/PD-L1 ile karşılaştırıldığında anti-CTLA-4 ile daha yaygındır (de martin & ark., 2018). Nadir durumlarda immün ilişkili hepatit ölümcül seyredebilir. İmmünoterapi alan 19127 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde tedavi sonrası hepatite bağılı 8 ölüm vakası bildirilmiştir (wang & ark., 2018).

Tanı

İlişkili semptomlar olsun ya da olmasın, yeni gelişen anormal karaciğer fonksiyon testleri ile başvuran ve immünoterapi ile tedavi edilen hastalarda İKNİ hepatotoksisitesinden şüphelenilmelidir. İmmün ilişkili hepatit klinik bir dışlama tanısıdır. Her tedaviden önce karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. AST ve ALT yükselmesi olan hastalar özellikle viral hepatitler açısından değerlendirilmeli; hastanın kullanmış olduğu reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, alkol tüketimi, herbal kullanımı, mantar tüketimi sorgulanmalıdır. Tüm hastalara tedaviye başlamadan önce genel hepatit B taraması yapılmalıdır (Cramer & Bresalier, 2017).

İKNİ'ye bağlı hepatotoksisite gelişen hastaların tanısında karaciğer biyopsisinin rolü tartışmalıdır ve klinik uygulamalar değişkendir. Genel yaklaşımımız, karaciğer hastalığının tanımlanabilir başka bir nedeni olmayan hepatoselüler hasarı olan hastaların çoğunda İKNİ hepatotoksisitesi için glukokortikoidlerle ampirik tedavi başlatmaktır. Steroid tedavisine yanıt vermeyen ve grade 2 ve üzeri hepatotoksisitesi olan hastalara histolojik inceleme yapılabilir (li & ark., 2021).

Predispozan Faktörler

İmmünoterapi ajanı ile yapılan çalışmalarda, kronik viral hepatit veya non-alkolik steatohepatit gibi altta yatan kronik karaciğer hastalığı olan hastalar dışlanmıştır. Dolayısıyla bu hasta popülasyonlarındaki sonuçlar net değildir (schneider & ark., 2021).

İmmün ilişkili hepatit gelişme riski doz bağımlıdır. Yapılan bir çalışmada 0,3 mg/kg ipilimumab dozunda herhangi bir grade 3/4 hepatik yan etki gözlenmezken, 10 mg/kg'lık bir dozla toksisite riski %30'lara kadar çıktığı görülmüştür (Wolchok & ark., 2010). İmmünoterapilerin monoterapi veya kombinasyon şeklinde uygulanması da hepatit riskini artıran faktörlerdendir. Anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 kombinasyonu veya anti-CTLA-4 ile hedefe yönelik tedavi veya kemoterapi kombinasyonuyla hastaların yaklaşık %20'sinde aminotransferaz yüksekliği görülebilir (Wolchok & ark., 2010), (ribas & ark., 2013), (Robert & ark., 2012).

Bir immünoterapi ajanı ile bir veya birden fazla karaciğer dışı organ sisteminde yan etkiler gelişmesi, immün ilişkili hepatit gelişme riskini arttırdığı çeşitli yayınlarda dile getirilmiştir (Abu-sbeih & ark., 2018), (De Martin & ark., 2018).

Çoklu immün ilişkili yan etki gelişiminde hastayla ilgili risk faktörleri arasında beyaz ırk, evre 3 kanser, melanomlu hastalar ve monoterapi veya kombinasyon halinde verilen ipilimumab yer almaktadır (sznol & ark., 2017).

Altta yatan otoimmün hastalıkları olan hastaların, immünoterapi ile otoimmün hastalıklarında alevlenmeler olabilir, ancak otoimmün hepatiti olan hastalarda, immünoterapi ilişkili hepatit gelişme riskinin arttığına dair net veri yoktur.

Hastalık Yönetimi

İKNİ hepatotoksisitesinin yönetimi, hepatobiliyer hasarın ciddiyetine bağlıdır. Hasar şiddeti CTCAE ile derecelendirilir. Tedavi genellikle sistemik glukokortikoidlerin uygulanmasını içerir. Diğer immünosüpresif ajanlar (örn. mikofenolat mofetil, kalsinörin inhibitörleri vs.) tipik olarak glukokortikoid dirençli İKNİ hepatotoksisitesi olan hastalarda kullanılmaktadır (Thompson & ark., 2020), (haanen & ark., 2017).

Grade 1:

Aseptomatik (Normalin üst sınırı (NÜS) $<AST/ALT \leq 3 \times NÜS$ veya $NÜS < T.bilirubin \leq 1.5 \times NÜS$). Yakın takip ile tedaviye devam edilir. Ön planda alternatif tanılar düşünölmelidir. Haftada bir veya iki kez laboratuvar takibi önerilir.

Grade 2:

Aseptomatik ($3 \times NÜS < AST/ALT \leq 5 \times NÜS$ veya $1.5 \times NÜS < T.bilirubin \leq 3 \times NÜS$). İmmünoterapi geçici olarak kesilir ve prednizon ≤ 10 mg/gün ile toksisite grade 1'e gerileyince tedaviye devam edilir. Hasta semptomatikse 0,5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon eş değeri kullanılabilir. Üç günde bir laboratuvar takibi yapılır. Takiplerde semptomlar grade 1 ve altındayken günlük ≤ 10 mg kortikosteroid kullanılıyorsa immünoterapi ajanına tekrar başlanabilir. Üç gün içinde düzelme olmazsa ek immünosupresif ajanlar eklenebilir (mikofenolat mofetil, azatioprin gibi). Hastalara gereksiz ilaçları ve alternatif tedavileri bırakması tavsiye edilir.

Grade 3:

Semptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğu veya biyopsi ile gösterilmiş fibroz veya kompanse siroz veya kronik hepatit reaktivasyonu ($5 \times NÜS < AST/ALT \leq 20 \times NÜS$ veya $3 \times NÜS < T.bilirubin \leq 10 \times NÜS$). İmmünoterapi kalıcı olarak kesilir. Hemen 1-2 mg/kg metilprednisolon veya eşdeğeri kortikosteroid başlanır. Kortikosteroid direnci varsa veya üç gün sonra iyileşme olmazsa, mikofenolat mofetil veya azatioprin düşünölr. Günlük veya gün aşırı laboratuvar kontrolü yapılarak; $AST/ALT 8 \times NÜS$ veya $T.bilirubin 3 \times NÜS$ olan hastalar yatırılarak takip edilir. İmmün ilişkili hepatit durumunda potansiyel karaciğer yetmezliği riski olduğu için infliximab kullanımı önerilmez. Gerektiğinde TNF-alfa dışı immünsupresanlar kullanılabilir. Kortikosteroidler ile tedavi doz azaltılarak yaklaşık 4-6 hafta denenebilir. Kortikosteroidler ve immünsupresanlar ile yeterli yanıt alınamazsa hasta hepatoloğa yönlendirilmelidir.

Grade 4:

Dekompanse karaciğer fonksiyonu (asit, koagülopati, ensefalopati, koma vb., ($AST/ALT > 20 \times NÜS$ veya $T.bilirubin > 10 \times NÜS$). İmmünoterapi kalıcı olarak kesilir. 2 mg/kg metilprednisolon veya eşdeğeri kortikosteroid başlanır. Kortikosteroid direnci veya üç gün sonra iyileşme olmayanlarda mikofenolat mofetil verilir. Hasta yatırılarak günlük laboratuvar takibi yapılır. İmmün ilişkili hepatitte infliximab kullanımı önerilmemektedir. Tedavilere yanıt alınamadığı takdirde, hastanın hepatoloğa veya üçüncü basamak bakım merkezine sevkı gerekir (ASCO Guidelines, 2018).

İmmün ilişkili hepatitlerin çoğunluğu kendiliğinden düzelir veya immünosupresyona iyi yanıt verir. Hepatitin tam olarak düzelmesi genellikle 5-9 haftada gözlenir (gauci & ark., 2018). İpilimumab, nivolumab ve pembrolizumabın yarılanma sürelerinin sırasıyla 15, 27 ve 26 gün olduğuna dikkat etmek gerekir. Bu nedenle bu süreler boyunca hastayı izlemek önemlidir (kim & jung, 2016). Glukokortikoidlere yanıt veren ve karaciğer testlerini 1. derece veya altına düşüren hastalarda, metilprednizon dozu, prednizon gibi eşdeğer bir oral glukokortikoid dozuna dönüştürülebilir ve bu daha sonra azaltılabilir.

Glukokortikoidlerle tedavi edilen ancak, 3 ila 7 günlük tedaviden sonra karaciğer testlerinde gerileme olmayan veya minimal iyileşme olan hastalarda glukokortikoid dirençli İKNİ hepatotoksisitesi olduğu kabul edilir. Bu tür hastalar, hepatotoksisitenin diğer etiyolojileri ve olası karaciğer biyopsisi açısından değerlendirilmelidir. Glukokortikoid dirençli İKNİ hepatotoksisitesi olan hastalarda mikofenolat mofetili (başlangıç dozu 2×500 mg ila maksimum $2 \times 1,5$ g) glukokortikoidlerle eşzamanlı olarak uyguluyoruz. Bazı kılavuzlar,

glukokortikoid refrakter İKNİ hepatotoksitesi olan hastalarda azatiyoprini önerirken (Schneider & ark., 2021) genellikle daha iyi tolere edilebilirliği ve daha hızlı etki başlangıcı nedeniyle mikofenolat mofetili tercih ediyoruz (omori & ark. 2021), (nakano & ark., 2020). İKNİ hepatotoksitesinin glukokortikoidlere ve mikofenolat mofetile yanıt vermediği nadir durumlarda veya mikofenolatın tolere edilemediğinde, bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ekleriz . Kalsinörin nefrotoksite riski nedeniyle böbrek fonksiyon testleri haftalık olarak kontrol edilmelidir. Fulminan hepatitli hastalarda kullanılmış olan diğer ajanlar arasında **antitimosit globulin** tedavisi (Spänkuch & ark., 2017), azatiyoprini (reynolds &ark., 2018), budesonid ve tocilizumab (Stroud & ark., 2017),(moi &ark., 2021) yer alır.

Toplumsal kılavuzlar ve FDA, grade 4 hepatit için immünoterapiyi kalıcı olarak sonlandırmayı önerir (jennings & ark., 2019), (haanen &ark., 2017) Bununla birlikte grade 3 hepatiti olan hastalarda tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması kararı; hangi rejimin kullanıldığı, tedavi kesildikten sonra karaciğer enzimlerinin seyri ve hastalığın immünoterapiye yanıtı göz önüne alınarak, doktor ve hasta tarafından ortaklaşa verilmelidir. İlâveten, immünoterapi sınıflarının değiştirilmesi (CTLA-4 vs. PD-1/PD-L1) İKNİ ilişkili hepatit için düşünülebilir, bu yaklaşım diğer immün ilişkili yan etkiler iyileştikten sonra immünoterapi tedavisinin devamına olanak tanıyabilir (jennings & ark., 2019).

irAE'ler geliştiren hastalar, irAE'ler geliştirmeyenlere kıyasla genellikle kansere karşı daha iyi bir terapötik yanıt gösterirler, bu da otoimmünite ile İKNİ'ler tarafından ortaya çıkarılan antitümör etki arasında yakın bir bağlantı olduğunu düşündürür (das & Johnson, 2019),(chang & ark., 2018). Gerçekten de, giderek artan sayıda kanıt, irAE'leri olan hastaların progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve genel yanıt oranında, irAE geliştirmeyenlere göre belirgin iyileşmeler gösterdiğini öne sürüyor. Anti-PD-1 ve anri-PD-L1 ile tedavi edilen hastalarda anti-ctla-4 ile tedavi edilenlere göre daha tutarlı veriler var (das & Johnson, 2019). Artan sağkalım ile ilişkili farklı organa özgü irAE'ler arasında en tutarlı veriler, özellikle döküntü ve vitiligo olmak üzere dermatolojik irAE'lerdir (keller M. & ark., 2015), (Teulings & ark., 2015). Bununla birlikte, hangi irAE'ye özgü faktörlerin (etkilenen organ, ciddiyet, başlangıç zamanlaması veya terapötik müdahale gibi) hayatta kalma artışına katkıda bulunmada önemli bir role sahip olabileceği konusunda pek çok soru vardır (das & Johnson, 2019).

Sonuç

Hepatotoksite, immünoterapilerin nadir görülen ancak klinik olarak önemli bir yan etkisidir. İmmünoterapilerin kullanımı giderek artmaktadır. Hekimler tarafından immün ilişkili yan etkilerin hızlı bir şekilde tanınması ve tedavi edilmesinin önemi her geçen gün artmaktadır. Birçok vaka, tedavi kesilerek veya immünosupresif tedaviye başlayarak yönetilebilir. Erken tanı koymak ve riskli hastaları belirlemek, hastaları steroid ilişkili yan etkilerin ek yükünden korur. İmmün ilişkili hepatit, tedavi başlangıcında ve her tedavi öncesi rutin karaciğer testlerinin takibi ile kolayca saptanabilir ve yapılması gerekir. Ancak karaciğer enzimlerindeki herhangi bir artış; ilaca bağlı karaciğer hastalığı, viral hepatitler, metastatik karaciğer hastalığı gibi sık görülen nedenlerden dolayı olabileceği için tam kapsamlı değerlendirme gerektirir. Hepatoksite insidansı, çoklu immünoterapi kullanımında, immünoterapilerin kemoterapilerle kombinasyonunda ve diğer hepatit dışı immün ilişkili yan etkilerin görüldüğü durumlarda artabilir. Karaciğer biyopsisi, özellikle fibrin birikimli granülomlar görülüyorsa (özellikle ipilimumab kullanan hastalarda), hepatit tanısı koymaya yardımcı olabilir. Ek olarak, biyopside hafif inflamasyonu olanlarda, kortikosteroidlerin kullanılmasını azaltmak için kullanılabilir.

KAYNAKÇA

Abu-sbeih h, Tang T, Ali Fs, johnson Dh, Qiao W, Diab A, et al. (2018) The impact of immune checkpoint inhibitor-related adverse events and their immunosuppressive treatment on patients' outcomes. *j immunother precis Oncol*. 2018;1(1):7-18.

Bersanelli M & Buti S. (2017) From targeting the tumor to targeting the immunesystem: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. *World J clin Oncol*. 2017;8(1):37-53.

Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. (2018) Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):17-65. doi: 10.1210/er.2018-00006.

Cohen JV, Dougan M, Zubiri L, Reynolds KL, Sullivan RJ, Misdraji J. (2021) Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors. *Mod Pathol*. 2021 Feb;34(2):426-437. doi: 10.1038/s41379-020-00653-1.

Cramer p & Bresalier Rs. (2017) Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors. *curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(1):3. doi: 10.1007/s11894-017-0540-6.

Das S & Johnson DB. (2019) Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 15;7(1):306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8.

De Martin E, Michot jM, papouin B, champiat s, Mateus c, Lambotte O, et al. (2018) characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *j hepatol*. 2018;68(6):1181-90. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.

Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. (2016) Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):886-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136.

Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon c, pages c, poté N, Roux O, et al (2018) pATtO group. immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *j hepatol*. 2018;69(2):548-50. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.034.

Haanen jBAG, carbonnel F, Robert c, Kerr KM, peters s, Larkin j, et al; (2017) EsMO Guidelines committee. Management of toxicities from immunotherapy: EsMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42. doi: 10.1093/annonc/mdx225.

Jennings jj, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis jh. (2019) hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(3):231-44. doi:10.1080/17425255.2019.1574744.

Kanjanapan Y et al. (2019) Delayed immune-related adverse events in assessment for dose-limiting toxicity in early phase immunotherapy trials. *Eur. J. Cancer* 107, 1–7 (2019).

Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL & Hansen AR (2017) Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol* 28, 2377–2385 (2017).

Kim Kp & jung h. (2016) clinical pharmacologic aspects of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Transl clin pharmacol*. 2016;24(1):7-12. doi: 10.12793/tcp.2016.24.1.7.

Kim KW, Ramaiya Nh, Krajewski KM, jagannathan jp, Tirumani sh, srivastava A, ibrahim N. (2013) ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *invest New Drugs*. 2013;31(4):1071-7. doi: 10.1007/s10637-013-9939-6.

Larkin J et al. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med* 373, 23–34 (2015).

Li M, Sack JS, Bell P, Rahma OE, Srivastava A, Grover S, Zucker SD (2021) Utility of Liver Biopsy in Diagnosis and Management of High-grade Immune Checkpoint Inhibitor Hepatitis in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):1711-1714. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4342.

Moi L, Bouchaab H, Mederos N, Nguyen-Ngoc T, Perreau M, Fenwick C, Vaucher J, Sempoux C, Peters S, Obeid M. (2020) Personalized Cytokine-Directed Therapy With Tocilizumab for Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cholangiohepatitis. *J Thorac Oncol*. 2021 Feb;16(2):318-326. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.007.

Nakai Y, Otsuka T, Inoue T, Nawa T, Hatano K, Yamamoto Y, Nagahara A, Nakayama M, Kakimoto KI, Nishimura K. (2021) Two cases of delayed onset of immune-related adverse events after discontinuation of nivolumab in patients with metastatic renal cell cancer. *IJU Case Rep*. 2021 Jun 28;4(5):326-329. doi: 10.1002/iju5.12338.

Nakano K, Nishizawa M, Fukuda N, Urasaki T, Wang X, Mitani H, Takahashi S. (2020) Mycophenolate mofetil as a successful treatment of corticosteroid-resistant immune checkpoint inhibitor-induced hepatitis. *Oxf Med Case Reports*. 2020 May 23;2020(4):omaa027. doi: 10.1093/omcr/omaa027.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2019)

Omori G, Takada K, Murase K, Hayasaka N, Nakamura H, Iyama S, Ohnuma H, Miyanishi K, Fukuta F, Tanaka T, Masumori N, Kato J. (2020) Successful mycophenolate mofetil treatment of a patient with severe steroid-refractory hepatitis evoked by nivolumab plus ipilimumab treatment for relapsed bladder cancer. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 4;9(2):654-659. doi: 10.1002/ccr3.3597.

Parakh S, Cebon J & Klein O (2018) Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy. *Oncologist* 23, 849–851 (2018)

Pauken KE, Dougan M, Rose NR, Lichtman AH, Sharpe AH. (2019) Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities. *Trends Immunol*. 2019 Jun;40(6):511-523. doi: 10.1016/j.it.2019.04.002.

Postow MA (2015) Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am soc clin Oncol Educ Book*. 2015:76-83. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.

Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, Lambotte O, Mariette X, Prat A, Suárez-Almazor ME. (2020) Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 7;6(1):38. doi: 10.1038/s41572-020-0160-6.

Reynolds K, Thomas M & Dougan M. (2018) Diagnosis and Management of Hepatitis in Patients on Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2018 Sep;23(9):991-997. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0174.

Ribas A, hodi Fs, callahan M, Konto c, Wolchok j. (2018) Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl j Med*. 2013;368(14):1365-6. doi: 10.1056/NEJMc1302338.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. (2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.

Sandigursky S & Mor (2018) A Immune-Related Adverse Events in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr. Rheumatol. Rep* 20, 65 (2018).

Schneider Bj, Naidoo j, santomasso BD, Lacchetti c, Adkins s, Anadkat M, et al. (2021) Management of immune-Related Adverse Events in patients Treated With immune checkpoint inhibitor Therapy: AscO Guideline Update. *j clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126. doi: 10.1200/jco.21.01440.

Spänkuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, Noor S, Forschner A, Garbe C, Amaral T. (2017) Severe hepatitis under combined immunotherapy: Resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:203-205. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.018.

Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, Cherukuri S, Parent T, Hardin J, Walker P. (2019) Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Apr;25(3):551-557. doi: 10.1177/1078155217745144.

Sznol M, Ferrucci pF, hogg D, Atkins MB, Wolter p, Guidoboni M, et al. (2017) Pooled Analysis safety profile of Nivolumab and ipilimumab combination Therapy in patients With Advanced Melanoma. *j clin Oncol*. 2017; 35(34):3815-22. doi: 10.1200/jco.2016.72.1167.

Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, Luiten RM. (2015) Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):773-81. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4756.

Thompson JA, schneider Bj, Brahmer j, Andrews s, Armand p, Bhatia s, et al. (2020) NccN Guidelines insights: Management of immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *j Natl compr canc Netw*. 2020;18(3): 230-241. doi: 10.6004/jnccn.2020.0012.

Yoest JM. (2017) Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *Immunotargets Ther*. 2017 Oct 10;6:73-82. doi: 10.2147/ITT.S126227.

Wang DY, salem JE, cohen JV, chandra s, Menzer c, Ye F, et al. (2018) Fatal Toxic Effects Associated With immune checkpoint inhibitors: A systematic Review and Meta-analysis. *jAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

Wang W, Lie p, Guo M, he j. (2017) Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and metaanalysis of published data. *int j cancer*. 2017;141(5):1018-28. doi: 10.1002/ijc.30678.

Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier s, Lutzky j, Thomas L, et al. (2010) ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind,

multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):155-64. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70334-1.

Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, Zhou GQ, Li WF, Mao YP, Hsu C, Liu Q, Lin AH, Tang LL, Sun Y, Ma J. (2018) Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2018 Nov 8;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli Ve Toksisite Yönetimi

Yasemin KARACAN¹
Nermin KENİ BEGENDİ²

Giriş

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) süreci 3 aşama ile tartışılacaktır. Birinci aşama biyolojik ajanlar ve/veya radyasyon, miyeloablatif ve/veya miyeloablatif olmayan kemoterapi kombinasyonu verilen hazırlama rejimi aşamasıdır. Bu aşamanın iki amacı vardır: geleneksel kemoterapiye dirençli kanser hücrelerini yok etmek ve alıcıda immünoşüpresyon oluşturup verici hücrelerin reddedilmesini önlemektir. Naklin ikinci aşaması, akraba/akraba dışı donörden kemik iliği, periferik kan veya kordon kanı toplanan kök hücreler intravenöz olarak alıcıya verilme aşamasıdır. Daha sonra, alıcının sağlıklı kök hücreler yapmaya başladığı bir engraftman süresi başlar. Üçüncü olarak, greft versus host hastalığı profilaksisi açısından, bir greft manipülasyonu veya immünoşüpresif tedavi yönteminin seçilmesinden oluşur. T hücresi depleksyonu yoluyla greft manipülasyonu seçilirse, T hücreleri nakilden önce donör hücrelerinden ayrıştırılır. İmmünoşüpresif tedavi (kalsinörin inhibitörleri gibi) seçilirse, hastalar bu ilacı nakilden sonraki gün almaya başlar. Bazı hastalar her iki yöntemde de ihtiyaç duyar. AKHN' nin hematolojik malignitelerin (akut miyeloid lösemi gibi) tedavisinde ana amacı, greft-tümör lösemi etkisini yaratmak (hastalığa karşı immünolojik bir saldırı oluşturabilecek, donör kaynaklı bir bağışıklık sisteminin oluşturulması ve geliştirilmesini sağlamak' tır. AKHN sonrası oluşan erken, geç ve uzun dönem tedavi etkileri için risk faktörleri arasında önceden var olan komorbiditeler, nakilden önce aldığı tedaviler, hazırlama rejimi tipi, alıcı özellikleri (nakil yaşı gibi), kök hücre kaynağı, donör özellikleri ve GVHH profilaksi ve tedavisi gibi özelliklere bağlıdır. Ayrıca nakil protokolü kardiyovasküler problemler, endokrin anormallikleri, bağışıklık kaybı, iskelet sistemi problemleri, kronik böbrek hastalığı, pulmoner komplikasyonlar, oküler komplikasyonlar ve sekonder maligniteleri gibi sorunlara yol açar. (Sloan & Cancer, 2015)

Bu kılavuz, AKHN hastalarının nakil sürecini, tedavi ve uzun dönem etkilerinden bahsetmektedir. Tedavi risk faktörlerinin önlenmesi, değerlendirilmesi ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Her ne kadar AKHN hastaları diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok problem açısından yüksek risk altında olsalar da rutin sağlık taraması ve kontrolleri önerilmektedir. Ayrıca uzmanlar bu hasta popülasyonu için ömür boyu takip önermektedir. Bu kılavuzun AKHN hastalarında güncel yaklaşımlar hakkında hemşirelere ışık tutacağı düşünülmektedir.

Allojenik Kök Hücre Nakli

Allojenik Kök Hücre Nakli (AKHN) sağlıklı ve uygun bir donörden alınan hematopoietik kök hücrelerin hastaya verilmesi işlemine denir. Ancak nakilden önce hastalık tipine göre hastalığın remisyonunda olması gerekir ve infüzyondan önce yüksek doz bir

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye ORCID:0000-0001-8616-4935

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Afyon, Türkiye ORCID:0000- 0002-7570-1552

kemoterapi/radyoterapi (hazırlama rejimi) alması gerekmektedir. AKHN kardeş, ikiz ya da akraba dışı gönüllü donörler aracılığıyla yapılır. Kök hücre toplanması pelvis, periferik ya da kordon kanı kullanılarak toplama işlemi yapılır.(Araujo et al., 2015)

Nakil Öncesi Hasta ve Donör Değerlendirme

AKHN sonrası gelişebilecek problemlerin azaltılması ve kök hücre naklinde başarının artabilmesi için hasta ve donör belirlenirken tüm sistemlerle değerlendirilmesi gerekir. Ortaya çıkan problemler olarak hazırlama rejiminin tüm sistemlerde değişik toksisiteler yaratabilmesi de sözkonusudur. Bunun için hasta nakil hazırlığı içinde böbrek, karaciğer, kardiyak, solunum fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Görme ve işitme ile ilgili problem varlığında hastanın tedaviye uyumu etkilenebilir. Enfeksiyon kaynağı oluşturabilecek etkenler özellikle viral seroloji ve diş sağlığı açısından hasta kontrolleri yapılır. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı sterilite geliştiği bilinmektedir. Aile ile bu konu görüşülmeli kriyoprezervasyon hakkında bilgilendirilmeli, profesyonel destek alabilmesi için yönlendirilmeli ve danışmanlık yapılmalıdır. Nakil öncesi beta HCG ile gebelik durumu da bakılır. Kemoterapi sonrası gelişen trombositopeni menstürel siklusu devam eden kadınlarda kanamayı artırdığından ya da siklusu kısaltabildiğinden kadın-doğum uzmanı tarafından öncesi değerlendirilip uygun ajanlar başlanmaktadır.

Hastanın yaşı değerlendirilirken yalnızca kronolojik yaşı değil biyolojik yaş ve performans durumu, HKHN' ne özgü komorbidite indeksi, EBMT risk skoru, mortalite risk skoru gibi skalalarla birlikte değerlendirilmelidir.(Majhail et al., 2015)

AKHN sonrası hastada psikolojik problemler tedavi ve bakımı ile ilgili önerileri anlama, kendine bakım da yetersizlik ve tedavi sürecine uyumla ilgili problemlere neden olur. Hastanın sosyal, aile yapısı alışkanlıkları da bu açıdan önemlidir.

Geçerli yasa ve yönetmeliklerle tanımlandığı gibi allojenik donör uygunluğu, bir hekim tarafından tarih, muayene, tıbbi kayıt incelemesi ve donörün değerlendirildiği testlerden sonra belirlenecektir. Donör uygunluk tespiti, alıcının hazırlık rejimi başlatılmadan önce ve allojenik donör mobilizasyon rejimine başlamadan önce alıcının tıbbi kaydında açıkça belgelenmelidir. Hücre toplama prosedürü, donör olma risk ve faydaları, yapılan test, prosedürler ve geçerli yasa- yönetmeliklere göre hakları anlayabileceği şekilde açıklanmalıdır. Alternatif toplama yöntemlerinin açıklanması ve mahremiyetinin sağlanması gerekmektedir Bağışçının bağış yapmayı reddetme hakkı olduğu ancak bu tür bir ret olayının alıcıya getireceği potansiyel sonuçlardan haberdar edilecektir. Allojenik donörden aydınlatılmış onamın alınması gerekmektedir. Dünyada bazı ülkelerde 18 yaşın altındaki çocukların akraba dışı alıcılar için hematopoietik kök hücre bağışlamasına izin verilmemektedir.(Charley et al., 2018) Akraba donörde yaş sınırı belirlenmemiş olup akraba dışı yapılan nakil için 18-55 yaş grubu donör tercih edilmesi istenmektedir. Erişkin nakillerde istenen donör aslında hastanın HLA antijenlerinde tam uyum gözlenen ikiz kardeşidir. Donörün kronik bir hastalığı, soygeçmiş özellikleri, allerji ve bağımlılık, kadınlarda doğum öyküsü ve hamilelik varlığı, viral seroloji değerlendirilmelidir. İdeal olarak belirlenecek donör hiç doğurmamış kadın ya da erkek ve citemegalovirüs negatif olan donördür.

Donör Mobilizasyonu

Tüm hücresel tedavilerde önemli ve etkili ilk adım, donör veya hastanın hücrelerini toplamaktır. Sitokinlerin hemotopoezde önemli rolü olup kemik iliği progenitor hücrelerinin sitokinlere maruziyeti ile kararlı kan hücreleri olgunlaşması ve çoğalması sağlanmaktadır. AKHN' de kemik iliğinden veya periferik kandan allojenik hematopoietik progenitor hücreler toplanır. Aferez işlemi sırasında, kimerik antijen reseptörü T hücreleri, lenfositler veya

monositler periferik kandan toplanabilmektedir. Mobilizasyon öncesi materyal toplarken donör güvenliği birincil derecede önemlidir. Periferik kan kök hücreleri, hem otolog hem de allojenik ortamlarda hasat edilmiş kemik iliği kök hücrelerinin yerini almıştır. Periferik olarak toplanan hücrelerin avantajları arasında daha yüksek kök hücre dozu, daha hızlı aşılama, donör / hasta rahatsızlığında azalma ve allojenik ortamda daha iyi greft-lösemi etkisi yer alır. Aferez makinesinde, tam kan santrifüj ile bileşenlerine ayrılır ve eritrosit deplesyonu yapıp, kök hücre ürünü elde edilerek, aynı anda diğer kan bileşenlerini donöre geri döndürme işlemi gerçekleştirilir.(Charley et al., 2018)

Periferik olarak toplanan kök hücreler, hematopoietik kök hücre nakli için bir kaynak olarak giderek %71 oranlarında kullanılmakta ve kemik iliğine oranla daha fazla tercih edilmektedir. Bunun başlıca nedeni, engrafman gelişimi, genel anesteziye kaçınma ve verici için daha (Source, 2018)kolay bir işlem, ayaktan tedavi edilebilmesi ve maliyetin daha düşmesidir. Granülosit koloni stimüle edici faktörü (G-CSF) diğer sitokinlere kıyasla etkinliği ve düşük toksisite profili nedeniyle, kandaki miyeloid progenitör hücrelerin seviyesini artırmak için en yaygın olarak kullanılan sitokindir.(Charley et al., 2018) Allojenik kök hücre vericilerinin mobilizasyonu için (G-CSF) 4-6 gün boyunca subkutan uygulama olarak tercih edilmektedir. Özellikle G-CSF'ye zayıf yanıt verenlerde kullanılabilen diğer ajan günümüzde plerixafordur. G-CSF için yaygın olarak kullanılan doz 4-6 gün boyunca 10 ug/kg/gün hesaplaması şeklindedir. Kök hücre mobilizasyon için minimum CD34 + hücre sayısı $10 \times 10^6/L$ dir. Kök hücre nakli başarısını etkileyen donörle ilgili faktörler vericinin ağırlığı, cinsiyet, hasat öncesi CD34 + hücre sayısı ve beyaz kan hücre sayısı ve yaşıdır. Ayrıca hücre sayısını ileri yaş, laktat dehidrojenaz ve sigara içiminin olumsuz etkilediği bildirilmiştir.(Algeithi et al., 2020)(Hamasaki et al., 2019) Çocuk donörler için mobilizasyon prosedürü farklıdır.(Charley et al., 2018)

Hazırlama Rejimi

AKHN öncesi hastalığı tedavi etmek ve immunosupresyonu sağlayarak graft reddini önlemek amacıyla verilen yüksek doz kemoterapi/radyoterapi ye verilen isimdir. Radyoterapi uygulaması tüm beden ışınlaması (TVI) olarak yapılmaktadır.

Hazırlama rejimi uygulanan doz yoğunluğuna göre miyeloablatif (MA)-standart ve mini nakil/nonmiyeloablatif (NMA) rejimler olarak 2 ana grupta değerlendirilmektedir. Myeloablatif yapılan hazırlama rejiminin amacı T lenfositlerini ortadan kaldırmak, tümör yükünü azaltmak, immunosupresyon yapmaktır. Non-miyeloablatif hazırlama rejimlerinin tercih sebebi ise yaşlılık, komorbid hastalıkların varlığıdır. Non-miyeloablatif hazırlama rejimi; İndirgenmiş yoğunlukta rejim (*Reduced Intensity Conditioning: RIC*) ve Minimal miyelosupresif rejim (gerçek NMR) olarak 2 ye ayrılmaktadır.

Ablatif rejim: Bu16/Cy (busulfan 16 mg/kg-siklofosfamid), TBI/Cy (Total vücut ışınlaması-Cy), F-TT (fludarabin/thiotepa),

RIC: MF (melfalan-fludarabin- melfalan 180 mg/m²), TT-Cy (thiotepa/Cy), Bu8/F/ATG (busulfan 8 mg/kg, fludarabin/ATG),

Non-ablatif rejim: FCy (fludarabin, siklofosfamid), F-TBI (Fludarabin/TBI-2Gy), TBI-2Gy, MF (melfalan-fludarabin- melfalan 140 mg/m²), Flag-Ida olarak kemoterapi ve TBI hazırlama rejimleri verilmektedir.

NMR 50 yaşın üzerindeki veya anlamlı komorbiditeleri olan hastalar için en uygun olanıdır. 50 yaşın altındaki hastalar için daha yoğun rejimler düşünülebilir. Verilen hazırlama rejimindeki dozun niteliğine göre yan etki potansiyeli değişmektedir. Yoğunluğu azaltılmış rejimlerde relaps riski ve GVHH riski yüksek myeloablatif rejimde, fırsatçı enfeksiyonlar,

pulmoner problem, sinüzidial obstrüksiyon (SOS), sekonder malingnensi gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Hemşireler HKHN’yi takiben enfeksiyonları ve diğer ciddi etkileri önlemek ve yönetmek için; trombositopeninin neden olduğu kanama riski, anemiden kaynaklanan yorgunluk, kemo-/ radyoterapinin ve ilişkili ilaçların kalıcı etkileri, mukozite bağlı ağrı, sepsis, beslenme bozukluğu, psikososyal sıtılar, izolasyon gibi birçok konuda bilgili olmalıdır.(EBMT, 2019)

Engrafman

Hazırlama rejimi verildikten ve nakil yapıldıktan sonra gelişen aplazi sonrası kan elemanlarının tekrar yapılanmasına engrafman denir. Engrafmanın gelişmesi bizde donörün hücrelerinin alıcıda yerleştiğini göstermektedir. AKHN için verilen hücre sayısı en az $CD34+ >3 \times 10^6/ kg$ olup başarısını artırmak için $CD34+ >5 \times 10^6/ kg$ olması beklenmektedir.(To et al., 2011) Engrafman nötrofil ve trombosit engrafmanı olarak ikiye ayrılmaktadır. Ard ardına 3 gün yapılan değerlendirmede nötrofil sayısının 500 ya da $1000/mm^3$ ün üzerinde olduğu ilk gün nötrofil engrafmanı olarak kabul edilir. Benzer olarak ard arda 3 gün trombosit desteği gerçekleştirilmeden, trombosit değerinin $\geq 20.000/ mm^3$ ün olması trombosit engrafmanı olarak tanımlanır.(American Cancer Society, 2016)

AKHN çeşitli hematolojik bozukluklar için altın standart küratif yaklaşım haline gelmiştir. Hematolojik maligniteleri olan hastaların genel sağkalım ve tedavi oranları, AKHN ve modern antitümör yöntemleri ile dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Günümüzde yaşamı tehdit eden ya da hastanın yaşam kalitesini kötüleştirebilecek erken ve geç nakil ile ilgili komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Allojenik sonrası HKHN komplikasyonları kök hücre alımı ve medüller aplazi döneminde kullanılan ilaçların toksisitesinden, alopesi, sterilite, bulantı, kusma, mukozit, ishal ve greft yetersizliği, graft versus host hastalığı (GVHH), yanı sıra pansitopeniden kaynaklanan bakteriyel, fungal, viral enfeksiyon olasılığını arttırmaktadır.(Araujo et al., 2015),(Ataca Atilla et al., 2016)

Risk ve komplikasyon tipi, nakil öncesi hazırlama rejimi, hastanın yaşına, allojenik nakil zamanına, mevcut komorbid hastalıklar ve diğer prognozu etkileyecek parametrelere bağlıdır. Altta yatan primer hastalık ve greft ile konakçı arasındaki immun problemler en önemli mortalite nedenleridir. Erken ve geç komplikasyonlar olarak iki bölüme ayırabiliriz.(Trajkovska et al., 2017)

Erken komplikasyonlar ilk 100 günde meydana gelen sorunlar olarak ele alınmaktadır. GVHH, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu hemorajik sistit, trombotik mikroanjyopati, üst solunum yolu komplikasyonlarıdır.(Trajkovska et al., 2017)

Kimerizm

Nakil sonrası yeni gelişen hematopoezin donör veya alıcı kaynaklı olduğunu belgelemek çok önemlidir. Transplant sonrası hematopoezin genotip kaynaklı araştırmalarına kimerizm analizi denir. “Kimerizm” terimi ilk kez 1951 yılında Andresen, iki veya daha fazla farklı bir organizmanın zigot hücrelerinin bir “kimera” olduğunu söyledikten sonra 1956'dan beri bu terim nakil alanında kullanıldı Chimera, terimi, aslan başı ile Yunan mitolojisine atıfta bulunur. AKHN sonrası engraftmanı korumak için hematopoez donör kaynaklı devam etmesi gerekmektedir. Hematopoietik hücrelerin bu birlikteliğine karma kimerizm (Miks kimerizm) denir. Tüm hücreler donör kökenliyse, hasta “tam kimera” ve “tam kimerizm” gösterir.(EBMT, 2019)

Erken ve Geç Komplikasyonlar

AKHN sürecinde gelişen hasta, hastalık ve tedavi ile ilişkili olarak ortaya çıkan erken ve geç komplikasyonlar olarak ayrılabilir (Şekil 1). (Tichelli et al., 2008) Erken komplikasyonlar, ilk 100 günde ortaya çıkan hemorajik sistit, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), trombotik mikroanjiyopati, üst solunum yolu komplikasyonları, enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve mantar) dır. Geç komplikasyonlar 100 günden sonra ortaya çıkan komplikasyondur. Bu dönemde hücresel bağışıklık tamamlanmasına rağmen hümmoral bağışıklık yıllar içerisinde oluşacaktır. Bu komplikasyonlar, GVHH, kardiyolojik (aritmî, kardiyomiyopati, arterial hipertansiyon gibi) solunum (bronşial obliterans gibi), GIS, nefrolojik, iskelet, endokrin, nörolojik problemler, infertilite, sekonder maligniteler ve nükstür. (Trajkovska et al., 2017) Aşağıda ortaya çıkan komplikasyonlardan risk, tanı ve tedavi yöntemleriyle bahsedilecektir.

Veno-Oklüsiv Hastalık (VOH)/Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS)

Lenfositlerin uyarımı antijenler aracılığıyla yapılmaktadır. Uyarılan T hücreleri ile yardımcı T hücreleri aktive olup B lenfositlerini uyarıcı maddeler salgılanıp bu hücreler sitokin adını alır. KHN yapılan olgularda sitokinler ve/veya hazırlık rejimi gibi nedenlere bağlı damar endotelinde zedelenme meydana gelmektedir. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) AKHN ve OKHN' den sonra gelişebilen komplikasyonlardan biridir. Genellikle nakilden 7-10 gün sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğu, kilo alımı, sağ üst kadranda ağrı, hiperbilirubinemi ve karında asit oluşumu ile karakterizedir. Hastalığın insidansı %5 ile %50 arasında değişmektedir. Vakaların %50-80' inde 2-4 hafta içinde klinik durumda iyileşme gözlenir. Genel olarak hastaların yaklaşık %30' u ise kaybedilmektedir. Oluşan bu tablo ilerleyici olarak diğer organ ve sistemlerde de yetmezliklere de neden olmaktadır. Hepatik SOS tanısını koymak için literatürde farklı iki merkez Seattle (McDonald) ve Baltimore (Jones) tanı kriterleri kullanılmaktadır.

Seattle kriterleri, HKHN'den sonraki 30 gün içinde meydana gelen tablodan en az ikisi, Modifiye Seattle kriterleri, HKHN'den sonraki 20 gün içinde en az ikisi, Baltimore kriterleri, HKHN'den sonraki 21 gün içinde hiperbilirubinemi ≥ 2 mg / dL ile birlikte en az ikisinin gelişimini SOS tanısını koydurabilir (Tablo 1). (Yakushijin et al., 2016)

Tablo 1. SOS Kriterleri

Seattle Kriterleri	Modifiye Seattle Kriterleri	Baltimore Kriterleri
Sarılık	Hiperbilirubinemi ≥ 2 mg / dL	Hepatomegali
Hepatomegali ve sağ üst kadranda ağrısı	Karaciğer kökenli hepatomegali veya sağ üst kadranda ağrı	Asit
Asit ve / veya belirlenemeyen kilo alımı (≥ 2)	Ani kiloda artma ($\geq \% 2$)	Kilo alımı ($\geq \% 5$)

SOS gelişimine neden olan faktörler siroz öyküsü, hepatik fibrozis, HCV, altta yatan başka bir karaciğer hastalığı, önceki aldığı kemoterapi rejimi ve daha önce geçirilmiş SOS hastalığıdır. Non-myeloablatif rejim kullanılması hepatoksisite riskini azalttığı için özellikle fibrozisi olan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca total vücut radyasyon dozu azaltılması, siklofosamid kullanımının busulfan kullanımından önce ve sonra yapılmaması SOS riskini azaltır.

Tedavi şekli öncelikle profilaksi daha sonra ise destek tedavi ve ağır SOS tedavisi olarak yapılmaktadır. Profilaksi amacıyla safra tuzları, defibrotid, prostoglandin E1, glutamin ve pentoksifilin verilebilir. Profilaksi de rejimle birlikte literatürde infüzyon olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının güvenli ancak etkili bir yöntem olmadığı bildirilmektedir.

SOS destek tedavisi intravasküler volümün sağlanması ile birlikte sodyum kısıtlaması, diüretikler, plazma genişleticiler ile onkotik basıncın sağlanması, diğer organ ve sistemlere ait yetmezliklerin desteklenmesi, ağrı için sedatif ya da opiatlar uygulamasından oluşmaktadır.

Şiddetli SOS böbrek yetmezliği ve/veya solunum yetmezliğinin tanı sırasında ortaya çıkmasıdır. Hastalarda renal diyaliz, hemoperfüzyon, mekanik ventilasyon gerekebilir. Ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) takılmasından bahsedilmektedir. Defibrotid kullanımı hepatik SOS tedavisinde trombomodülün sentezini tetikleyen, endojen t-PA'yı artıran ve PAI-1'ı azaltan bir nükleotid olarak kullanılmaktadır.(Yakushijin et al., 2016)

Graft Versus Host Hastalığı

Graft versus host hastalığı (GVHH) alıcıda (hasta) bulunan doku antijenlerini tanıyarak donör T hücrelerinin aktivasyonu ile ortaya çıkan fizyopatolojik bir olaydır. AKHN de donör ve alıcı arasında HLA antijenlerinin A, B, C ve DR1 lokuslarında tam bir eşleşme olmasıdır. GVHH nakilden sonra klinik ve histopatolojik olarak farklı özelliklerle ortaya çıkmaktadır. GVHH sınıflaması olarak 2005'ten önce, 100. günden önce klinik belirtilerle sonuçlanan herhangi bir alloimmünite akut GVHH olarak adlandırılırken, 100. günden sonra herhangi bir klinik alloimmünite kronik GVHH olarak kabul ediliyordu. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)' ın 2005 yılında NIH Konsensüs Konferansında 100. gün olarak ayrılan zaman dilimi kaldırıldı. Klasik akut GVHH, 100. günden önce ortaya çıkar ve döküntü, toplam bilirubin yüksekliği ve ishal hacmiyle vücut yüzey alanının yüzdesine göre evrelendirilir. Geç akut GVHH 100. günden sonra ortaya çıkar ve kronik GVHH olmayan akut GVHH belirtileri ve semptomları olarak tanımlanır. Geç akut GVHH ayrıca klasik akut GVHH'nin devamı ise "kalıcı", klasik akut GVHH düzelirse "tekrarlayan" olarak 100. günden sonra tekrarlanır veya herhangi bir akut GVHH olmadan 100. günden sonra tekrarlanırsa "de novo" olarak sınıflanır. Ayrıca 2005 NIH Konsensüs Konferansı, aynı anda akut ve kronik GVHH bulunduğu "örtüşen kronik GVHH: Overlap" adı verilen yeni bir kategori önerdi. NIH' ın 2014 yılındaki konsensusunda kronik GVHH tanısı için en az 1 tanısal semptom ve organ ve dokunun en az bir tanısal biyopsisi eklendi (Tablo 2, Şekil 1(Vaillant, Angel A. Justiz Modi & Mohammadi, 2022)).

AGVHH görülme sıklığı HLA üzerindeki ptoteinlerin donör ve alıcıdaki uyum oranlarıyla doğrudan ilişkilidir. Kardeş donörde tam uyum söz konusu ise GVHH görülme sıklığı %30-%50 oranında iken, tam uyumlu olmayan akraba ve akraba dışı nakillerde %50-%80 oranında artış göstermektedir. Akut GVHH derecelendirmesi, I-IV arasında yapıpı tutulan organların ciddiyeti ve sayısına göre sınıflandırılır. Mortalitesi en yüksek grup Grade IV' dür. Akut GVHH HLA uyumunun niteliği, yaş, cinsiyet farklılığı, viral-etkenlerin negatif olması, genetik yatkınlık (TNF- α , IL-10 polimorfizmi) hastalığının tipi ve evresi ve hazırlama rejiminde kullanılan profilaksiye bağlıdır.

Akut GVHH genellikle deri, gastrointestinal sistem ve karaciğerde sırasıyla %70, %74 ve %44 oranında görülmektedir. Akciğerleri, böbrekleri, gözleri ve hematopoietik sistemi de tutabilmektedir. Aynı zamanda aktif bağışıklamaya karşı duyarlılığın azalmasıyla sonuçlanabilir. En yaygın cilt belirtisi, başlangıçta avuç içi, omuz ve ensede kaşıntılı veya ağrılı makülopapüler döküntüdür (Resim 1). Şiddetli GVHH'de, toksik epidermal nekrolizli (TEN)' i taklit eden büllöz lezyonlar gelişebilir. GI semptomlar en yaygın olarak diyare ve karın ağrısıdır ancak mukozit, mukozal ülserasyon, bulantı ve kusma da görülebilir. Oral almamasına rağmen hastada ishal salgısal olarak devam eder. İshal başlangıçta sulu olmakla birlikte kanlı hale gelebilmekte ve kan replasmanına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yeterli sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Karaciğer tutulumu genellikle kutanöz veya gastrointestinal tutulumla birlikte olur. Anormal karaciğer fonksiyon testleri tipik olarak yüksek bilirubin ve alkalın fosfataz seviyeleri ile karakteristiktir. Koagülopati ve amonyak yüksekliği nadirdir, ancak ciddi formlarda ortaya çıkabilir. Hepatomegali, idrar ve dışkı rengi soluktur (Tablo 2(Vaillant, Angel A. Justiz Modi & Mohammadi, 2022)).



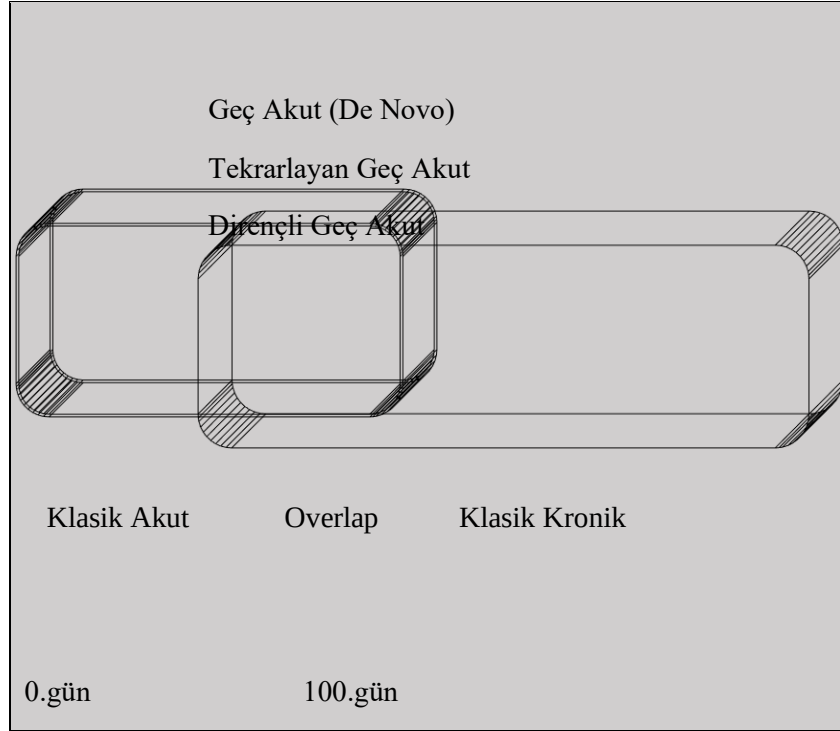
Resim 1. Akut GVHH

Tablo 2. AGVHH oluşum alanları ve derecesi

Oluşum alanı	Deri*	Bağırsak	Karaciğer/Bilirubin
I	Makülopapüler döküntü <%25 vücut yüzeyi	Diyare <500 ml /gün ya da tekrarlayan bulantı	2.0-3.0 mg/dL
II	Makülopapüler döküntü %25-50 vücut yüzeyi	Diyare>1000 ml/ gün	3.1-6.0 mg/dL
III	Jeneralize eritrodermi >%50	Diyare>1500 ml /gün	6.1-15 mg/dL
IV	Jeneralize eritrodermi ve bül oluşumu	İleus ile birlikte izleyen veya olmayan ciddi abdominal ağrı	>15 mg/dL
Derece	Deri	Bağırsak	Karaciğer
I	Evre I.II	Yok	Yok
II	Evre I.III	Evre I veya	Evre I
III	Evre I.III	Evre II.III veya	Evre II.III
IV	Evre I.IV	Evre II.IV veya	Evre II.IV

Kronik GVHH AKHN' nin en sık görülen ve ciddi geç komplikasyonudur. Başlangıç tipine bağlı olarak, kronik GVHH akut GVHH'den ilerleyici veya 100 günden sonra kronik

GVHH olarak gelişebilmektedir.(Trajkovska et al., 2017) Klinik olarak kronik GVHH, sıklıkla kalıcı organ fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan doku iltihabı ve fibrozu içeren pleiotropik, multiorgan sendromudur. Kronik GVHH temel olarak konağın immun sisteminin donör hücrelerle değiştirilmesinden kaynaklanır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2005 ve 2014 klinik araştırmalarda ortak bir dil ve prosedürlerin kullanılmasını sağlamak için kronik GVHH sınıflama sistemine ait terminolojiyi standardize etti. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ın geliştirdiği sınıflamada geç-başlangıçlı (late-onset) akut GVHH ve akut-kronik GVHH in aynı anda birlikteliği 'Overlap sendromu' olarak tanımlanmıştır (Şekil 1).(S. Lee et al., 2015)



Şekil 1. GVHH sınıflaması

Çoğu kronik GVHH olgusu HKHN'den sonraki ilk yıl içinde teşhis edilir, ancak etkilenen hastaların %5 ile %10'u kadar belirti ve semptom geliştirmez. Kronik GVHH'nin yaklaşık %30'u, herhangi bir akut GVHH olmadan kendiliğinden ortaya çıkar. Başlangıçta, birçok hastada inflamasyonlu bir deri döküntüsü, oral hassasiyet veya kuruluk ve gözde ise kuru, iritan görünüş mevcuttur. Transaminaz yükselmeleri ve eozinofili yaygındır. Bu erken belirtilerin standart kortikosteroid bazlı immünosupresyon ile kontrol edilmesi nispeten kolaydır, ancak immünosupresyon azaltıldığında genellikle aynı veya yeni belirtilerle KGVHH ortaya çıkabilir. Daha az yaygın ancak kontrol edilmesi çok daha zor olan diğer belirtiler arasında cilt sklerozu veya fasiit, bronşiyolit obliterans sendromu, lokal tedavilere yanıt vermeyen oral ülserler, şiddetli kuru gözler, serosit ve gastrointestinal (GIS) tutulum sayılabilir. Bu belirtiler standart immünosüpresif tedaviler, önemli organ işlev bozukluğuna neden olur ve genellikle dirençli veya kalıcıdır.(S. J. Lee, 2017)

Kronik GVHH gelişirken HLA üzerindeki Class 2 MHC moleküllerine karşılık olarak donör CD4 (+) T hücre aktivasyonu olmaktadır. Daha sonra IL-2, IL-4 ve IL-10 salınımı gerçekleşmektedir. Kronik GVHH de ortaya çıkan klinik belirtiler otoimmün hastalıklara benzetilmekte alloreaktif ve otreaktif immun problemlerle birlikte timusun da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Tanı genellikle kliniklidir. Hematopoietik hücre nakli yapılan tüm

hastalar, genellikle nakil sonrası ilk birkaç ay içinde ortaya çıkmasına rağmen, potansiyel GVHH riski altındadır. Deri ve gastrointestinal (genellikle rektal) biyopsiler tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Hastalığın evrelendirilmesi semptomların kapsamına ve laboratuvar anormalliklerine dayanır. Tanı ve prognoz için günümüzde ST2, REG3alpha ve TNFR1 gibi biyobelirteçler bulunmaktadır (Vaillant, Angel A. Justiz Modi & Mohammadi, 2022). İmmunolojik reaksiyon sırasında GVHH gelişimi ile hastada neoplastik relaps insidansı düşmektedir. Buna graft versus lösemi etkisi denir. (Araujo et al., 2015)

AKHN yapılan tüm hastalara GVHH için profilaktik tedavi uygulanmalıdır. Tedavi protokolleri kuruma göre farklılık gösterir, ancak en sık siklosporin ve metotreksat kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antiviral ve antifungal profilaksi, enfeksiyon riskini azaltmak için nakilden sonra eklenmektedir. GVHH tedavisi, ilgili semptomların ve organların şiddetine bağlıdır. Çoğu tedavi seçeneği, donör T hücrelerinin immünosupresyonuna odaklanır ve greft lösemi yanıtını azaltmaktan kaçınırken GVHH semptomlarını azaltmaya çalışır. Kortikosteroidler en sık kullanılan tedavi olmaya devam etmektedir. Grade 1 GVHH genellikle lokal semptomları kontrol etmek için topikal tacrolimus gibi topikal steroidlerle yönetilir. Grade 2 veya üstü, metilprednizolon 2 mg / kg / gün sistemik steroidlerin günlük 2 doza bölünmesiyle tedavi edilir. Gastrointestinal tutulumu durumunda, emilemeyen bir kortikosteroid (budesonid veya beklometazon) ilavesi, tek başına sistemik tedaviden daha etkilidir. Ancak GIS enfeksiyonu varsa steroidlerden kaçınılmalıdır. GVHH ataklarını engellemek için steroidin birkaç ay boyunca kademeli olarak azaltılması önemlidir. Kronik GVHH'li hastalar genellikle uzun süreli steroid tedavisiyle karşı karşıyadır. Hatta bu tedavi bazen 2-3 yıl sürebilmektedir. Oktreotid, diyare miktarını azaltmak amacıyla eklenebilir. Steroidlere diğer ajanların eklenmesi, mikofenolat, etanersept, pentostatin, monoklonal antikörler, sirolimus, alfa-1-antitripsin, mezenkimal stromal hücreler ve ekstrakorporeal fotoferezdir. Bununla birlikte, etkinlikleri net değildir. Steroid dozunu ve süresini azaltmak amacıyla kronik GVHH için tedavi rejimine siklosporin eklenebilir (Vaillant, Angel A. Justiz Modi & Mohammadi, 2022).

Gastrointestinal tutulumu olan hastalar beslenme bozukluğu, çinko, magnezyum, B12 vitamini ve D vitamini anormallikleri nedeniyle değerlendirmelidir. Zamanında uygun tedavi ve profilaktik önlemlerin yanı sıra, hastalar GVHH'nin yönetimini iyileştirmek için bazı iyileştirici önlemler hakkında danışmanlık ve eğitim alabilirler. Hemşire nemlendirici kullanımı, güneşe çıkarken uygun SPF ile güneş koruyucu losyon uygulama, kıyafetlerini pamuklu olması ve yapışan dar giymemesi konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Diyetinde baharatlı ve asitli yiyecekler almaması ve diyareye neden olabilecek maddelerden kaçınması konusunda uyarılmalıdır. El yıkama, maske ve hijyen konusunda bilgilendirilmelidir. Hasta ve bakım vericilerin influenza ve pnömokoklara karşı aşılınması hakkında bilgi verilmelidir (Vaillant, Angel A. Justiz Modi & Mohammadi, 2022).

ENFEKSİYON

Hazırlama rejiminin verilmesiyle hemotopoietik sistem, organ ve dokular etkilenmektedir. Kemoterapiden sonra AKHN' de kan sayımında 20-30 güne kadar toparlanma gerçekleşir. Nötropeni kavramı, mutlak nötrofil sayısı <500 hücre / mm^3 olduğunda ortaya çıkar. AKHN sonrası morbidite ve mortalite riski nakil tipi, kök hücre kaynağı, altta yatan hastalık, remisyon durumu, akraba-akraba dışı donör oluşu, hazırlama rejimi, önceki enfeksiyonlar, endojen mikroflora ve mikroorganizmalara çevresel maruziyete bağlıdır. (Charley et al., 2018) İmmunosupresif tedavi kullanımı ise fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkmasına ortam hazırlar. Özellikle kan dolaşımına katılan enfeksiyonlar, yetişkin AKHN alıcılarında relaps dışı mortalite için önemli bir neden olup nakilin ilk 100 günü içinde ölümün nakilden bağımsız faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Nakilden sonra ilk 6 ay içinde

%25 oranında görülebilen AGVHH genellikle hastaneye yatış ve immünoşüpresyon dozunun artırılması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca GIS GVHH tanısı alan hastalarda, mikrobiyal bağırsak translokasyonu yoluyla kanda mikroorganizma oluşumu açısından ek bir risk faktörü vardır.(Modi et al., 2019)

Ek olarak, risk, nakil merkezleri tarafından kullanılan enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlı olarak değişebilir. İzolasyon tipi, diyet kısıtlamaları ve antimikrobiyal profilaksi gibi enfeksiyon kontrol uygulamaları nakil merkezleri arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası çeşitli zaman aralıklarına göre yaygın bulaşıcı hastalıklar ve risk faktörleri değişmektedir (Tablo 3).(Cho et al., 2018) Avrupa ECIL ve Amerika IDSA kılavuzlarının ışığında profilaksi ve tedavi planlanmaktadır. Hemşireler, AKHN' yi takiben enfeksiyonları ve ilişkili etkileri önlemek, kanıta dayalı protokollerin uygulanması ve yönetilmesinden sorumludur. KHN kliniklerinde HEPA (high efficiency particulate air) filtreleri ya da laminar hava filtrasyon sistemlerinin bulunması ile enfeksiyon riskinin azaltıldığı bilinmektedir. Taburcu olan hastada yiyecek ve su hijyeni de önem kazanır. Kalıcı kateterle taburcu edilen hastalarda kateter bakımının öğretilmesi de gerekebilir. (Charley et al., 2018)

Enfeksiyon AKHN den önce <40 gün sonra teşhis edilirse erken, 40-100 gün teşhis edilirse geç ve AKHN den >100 gün sonra teşhis konulursa çok geç olduğu düşünülmektedir.(Trajkovska et al., 2017)

Tablo 3. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası çeşitli zaman aralıklarına göre yaygın bulaşıcı hastalıklar ve risk faktörleri

	Engrafman öncesi dönem (2-4.hafta)	Engrafman sonrası dönem (2. ve 3.ay)	Geç engrafman sonrası dönem (3.ay ve sonra)
Risk faktörleri	Nötropeni, bariyer bozulması (mukozit, santral venöz kateter) Hazırlama rejimine bağlı organ disfonksiyonu	Akut GVHH İmmünomodülatör virüsler Bozulmuş hücrel ve humoral bağışıklık	Kronik GVHH Hiposplenizm, opsonizasyonda azalma, bozulmuş hücrel ve humoral bağışıklık; B-hücresi ve CD4 T-hücresi sayıları yavaşça iyileşmeye başlar
Bakteri	Gram negatif bakteriler (özellikle enterik bakteriler) Gram pozitif koklar (streptokokkus viridans) Clostridium difficile	Gram negatif bakteriler (özellikle enterik bakteriler) Gram pozitif koklar	Kapsüllü bakteriler (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, vb.) Nocardia
Mantarlar	Candida Aspergillus	Aspergillus ve diğer non- Aspergillus formlar Pneumocystis carini pneumonia	Aspergillus ve diğer non-Aspergillus formlar Pneumocystis carini pneumonia
Herpesvirüs	HSV	EBV, CMV, HHV-6	EBV, CMV, VZV
Diğerleri		Polyoma virüsü (BK, JC virüsü) Mevsimsel değişiklik gösteren solunum yolu virüsleri	Mevsimsel değişiklik gösteren solunum yolu virüsleri Tüberküloz, nontüberküloz miyobakteri

NK, doğal katil; HSV, herpes simpleks virüsü; EBV, Epstein-Barr virüsü; CMV, sitomegalovirüs; HHV-6, insan herpes virüsü 6; VZV, suçiçeği zoster virüsü

Bakteriler ve Antimikrobiyal Profilaksisi

Engrafman dışında çeşitli hücre tiplerinin fonksiyonel iyileşmesi de önemlidir. İmmünolojik iyileşme NK hücreleri için 3 ila 6 ay, B hücreleri ve CD8 T hücreleri için 6 ila 12 ay ve CD4 T hücreleri için 1 ila 2 yıl sürmektedir. GVHH riskini azaltmak için T hücresi tüketen ajanların (anti-timosit globulin [ATG], alemtuzumab vb.) kullanımı greft yetmezliğinde nakil sonuçlarını iyileştirebilir, ancak immün iyileşmeyi geciktirebilmektedir. AKHN hastalarında T-hücresi baskılanması ve tükenmesi nedeniyle sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve adenovirüs gibi viral enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelebilmektedir.(Cho et al., 2018)

Nötrofiller, mikroorganizmalara karşı doğal bağışıklıkta önemlidir. Nötrofil sayısındaki azalma enfeksiyona yatkınlığı artırır. Ek olarak, nötropenili hastalarda azalmış lökosit sayısı vardır. Bu nedenle, normal lökosit sayısı olan hastalarda sık görülen enflamatuvar bulgular, ateş belirtisi ortaya çıkarsa ancak farkedilebilir, bu nedenle tedaviye başlamak için uygun zaman atlanabilir. Engrafman öncesi aşamada bakteriyel enfeksiyon kaynağı genellikle gastrointestinal flora ve kalıcı vasküler kateterlerdir. Gram-negatif basiller ilk dönemde yaygın patojenler iken gram-pozitif koklar daha sonraki dönemde daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Genel olarak, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar nötropenik ateş vakalarının sadece %30 ile %40'ını oluşturmaktadır. Günümüzde tüm dünyada dirençli bakterilerin ortaya çıktığı görülmektedir. Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten enterobakterler mevcuttur. ESBL suşlarının E. coli ve K. pneumoniae bakteriyemileri olduğu görülmüş ve karbapenem direncinin ortaya çıktığı görülmektedir. HKHN hastalarında staphylococcus aureus insidans oranı düşüktür ve yüksek metisilin direnç oranı medyan %56'dır. Enterococcus kan dolaşımı enfeksiyonu insidansı 1000 hasta günü başına 1.76 vaka olup vankomisine dirençli Enterokok (VRE) %20,6 oranındadır.(Cho et al., 2018)

Profilaksi, hazırlama aşamasında önemli bir rol oynar. Oral florokinolon profilaksisi AKHN alıcılarında febril nötropenik atakları ve ilişkili mortaliteyi azaltabilir. Alman Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği Çalışma Grubu Bulaşıcı Hastalıklar Derneği kılavuzuna göre, siprofloksasin ve levofloksasin benzer etkilidir, ancak oral mukozitte streptokok viridans gelişiminde levofloksasin daha da etkili olabilmektedir. Nötropenik hastalarda engrafman öncesi dönemde enfeksiyonlar hızla ilerleyebilir. Erken evrelerde bakteriyel enfeksiyon ve enfeksiyöz olmayan ateş arasında ayırım yapmak zor olduğundan, ateşli nötropenik atakları olan tüm hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi hemen önerilmektedir. Belirli enfeksiyon odaklarının varlığı dışında, P. aeruginosa dahil gram pozitif ve negatif bakterilere karşı aktiviteye sahip oldukları için geniş spektrumlu β -laktam antibiyotik seftazidim, sefepim, piperasilin / tazobaktam ve karbapenem önerilmektedir.(Cho et al., 2018)

Mantarlar

Aspergillus türleri, hematolojik hastalığı olan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonlarının (IFI) en yaygın nedenidir. Mantar enfeksiyonlarının özellikleri ve risk faktörleri, nakilden sonraki dönemlere göre değişir. Engrafman öncesi dönemde nötropeni ve mukozal hasar invaziv kandidiyazis için risk faktörleridir. Nakil sırasında ve/veya sonrasında kullanılan antifungal profilaksi rejimi değişmektedir. AKHN' de nötropenik dönemde; flukanazol, itrakanazol, mikafungin ayrıca sekonder profilaksi için vorikonazol tercih edilmektedir. AKHN' de GVHH gelişimi söz konusuysa profilakside flukanazol, posakonazol, sekonder profilaksi için vorikonazol kullanılmaktadır. Engrafman sonrası, nötropeni ve mukoza bariyeri düzelirken kandida enfeksiyonu riski azalır, ancak aspergilloz riski devam etmektedir. Nötropenik olmayan hastalarda, genellikle GVHH için uzun süreli steroid veya immünsüpresif

ajan kullanımı nedeniyle invaziv aspergillus ortaya çıkar ve tedavisi lipozomal amfoterisin B, kaspofungin, posakonazol ve itraconazol veya bunların bir kombinasyonunu içermektedir. Hastalık takibi radyolojik, mikrobiyolojik ve immünolojik değerlendirmelerle yapıpı tedavisi en az 6 ila 12 haftadır.(Cho et al., 2018)

Pneumocystis Carinii Pneumonia

Hematolojik hastalarda *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) için bilinen risk faktörleri akut lenfoblastik lösemi, AKHN alıcıları, alemtuzumab, fludarabin, siklofosfamid, ritukamab ve steroid kullanımıdır. Başlıca belirtileri ateş, pürülan balgam, nefes darlığı ve kuru öksürüktür. Tipik radyolojik bulgular, her iki akciğerin çevresinden kaynaklanan bilateral yaygın infiltrasyon olarak görülüp konsolidasyon alanları olarak da ortaya çıkabilir. İmmunosupresif tedavi, GVHH nedeniyle nakilden 6 ay sonra da karşılaşılabilmektedir. AKHN hastalarında trimetoprim/ sülfametoksazol (TMP/SMX) profilaksisi başlanmaktadır. Tedavide günlük tek doz (80/400 mg) veya günlük çift doz (160/800 mg) veya haftada üç kez şeklinde kullanılmaktadır. Ateş, ilaç allerjisi, cilt döküntüsü, baş ağrısı, bulantı, kusma, nötropeni, pansitopeni, menenjit, nefrotoksisite, hepatit, hipoglisemi, hiperkalemi ve anafilaksi gibi yan etkiler nadiren de G6PD eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi ortaya çıkabilmektedir. TMP/SMX bağlı istenmeyen etkiler görüldüğünde Dapson 50 mg günde 2 doz şeklinde verilir. Ancak G6PD eksikliği olan hastalara Dapson verilmemelidir. PCP profilaksisi AKHN sonrası 6 ay boyunca ve immunosuprese ajanlar kullanılırken devam etmelidir.

Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu HKHN'den sonra reaktivasyon, yeni bir enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilir. Transplantasyondan sonra CMV yeniden etkinleştirilebilir veya hasta yeniden enfekte edilebilir. CMV spektrumu geniş olup özofaji, gastrit, kolit, hepatit, zatürree, retinit ve ensefalit gibi sorunlara neden olabilir. Greft yetmezliği veya immünosupresyonla birlikte CMV reaktivasyonu, eş zamanlı bakteriyel ve/veya mantar enfeksiyonlarıyla birlikte gelişebilir. CMV hastalığı, özellikle CMV pnömonisi veya ensefalit nedeniyle ölümcül olabilmektedir. Günümüzde anti-CMV ajanları gansiklovir, valganiklovir, foscarnet ve cidofovidir. Anti-CMV tedavisi sırasında, kan veya plazmada 2 haftalık tedavi sonrası CMV DNA seviyesinde $>1\log_{10}$ azalması sağlanamazsa CMV refrakterliği düşünülebilir. CMV direnci için predispozan faktörler arasında anti-CMV ajanlarının uzun süreli kullanımı, tekrarlayan CMV enfeksiyonları, yetersiz antiviral absorpsiyon, subterapötik antiviral seviye, haploidentik nakil veya T hücre deplesyonu düşünülmektedir. Direnç doğrulanırsa, direncin tanımlanmadığı bir ilaç veya ilaç kombinasyonu kullanılabilmekte ancak burada hekimin yönetimi önemlidir.

Herpes Zoster

Herpes zoster, suçiçeği zoster virüsü (VZV) ile enfekte olmuş bireylerde posterior gangliyonlarda latent dönemdeki virüsün reaktivasyonu ile oluşur. Herpes zoster'in klinik özellikleri, cilt lezyonlarının gelişmesinden 2-3 gün önce cilt segmentlerinde anormal his veya ağrı, tahrişli eritematöz lekeler ve hızlı kabarcık oluşumunu içerir. Kabarcıklar patlar ve yaralayan ve kuru hale gelen ülserler oluşturur. Ağrı ve postherpetik nevralji başlıca problem olup visseral veya merkezi sinir sistemi tutulumu ile ilişkilidir. Tedavi akut ağrıyı ve postherpetik nevraljiyi azaltmak için antivital uygulama ve adjuvan tedaviden oluşur. Kalıcı veya yeni veziküler döküntü, göz tutulumu ve / veya nörolojik komplikasyonları olan immün sistemi baskılanmış hastalar, başlangıçtan 72 saat sonra bile antivital tedavi almalıdır. Suçiçeği riski, HCST'den sonraki ilk 24 ayda veya GVHH nedeniyle immünsupresif tedavi alırken en yüksektir. Canlı zayıflatılmış bir zoster aşısı mevcuttur, ancak HKHN alıcıları için

kullanılmaz. Asiklovir profilaksisi, herpes simpleks virüsü (HSV) ve VZV enfeksiyonlarının insidansını aşılama öncesi ve immunosupresyon tedavisi kesilene kadar azaltır. Asiklovir profilaksisi AKHN'den sonra en az 1 yıl devam etmesi önerilmektedir.

Epstein-Barr Virus ve Diğer Herpes Virus Enfeksiyonları

Kronik GVHH gelişen hastalarda EBV reaktivasyonu nakilden 3 ila 6 ay sonra ortaya çıkabilir. Belirti ve bulgular enfeksiyöz mononükleoza benzerdir ve ateş ve nötropeni olarak ortaya çıkabilir. EBV reaktivasyonlarının çoğu subklinik ve tedavi gerektirmez. Ek olarak bu virüse bağlı olarak nakil sonrası aplastik anemi, oral tüylü lökoplaki ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) ortaya çıkabilir. EBV ile ilişkili PTLD, akraba dışı nakil, T hücre depleksyonu nakil, GVHH ve GVHH'yi önlemek için bir anti-lenfosit antikor kullanımına bağlıdır. EBV ile ilişkili PTLD tanısı histopatoloji ve EBV saptanması için doku biyopsisi yapılmaktadır. Diğer herpesvirüslerin yanı sıra, menenjit ve hemorajik sistit için insan herpes virüsü 6 (HHV6) sorumlu tutulmaktadır.

Hemorajik Sistit

HKHN alıcılarında hemorajik sistit başlangıç zamanına (engrafmandan önce veya engraftmandan sonra) göre sınıflandırılabilir ve nakilden sonraki 7 gün içinde ortaya çıkan vakalar genellikle bulaşıcı değildir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında radyoterapi ve kemoterapi (Siklofosfamid, ifosfamid, busulfan ve etoposid) bulunurken, engraftman sonrası hemorajik sistite virüs neden olabilir. Viral reaktivasyona, hazırlama rejiminden kaynaklanan mesane ürotelyal hasarı eşlik edebilir. Viral hemorajik sistite poliomavirüsler (BK ve JC virüsleri), adenovirüs, CMV, HSV ve HHV6 neden olabilmektedir.

Bu virüslerden BK virüsü (BKV) en yaygın olup yetişkinlerin %80 ile %90'ı BKV seropozitifdir. AKHN ve KT hastalarında BKV ile ilişkili hemorajik sistit nefropatiye neden olabilmektedir. Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL)-6 tarafından tanımlanan teşhis kriterleri: viral replikasyon (idrarda BKV>107 kopya/mL), sistit semptomları ve grade 2 ve daha yüksek grade hematüri olarak tanımlanmıştır. Kanda bakılan BKV DNA 10^{3-4} kopya/mL olduğunda virüsü açısından anlamlı olduğu söylenmektedir. Hemorajik sistit için risk faktörleri miyeloabatif hazırlama rejimi, ATG ve GVHH'dir. Hemorajik sistit tedavisinde, immünoşüpresan dozlarının azaltılması, adenovirüs, CMV ve BKV için cidofovir tedavisi etkili olabilmektedir. Brincidofovir, BKV replikasyonunu belirgin şekilde azalttığı da çalışmalarda gösterilmiştir. Kalıcı hematüri vakalarında, kan pıhtıları ve ilgili renal sistemde tıkanıklıklar nedeniyle böbrek fonksiyonu bozulabilir. İntravenöz hidrasyonla oluşan tıkanıklıkların giderilmesi temel yaklaşım ve bakım da önemlidir.

Solunum Yolu Virüsleri

Solunum yolu virüsleri (SYV), HKHN yapılan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE)'nin sık görülen nedenleridir. SYV enfeksiyonları nötropeni sırasında da ortaya çıkabilmekte ve morbidite ve mortalite açısından önem kazanmaktadır. HKHN hastalarında SYV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde mevsimsel varyasyonlar olarak toplumda görülmektedir. İnfluenza ve solunum sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonları genellikle kışın, parainfluenza virüsü (PIV) enfeksiyonları yazın ve yıl boyunca rinovirüs görülür.

Uluslararası çalışmalarda RSV'nin ASYE nedeniyle ortalama mortalite oranı %32 (%0-%70)'dir. ASYE için başlıca risk faktörleri lenfopeni, yaşlılık, mismatch/akrabası donör ve nötropenidir. PIV-ASYE vakalarında, genel mortalite oranı %10 ile %30 ve nötropeni, lenfopeni, yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve HKHN sonrası erken dönemde ASYE'nin

erken dönemde ortaya çıkması ana risk faktörleridir. İnfluenza ASYE'ye ilerleme oranı %25 ile %28 ve toplam mortalite oranı %25 ile %58'dir. İnflüenzanın ASYE için risk faktörleri HKHN, lenfopeni, yaşlılık, nötropeni ve antiviral tedavinin gecikmesiyle gelişir. Rinovirüs vakalarında çoğu enfeksiyon asemptomatiktir, hastaların %10'undan azı pnömoniye ilerler ve mortalite oranı <%10'dur. Ayrıca, insan metapneumovirus, adenovirüs, koronavirüs ve bocavirüs HKHN hastalarında ÜSYE ve ASYE' e neden olabilir.

HKHN hastalarında SYV enfeksiyonu yönetimi dört kategori, önleme (enfeksiyon kontrolü), ÜSYE için seçici tedavi, antiviral tedavi ve destekleyici bakım şeklinde yapılmaktadır. Günümüzde, ticari bir aşı sadece influenza için mevcuttur ve bu nedenle el hijyeni, eldiven ve maske takılması ve semptomatik hastaların izolasyonu gibi SYV enfeksiyonlarının yayılmasını durdurmak için önleyici stratejiler vurgulanmıştır. Sağlık çalışanı ve hastalarla aynı ortamı paylaşan aile üyelerinin influenzaya karşı aşılınması ve hastalık maruziyeti sonrası profilaktik tedavi almaları önerilir. Kılavuzlarda oseltamivirin 10 gün boyunca profilaktik olarak uygulanmasından bahsedilmektedir.

Oseltamivir, zanamivir ve peramivir, influenza ÜSYE ve ASYE' larını tedavi etmek için kullanılabilen ve semptom başlangıcından sonraki 48 saat içinde uygulanması halinde bile faydalı olduğu ifade edilmektedir. Aerosolize ribavirin ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) kombinasyon tedavisi RSV-ASYE ile ilişkili mortaliteyi önemli ölçüde azaltır ve bu nedenle çoğu kılavuz tarafından önerilmektedir.

Tüberküloz

Tüberküloz (Tbc), HKHN yapılan hastalarda genel popülasyondan 2-40 kat daha fazla insidansı olan önemli bir fırsatçı enfeksiyondur. Reaktivasyon veya yeni enfeksiyon riski nedeniyle, Tbc' a özgü interferon- γ salım testi sonucu pozitif olan HKHN alıcıları için profilaksi önerilmektedir. İzoniazid tedavisi iyi tolere edilmekte ancak ilaç etkileşimleri nedeniyle eşzamanlı itrakonazol önerilmez ve vorikonazol veya posakonazolün etkisi ise henüz belirsizdir. İsoniazid, immünosupresyon azalana kadar en az 9 ay devam etmelidir. Rifampin, immünosüpresanlarla ilaç-ilaç etkileşimlerine girebilmektedir, tedavi seçeneği olarak kullanılmamaktadır.

Nakil Sonrası Aşılama

HKHN alıcılarında sağlıklı bireylere kıyasla enfeksiyon riski artar. Bu enfeksiyonların bazıları yaşamı tehdit etmektedir ancak bunlar aşılama ile önlenabilen etkenlerdir. Gelişen bu risk alınan hazırlama rejimine bağlı humoral ve hücrel bağışıklıkta eksiklik, AKHN' den sonra GVHH önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ajanlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Nakilden sonra ilk aylarda, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b, ve kızamık gibi çeşitli patojenler için spesifik antikor miktarı azalmaktadır. Hastaların %30 ile %100'ü nakilden 1 yıl sonra spesifik humoral bağışıklığı kaybeder. Amerika Birleşik Devletleri Bulaşıcı Hastalıklar Derneği HKHN alıcılarını hiç aşılammamış olarak değerlendirmekte, bölgesel epidemiyolojiyi dikkate alarak yaş ve ülke önerilerine göre tam bir aşı programı sunma gereğini vurgulamıştır. Avrupa Lösemilerde Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL 7), 2017 yılında HKHN alıcıları dahil, hematolojik maligniteleri olan tüm hastaların aşılınması hakkında bir güncelleme sunmuştur (Tablo 4).(Cordonnier et al., 2019)

Tablo4. AKHN' de aşılama programı

PCV13 13 valanlı pnömokok aşısı	AKHN' den 3 ay sonra, PCV13 üç doz şeklinde 1 aylık aralıklarla (Kanıt IA); kronik GvHH durumunda, PPSV23'e düşük yanıt düşünüldüğünde, PPSV23 dozu yerine üçüncü PCV dozunun uygulanmasından 6 ay sonra ek bir 4. PCV dozu önerilir (IIBu)
PPSV23 23 valanlı pnömokok aşısı	AKHN' den 12 ay sonra, hastada immünoşüpresif kullanımı gerektiren kronik GvHH yoksa, son PCV'den 8 haftadan erken olmamak üzere bir doz PPSV23 önerilir (IB)
Hib Hemofilus influenza tipB	Nakilden sonraki 3 aydan itibaren 1 aylık aralıklarla üç doz önerilir (B II r); aşı tipi tercih edilmez (tetanoz-protein veya difteri-protein ile konjuge olabilir). Alternatif olarak, aşı dozlarının toplam sayısını azaltmak için, nakilden 6 ay sonra (IIBr) üç doz kombine difteri-tetanoz-pertussis-Hib aşısı uygulanır.
Neisseria meningitidis aşısı	Nakilden 6 ay sonra en az iki doz tek valanlı meningitidis veya tetravalent C aşısı (B II u) ve meningokok B aşısı (IIBB), belirli bir yaş için ve özellikle kampüste yaşayan öğrenciler, gezginler veya askerler gibi risk altındaki gruplar için ülke önerilerine uygun olarak verilir.
Td Tetanoz-difteri aşısı	Nakilden sonraki 6 aydan itibaren 1-2 ay aralıklarla üç doz (B II u); DT aşıları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde Td aşılara göre tercih edilmelidir. (IIC); booster dozları ülke önerilerine göre uygulanmalıdır. Td: düşük dozlarda difteri toksoit içeren difteri-tetanoz aşıları
Acelluler boğmaca aşısı	Difteri-tetanoz aşısına boğmaca toksoitinin eklenmesi, üç doz boğmaca 1-2 aylık aralıklarla yapılır (C III); yetişkin HKHN alıcılarında DTaP ile yapılan özel bir çalışma olmamasına rağmen, TdaP'ye zayıf yanıt göz önüne alındığında hem çocuklarda hem de yetişkinlerde Tdap'dan daha yüksek dozda boğmaca toksoit içeren DTaP tercih edilmelidir (IIC)
IIV İnaktif influenza aşısı	Nakilden 6 ay sonra mevsimsel bir IIV yapılmalıdır. Nakilden sonraki ilk yıl sonrası her yıl grip döneminin başında uygulanır. Nakilden sonra ve herhangi bir immünoşüpresif ilaç kesildikten en az 6 ay sonrasına ve hastanın immün yetmezliği varken(IIAr) veya ömür boyu immün yetmezlik (IIB r) olduğuna karar verildiği sürece; şiddetli GVHH veya düşük lenfosit sayısı olan hastalarda (IIBr) ilkinden 3-4 hafta sonra uygulanan ikinci bir doz düşünülebilir; bir toplum salgını ortamında, nakilden 3 ay sonra IIV uygulanabilir, bu durumda 3-4 hafta sonra verilen ikinci bir dozun faydalı olması muhtemeldir (II Br)
IPV İnaktif polio aşısı	6 ila 12 ay arası: 1-2 aylık aralıklarla üç doz IPV uygulanması tavsiye edilir (IIB u); booster dozları ülke önerilerine göre uygulanmalıdır.
HBV Hepatit B virusü	Nakilden önce hastanın tüm HBV belirteçleri negatif olmalı, mümkünse anti-HBc pozitif vericiden nakil yapılması ya da vericinin nakil öncesi aşılanması gerekir (IIBB) ve ilaveten anti-HBV immünooglobulinleri alabilir; Nakilden önce HBV negatif olan ve nakilden önce aşılanan ancak 6. ayda bağışıklığını kaybeden hastalar için nakilden 6 ay sonra ülke tavsiyesine göre (nakilden 6-12 ay sonra 3 doz uygulanmalıdır 0, 1 ve 6 ay aralıyla), (IIB t);

	HKHN'den önce HBV ile enfekte olan hastalar (HBsAg negatif ve anti-HBc pozitif) anti-HBs antikor titreleri için düzenli olarak değerlendirilmeli ve titreleri düşükse aşılmalıdır (IIB); anti-HBs titreleri, ilk üç aşı dozdan 1-2 ay sonra <10 mIU / mL ise, ek üç doz uygulama da düşünülmelidir.
HPV human papillomavirus	Nakilden 6–12 ay sonra her ülkedeki genel popülasyon önerilerine uyulmalıdır (IIB u)

Ağız ve Diş Problemleri

HKHN'nin ağız boşluğunda sıkıntılı akut ve uzun süreli yan etkilere neden olabileceğine ve hastaların genel durumu ve yaşam kalitesini etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır. Hazırlama rejimine bağlı mukozit, hiposalivasyon, GVHH ile ilişkili semptomlar ve yaygın oral enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. AKHN yapılan hastalarda güçlü immünosupresyon zorunlu olup radikal dental tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensüs bildirimi (1989) tarafından dişteki enfeksiyon odaklarının antikanser tedaviye başlamadan önce ortadan kaldırılması veya iyileştirilmesi gereken potansiyel sistemik enfeksiyon kaynakları olduğu belirtilmiştir. HKHN öncesi dental tedavinin sistemik enfeksiyonları %30 oranında azaltılabileceği tahmin edilmektedir. Nakil yapılan hastalarda MASCC / ISOO işbirliği ile diş bakımı ile ilgili bir rehberde, iyi ağız hijyeni ve temel ağız bakımını içeren yaklaşım önerilmiştir.(Id et al., 2019)

Oral -Gıç Mukozit

Mukozit, ağız boşluğunda meydana gelen kanser tedavisine sekonder mukozal hasarı ifade eder; faringeal, laringeal ve özofagus ve gastrointestinal sistemin diğer alanlarında ortaya çıkabilir. GIS mukozada mukozal bariyer hasarına neden olup daha geniş bir alanda mukozal yaralanmaya neden olur.(Berger et al., 2019) İlaçlara veya radyasyona maruz kalma oral mukozanın bazal hücre tabakasını tahrip eder ve sonuçta ülserasyona ilerleyen hücre bölünmesinin duraklamasına veya atrofisine neden olur. (Hi et al., 2019). Gastrointestinal mukozit, ağrı, bulantı / kusma ve ishal gibi semptomlarla kendini gösterir. Oral mukozit (OM), AKHN sırasında tedavi ve görülme sıklığı çok sayıda faktöre bağlı olarak %40 ve %100 arasında değişmektedir. Hastaların tanısı, yaş ve ağız sağlığının rol oynadığı öne sürülmüştür. Ek olarak, ilaçların özellikleri (tip, doz ve uygulama sıklığı) etkili faktörler arasındadır. Örneğin, antimetabolitler ve alkileyici ajanlar ve busulfan, etoposid, melfalan ve metotreksat alan hastalarda mukozit insidansı ve şiddeti daha yüksektir. Ayrıca, HKHN yapılan hastalarda, genetik faktör, vücut kitle indeksi fazlalığı ve hazırlama rejiminin bir parçası olarak TVI alan hastalarda da risk faktörü daha yüksektir. Enfeksiyon ve travma gibi faktörler ise semptomları şiddetlendirebilir.(Berger et al., 2019)

OM başlangıçta oral mukoza veya dilde eritematöz lekelerle kendini gösterir, daha sonra ağrılı ülserlere dönüşür. Ayrıca opioid analjezik gerektirir ve beslenme ve yaşam kalitesini bozar. Kserostomi yaygındır ve OM'nin en sıkıntılı semptomlarından birini temsil eder. Ülserler, kserostomi ve kısıtlı diyet, fırsatçı veya patojenik mikroorganizmalar tarafından mikrobiyomun bozulmasına ve kolonizasyonuna yol açar. Antikanser tedavisine başlamadan ve önce diş çürüğü, periodontal hastalık, sorunlu diş protezi gibi sorunlar çözülmelidir. Kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol kullanımı OM semptomlarını şiddetlendirerek oral enfeksiyonu tetiklemektedir. OM'nin ilk klinik belirtileri genellikle kemoterapinin başlamasından 4-5 gün sonra ortaya çıkmaya başlar, 7-10 gün sonra ülserasyon gelişimi, ülserlerin sayısı ve genişlemesi ve ülserleşmiş alanlar oluşturmak için birleştiği görülür (Resim 2). Bu ülserler çok ağrılıdır,

yutma güçlüğüne neden olur ve opioid analjeziklerin uygulanmasını gerektirebilir. Kemoterapiye ara verildikten sonra iyileşmesi için ~ 2 hafta gerekir.(Shumsky et al., 2019)



Resim 2. Oral mukozit

Oral Mukoziti Değerlendirme

Oral mukozit **RTOG** (= Radiation Therapy Oncology Group), **WCCNR** (=Western Consortium for Cancer Nursing Research) ve **DSÖ** (=Dünya Sağlık Örgütü) 'nün skalası ile değerlendirilmektedir. Günümüzde sıklıkla DSÖ tarafından geliştirilen hastanın beslenmesi, ağız boşluğunun gözlenmesiyle birlikte muayenesi ve genel fiziksel durumun değerlendirilebildiği subjektif ve objektif kriterleri içeren derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 5). DSÖ ölçeğinin avantajları geçerli, iyi bilinen ve kolayca kullanılabilmesidir.(Valeh et al., 2018)

Tablo 5. Oral mukozitin derecelendirilmesi

Derece	Belirti ve bulgular
1	Ağızda eritem ve inflamasyon vardır, ülser yoktur.
2	Ağızda ağrılı eritem, ödem, inflamasyon ya da ülserler vardır. Ancak hasta sıvı ve katı besinleri yiyebilir.
3	Ağrılı eritem, ödem ve ülserler vardır, hasta sadece sıvı besinleri alabilir.
4	Hasta ağız yoluyla herhangi bir şey yiyemez. Parenteral ya da enteral destek gereklidir.

Şiddetli OM tedavi sürecinde değişiklik ve gecikmelere neden olabilir ve bu nedenle kanser tedavisinin başarısını tehlikeye atabilir. Ayrıca mukozitin semptom yönetimi, beslenme

desteği, ikincil enfeksiyon yönetimi ve hastaneye yatış süresinde artış nedeniyle maliyete önemli bir ekonomik etkisi vardır. Kemoterapi ve / veya RT kaynaklı doğrudan hücre hasarı süreci başlatsa da, kanıtlar mukozit patogenezinin daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Kolonize mikroorganizmalar tarafından reaktif oksijen türleri, ikinci haberciler, proinflamatuvar sitokinler, yolakların ve metabolik yan ürünlerin doku hasarının artmasında rol oynadığına inanılmaktadır. Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği ve Uluslararası Oral Onkoloji Derneği (MASCC = ISOO) Mukozit için Klinik Uygulama Kılavuzları geliştirmiştir (Tablo 6, Tablo 7).(Lalla et al., 2014)

Tablo 6. Gastrointestinal Mukozit için MASCC / ISOO Klinik Uygulama Kılavuzları (Oral kavite hariç)(Lalla et al., 2014)

Radyasyon tedavisi alan hastalarda radyasyon proktiti önlemek için intravenöz amifostinin 340 mg / m ² dozunda verilir (II).
HKHN ile ilişkili standart veya yüksek doz kemoterapinin neden olduğu ishali tedavi etmek için loperamid etkisiz ise günde iki kez 100 µg'lık bir dozda oktreotidin kullanılması önerilir (II).
Pelvis (II) radyasyon tedavisi alan hastalarda radyasyona bağlı enteropatiyi önlemek için günde iki kez oral olarak uygulanan 500 mg'lık dozda sistemik sülfasalazinin kullanılması önerilmektedir
Pelvik malignite için kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi verilen hastalarda ishalden korunma için Lactobacillus türlerini içeren probiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (III).
Pelvik malignite için radyasyon tedavisi alan hastalarda akut radyasyona bağlı ishali önlemek için 5-asetil salisilik asit (ASA) ve mesalazin ve olsalazinin ilgili bileşiklerinin kullanılmaması önerilmemektedir (I).

Tablo 7. Oral Mukozit için MASCC / ISOO Klinik Uygulama Kılavuzları(Lalla et al., 2014)

Oral mukoziti önlemek için rekombinant insan keratinosit büyüme faktörü-1'in (KGF-1/palifermin), hazırlama rejiminden 3 gün önce ve nakilden sonra 3 gün boyunca (60 µg / kg/gün) kullanılmasını önerir. Hematolojik malignite açısından yüksek doz kemoterapi ve total vücut ışınlaması alan hastalarda, ardından otolog kök hücre nakli yapılır (II).
TVI alan veya almayan yüksek doz kemoterapi ile tedavi edilen HKHN hataları için düşük seviyeli lazer tedavisinin (650 nm'de dalga boyu, 40 mW güç ve 2 J/cm ²) oral mukoziti önlemek için kullanılmasını önerir. (II).
HKHN (II) uygulanan hastalarda oral mukozite bağlı ağrıyı tedavi etmek için morfin hasta kontrollü analjezinin kullanılmasını önermektedir (II).
Ağız bakımı protokollerinin tüm yaş gruplarında ve tüm kanser tedavi yöntemlerinde oral mukoziti önlemek için kullanılmasını önermektedir (III).
HKHN hazırlama rejiminde TVI olan veya olmayan, yüksek doz melfalan alan hastalarda oral mukoziti önlemek için oral kriyoterapinin kullanılmasını önermektedir (III).
Transdermal fentanilin, TVI alan veya almayan geleneksel veya yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukozite bağlı ağrının tedavisinde etkili olabilir (III).
OM' e bağlı ağrıyı tedavi etmek için %0,5 doksepin ağız gargarasının etkili olabileceği düşünülür (IV).
Yüksek doz kemoterapi alan, TVI alan veya almayan, HKHN hastalarda oral mukoziti önlemek için iseganan antimikrobiyal ağız gargarasının kullanılmamasını önermektedir (II).

HKHN için TVI olan veya olmayan, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için intravenöz glutamin kullanılmamasını önermektedir (II)
Otolog veya allojenik kök hücre nakli için yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için granülosit-makrofaj-koloni uyarıcı faktör ağız gargarasının kullanılmamasını önermektedir (II).
KHN yapılan hastalarda oral mukoziti önlemek için oral yoldan uygulanan sistemik pentoksifilin'in kullanılmamasını önermektedir (III).
HKHN için TVI olan veya olmayan, yüksek doz kemoterapi alan hastalarda oral mukoziti önlemek için ağızdan uygulanan sistemik pilokarpinin kullanılmamasını önermektedir (II)

Mide Bulantısı -Kusma

Son yirmi yılda, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma, fizyolojik yollar ve yeni ilaçların gelişimi ile daha iyi çözüm yollarına ulaşmıştır. Kanser tedavisinde kullanılan çok çeşitli hedeflenmiş ve sitotoksik ajanlar göz önüne alındığında, antikanser tedavileri emetik riski tanımlamak için dört ana kategoriye ayrılmıştır. Bunlar (i) yüksek oranda emetojenik ≥ 90 'ı (ii) hastaların $30-90$ orta derecede emetojenik (iii) $10-30$ düşük emetik risk ve (iv) ≤ 10 'unda en az emetik riskli kemoterapiler olmak üzere ayrılmaktadır (Tablo 8) (Razvi et al., 2019)

Tablo 8. Emetojenik risk sınıflaması

Yüksek (>90)	Orta ($30-90$)	Düşük ($10-30$)	Minimal (<10)
Karmustin	Karboplatin	Bortezomib	Bevacizumab
Sisplatin $>50\text{mg}/\text{m}^2$	Sisplatin $\leq 50\text{ mg}/\text{m}^2$	Capeditabine	Bleomicin
Siklofosfamid ($\geq 1500\text{ mg}/\text{m}^2$)	Siklofosfamid ($<1500\text{ mg}/\text{m}^2$)	Cetuximab	Busulfan
Dakarbazin	Cytarabine ($>100\text{ mg}/\text{m}^2$)	Siklofosfamid po	Klorombusil po
Streptozocin	Dactinomycin	Cytarabine ($\leq 1000\text{ mg}/\text{m}^2$)	Fludarabin
	Daunorubicin	Doksatel	Fluorosil
	Epirubicin	Etoposid po/iv ($\leq 500\text{ mg}/\text{m}^2$)	devamlı inf.
			Melfalan po

Etoposid (>500 mg/ m ²)	Fluorourasil	Metotreksat (≤50 mg/m ²)
Idarubicin	Gemsitabin	
Ifosfamid	Liposomal daunorubisin	Rituksimab
Irnotecan	Liposomal doxorubisin	Vinbilastin
Melfalan IV		Vincristin
Metotreksat (>250 mg/ m ²)	Lomustin (<60 mg/ m ²)	Vinorelbin
Mitoksantron	Metotreksat (>50 mg/m ² -<250 mg/m ²)	
Oksaliplatin	Mitomycin	
Prokarbazine po	Paclitexsal	
	Pemetreksed	
	Raltitreksed	
	Temozolomid	
	Topotecan	
	Trastuzumab	

Bulantı-kusmanın önlenmesi ve tedavisinde ASCO, NCCN, MASCC, ONS bulantı kusma rehberleri kullanılmaktadır. 5-HT₃ reseptör antagonisti 1990 yıllarında, bunu takiben 2000'lerin başlarında NK-1 reseptör antagonisinin gelişimi, kemoterapi ile ilişkili akut ve gecikmiş mide bulantısı sonuçlarını önemli ölçüde etkilemiştir. Antiemetik ajanlarda, genellikle kombinasyon rejimleri tercih edilir. Bunun için de ASCO rehberinde 5HT-3 reseptör antagonistleri ve kortikosteroid kombinasyonlarından bahsetmektedir. Özellikle kemoterapi tedavisinin başlangıç ilk kürü ve birinci gününde antiemetik kontrolün yeterince sağlanması oldukça önemlidir. Antiemetik ilaçlarda Olanzapin (Zyprexa), Gabapentin (Neurontin), Midazolam (Dormicum), Casopitant (Rezonic), Fosaprepitant (İV Emend 115mg-150mg), Transdermal Granisetron (Sancuso 34,3mg), Ramosetron (Nasea, Nozia) gibi yeni yaklaşımlar da sözkonusudur. Bu farmakolojik ajanların uygun şekilde uygulanmasına ve profilaksi için farmakolojik olmayan yöntemlere rağmen kemoterapi ile ilişkili mide bulantısı orta ve yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalar için klinik olarak önemli bir yan etki olmaya devam etmektedir. Yüksek emetojenik kemoterapi rejimi alan ve kök hücre nakli için yüksek doz kemoterapi alan hastalar için 3' lü kombinasyon (5-HT₃ reseptör antagonisti, deksametazon ve bir NK-1 reseptör antagonisti), Orta emetojenik kombinasyon içeren rejimlerde 2' li ilaç kombinasyonu (5HT₃ reseptör antagonisti ve deksametazon) önerilmektedir. Günümüzde antipsikotik tienobenzodiazepin etkisinden faydalanan Olanzapin, mide bulantısı patogenezinde yer alan çeşitli reseptörlerin (dopaminerjik, serotonerjik, adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik) hedeflenmesinden türetilen antiemetik özelliklerle güncel tedavi arasına girmiştir. Olanzapin, 5-HT₃ reseptör antagonisti ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanıldığında, yüksek emetojenik rejimlerin profilaksi seçeneğini oluşturmaktadır.(Razvi et al., 2019)(Clemmons et al., 2018)

MASCC / ESMO tarafından 2016 yılında güncellenen konsensusta kök hücre nakli hastalarında gelişen mide bulantısı ve kusma için de önerilerde bulunmuştur. Çok dozlu kemoterapi, yüksek doz kemoterapi ve ani gelişen (breakthrough) bulantı ve kusmanın önlenmesi açıklanmıştır (Tablo 9).(Einhorn et al., 2017)

Kemoterapi	Öneri		MASCC güven	ESMO kanıt
	Eski	Yeni	seviyesi/consensus düzeyi	düzeyi/Derece
Çoklu-gün				
Sisplatin				
Akut	5-HT3 + Dex	5-HT3+ Dex+Apr	Orta/orta	II/B
Gecikmiş	Dex	Dex+Apr ^a		
Ani	Bilinmiyor	Olanzapine ^b	Orta/orta	II/B
başlangıçlı				
KHN de	5-HT3 +	5-HT3+	Yüksek/yüksek	I/A
yüksek doz	Dex	Dex+Apr		
kemoterapi				

Dex: dexamethasone, Apr: aprepitant

^a Bazıları hem akut hem de gecikmiş bulantı ve kusmada aprepitant kullanmayı tercih eder

Özellikle yaşlı hastalarda olanzapin hafif ila orta derecede sedasyonla potansiyel bir sorundur^b

Kemoterapiye bağlı gelişen mide bulantısı üç ana kategoride; akut, gecikmeli ve beklenti bulantı kusma olarak incelenmektedir. Akut başlangıçlı mide bulantısı-kusma kemoterapi aldıktan dakika ve saatler içinde ortaya çıkar ve genellikle 24 saat içinde düzelir. Ayrıca insidansını etkileyen en önemli faktör, rejimin kendisinin doğal emetojenitesidir. Kemoterapiyle ilgili diğer faktörler, kullanılan kemoterapi ajanlarının kombinasyonu, dozu, infüzyon hızı, tedavi süresi, tedavi döngüsü ve sayısıdır. Ek olarak, kadın cinsiyeti, 50 yaşın altı, ruhsal problem öyküsü ve / veya hiperemesis gravidarum, önceki kemoterapi deneyimi insidansı artıran diğer faktörlerdir. Gecikmiş bulantı-kusma, kemoterapi uygulamasından en az

1 gün sonra ortaya çıkar, 5 gün veya daha uzun sürebilir. Akuta benzer olarak kemoterapi rejiminin dozu ve emetojenisitesinden büyük ölçüde etkilenir. Bununla birlikte, en büyük faktörlerden biri, rejimin akut ortamda ne kadar iyi tolere edildiğidir. Sisplatin, karboplatin, yüksek doz siklofosfamid ($>1500 \text{ mg/m}^2$) ve doksorubisin gibi rejim kullanımında daha yaygın ortaya çıkar. Sisplatin bazlı kemoterapi uygulaması, kemoterapiden 48-72 saat sonra maksimum yoğunluğa ulaşarak 7 güne kadar sürebilen gecikme ile sonuçlanır. Katkıda bulunan diğer faktörler arasında, önceki kemoterapi döngüleri, hasta cinsiyeti, yaşı ve profilaksi tedavisi bulunmaktadır. Akut bulantı ile karşılaştırıldığında, gecikmiş bulantı daha yaygın, daha şiddetlidir ve tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir. Beklenti mide bulantı-kusması kemoterapinin uygulanmasından önce meydana gelir ve önceki deneyimlerin koşullu bir yanıtıdır. Genellikle agresif kanser tedavisi alan genç hastalarda daha sık görülür. Akut gelişen mide-bulantı kusma kontrol etme yöntemleri zaman içinde iyileştikçe bu tip insidans azalmıştır.(Natale & Natale, 2015)

Farmakolojik öneriler yanında özellikle beklentisel bulantı-kusma önlenmesinde; olabilecek en iyi düzeydeki antiemetik tedaviyle birlikte nonfarmakolojik olarak relaksasyon, müzik hipnoz, hayal kurma, gibi davranışsal tedavi ve akupunktur, akupressür gibi geleneksel tamamlayıcı yöntemler de önerilmektedir. (Pinar Zorba, Leyla Ozdemir, 2018)

Beslenme

Malign hastalıklarda iştahsızlık, gastrointestinal yetmezlik, dehidratasyon, sarkopeni nedeniyle kilo kaybı ve bitkinlikle beraber enerji azlığı görülür. Hastalarda gözlenen enflamatuvar yanıt, beyinde iştah kaybı ve gastrik boşalmada gecikme gibi gastrointestinal sistem üzerinde çoklu etkileri vardır. Ayrıca, katabolik hormonlarda (glukokortikoid hormonlar gibi) artışlar ve anabolik hormonlarda (testosteron ve diğer cinsel steroidler) bir azalma ile malign hastalık ile ilişkili endokrin dengesizlikleri katabolizmayı daha da artırır ve yetersiz beslenmeyi şiddetlendirir. Ayrıca anti-kanser tedavileri mukozit ve bulantı nedeniyle besin alımını olumsuz yönde etkileyip malnütrisyon riski oluşturmaktadır. Kanser hastalarında malnütrisyon insidansı %40 ile %80 oranlarında olup yaygınlığı, tümör tipi, tümör yerleşimi, hastalık evresi, alınan tedavi ve beslenme değerlendirme yöntemine bağlı olarak %50 ile %80 arasında değişmektedir. Malign hastalık ve kaşeksi arasındaki ilişki iki yönlü gerçekleşebilmektedir. Malignite ve tedavisi beslenme durumunu, yetersiz beslenme ise iyileşme ve hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, Amerikan ve Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Dernekleri'nin (APSEN, ESPEN) kılavuzları, detaylı beslenme bakım planının geliştirilmesi, değerlendirmesi ve tanımlanması için beslenme tarama araçlarının kullanımını vurgulamaktadır.(Baumgartner, 2016) Klinik değerlendirmede antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler (serum albümini gibi) sıklıkla kullanılır. Ayrıca Subjektif Global Değerlendirme ve Hasta Merkezli Subjektif Global Değerlendirme (PG-SGA) gibi diğer araçlar da kullanılmaktadır.(Lis et al., 2012) Ayrıca HKHN uygulanan hastalarda beslenme tedavisi ne kadar uygun olsa da uzun bir süre yeterli besin yutamadıkları ve tüketemedikleri düşünülmektedir.(Baumgartner, 2016) Enteral nütrisyonel (EN) destek GİS bütünlüğü ve mikrobiyom üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, genellikle GİS fonksiyonları normalse parenteral nütrisyon (PN) tercih edilmektedir. AKHN yapılan hastalara genellikle GİS problemleri nedeniyle PN verilmektedir. EN ile ilgili çalışmalarda enfeksiyon oranlarının düşük, güvenli, engrafmanın daha erken ve GİS GVHH in derecesinin daha düşük şiddetli olduğu gözlenmiştir. ESPEN kılavuzları, oral kalorik alımın arka arkaya 3 gün boyunca temel gereksinimlerin %60-70'in altına düşmesi durumunda beslenme desteğinin uygulanmasını tavsiye etmektedir. Günlük gereksinimlerin %50'sinden fazlası oral alım ile karşılanıyorsa, EN veya PN'nin kesilmesi düşünülmelidir. Oral gıda alımına erken dönüşü artırmak için hastalar tedavi boyunca minimum oral alımını sürdürmeye teşvik edilmelidir.(EBMT, 2019)

Hasta oral almaya başladığında içme suyu kaynamış veya şişelenmiş olarak güvenli su tercih edilmelidir. Yoğun nüfuslu bölgelerde musluk suyu genellikle düzenli olarak test edildiğinden bakteriyel kontaminasyondan açısından güvenli olarak kabul edilir ancak *Cryptosporidium*' lar açısından risk vardır. Özel kuyulardan su kullanmaktan kaçınılmalıdır. Nötropenik hastalarda enfeksiyon insidansında azalmanın düşük mikrobiyal diyet kullanımı, taze meyve-sebze ve işlenmemiş yiyecekleri tüketimi ile ilişkisi bulunmamıştır. Güvenli üretim ve yıkamayı vurgulayan veya gıdaları iyice pişiren standart gıda güvenliği uygulamaları, HKHN alıcıları için de önemlidir. *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Toxoplasma gondii*, vb. tarafından kaçınılması gereken başlıca yüksek riskli mikroorganizmalarla kontamine olmuş gıdalardan kaçınmak gerekmektedir. Çiğ veya az pişmiş et, kümes hayvanları, balık veya kabuklu deniz ürünleri, soğutulmuş tütülenmiş balık, pastörize edilmemiş süt, çiğ veya az pişmiş yumurta içeren yiyecekler, yıkanmamış meyve ve sebzeler, çiğ sebzeler, taze peynir gibi pastörize edilmemiş süttten yapılan yumuşak peynirler (pişirildiğinde yenilebilir), sıcak buharda pişirme veya 75° C'ye ısıtılmamış soslu sandviçler, şarküteri etleri tüketilmemelidir.(EBMT, 2019)

Yorgunluk

Yorgunluk, HKHN yapılan hastalar tarafından bildirilen en sık görülen yan etkilerden biridir. Nakil sonrası dönemde fiziksel, duygusal, rol ve bilişsel işlevlerde azalma ile birlikte fiziksel aktivitelerde de azalma meydana gelir. HKHN' e bağlı artan semptomlar kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş ve sağkalım üzerine etkisi vardır. Egzersizin psikososyal duruma etkisi üzerinde yapılan kanserli hastalardaki çalışmalarda fiziksel kapasite ve yaşam kalitesinin arttığı ve tedaviyle ilişkili yan etkilerin azaldığı belirtilmiştir. Bilişsel-davranışçı teoriye dayalı olarak başa çıkma becerilerini geliştirmek, emosyonel sıkıntı, ağrı ve yorgunluğu azalttığı söylenmektedir. Kanser tedavisi sırasında progresif gevşeme yöntemlerinin kullanılması olumlu semptom yönetimi geliştirir. İlerleyici gevşeme, kanser tedavisiyle ilişkili yan etkiler üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olabilir.(Fateme Sharifnia, Mohtasham Ghaffari, 2019)

Endokrin Problemler

AKHN' de kullanılan hazırlama rejimine bağlı endokrin anormallikleri hipotiroidizm ve hipogonadizm dahil olmak üzere sıklıkla ikincil olarak ortaya çıkar. Literatürde oto ve allo-HKHN' de hipotiroidi prevalansını %20 ile %40 olduğu belirtilmektedir. AKHN' de kullanılan radyoterapinin hipotalamik-hipofizdeki hasarın bir sonucu olarak gonadal yetmezlik ortaya çıkar. Erkeklerde, hipogonadizm açısından testosteron düzeyleri sabah saat 10'dan önce değerlendirilmelidir. Hipogonadizme bağlı yorgunluk, erektil disfonksiyon, düşük libido veya kemik kaybı gibi sorunlar ortaya çıkar. Özellikle genç erkeklerde testosteron replasmanının spermatogenezi baskılayabildiğini belirtmek önemlidir. Overler de radyoterapi ve kemoterapiye karşı hassastır. Çalışmalar, HKHN yapılan 12 yaşından büyük kadınların neredeyse hepsinde geridönüşsüz over yetmezliği geliştirdiğini göstermiştir. Kontrendike olmadığı sürece, menopoz semptomlarını yönetmek, kemik yoğunluğunu korumak ve endometriyal hiperplaziyi önlemek için premenopozal hormon replasman tedavisi düşünülebilir.(Sloan & Cancer, 2015)

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı tipik olarak nakil hazırlama rejimi ve immünsüpresif tedaviye sekonder olarak ortaya çıkar. Naklin erken dönemlerinde ya da nakil sonrası 10 veya daha fazla yıl sonra ortaya çıkabilir. Üç ay veya daha uzun bir süre için glomerüler filtrasyon hızı <60 mL / dak / 1.73 m² ve serum kreatin düzeyinin sürekli artışı ile tanı konulur. Düzenli (en az yıllık) kan üre azotu, kreatinin düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar protein analizi ile kontroller

mevcut öneriler arasındadır. Açıklanamayan olgular için böbrek biyopsisine gidilir.(Sloan & Cancer, 2015) Naklin ilk günleri SOS' la gelişen hepatorenal sendrom nedeniyle ortaya çıkabilir. Hastalarda SOS belirti-bulgu, diüretik kullanan hasta, aldığı-çıkardığı takibi, ultrafiltrasyon ya da hemodiyaliz gerektiren hastalarda buna ilişkin hemşirelik yönetimi gerekir.(Yakushijin et al., 2016)

Psikososyal Problemler

HKHN; AKHN yapılan hastalar ve bakım vericileri için nakil sonrası yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratan önemli fiziksel ve psikolojik morbidite ile ilişkilidir. Hastalar, fiziksel, psikososyal ve çeşitli akut/kronik sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. HKHN alıcılarının ve bakım vericilerin psikolojik desteği mümkün olan her yerde ve yaşam kalitesinin tüm alanlarını içeren önleyici, somut ve sürdürülebilir bir yaklaşıma dayanmalıdır. Hastaların iyileşme sürecinde hayati rolleri düşünüldüğünde, HKHN ekipleri aileyi psikolojik uyum ve aile işlevleri açısından da değerlendirmelidir. Tıbbi ve psikolojik takipten sistematik olarak yararlanamayan akraba donörlere özellikle dikkat edilmelidir. Sistematik tarama psikolojik semptomların tartışılmasını teşvik edebilir, ancak kaliteli psikososyal bakım ekip eğitimi ve etkili bir multidisipliner yaklaşım gerektirir. Psiko-onkolojik müdahalelerin etkinliği yaygın olarak kanıtlanmıştır ve HKHN boyunca hastalara ve bakım vericilere uygulanmalıdır. Psiko-onkolojik müdahaleler tıbbi, sosyal ve hemşirelik konuları göz önünde bulundurularak düzenli olarak disiplinlerarası bir yaklaşımla planlanmalı ve yürütülmelidir. Hemşire nakil sürecinde hastanın anksiyete ve depresyonunu azaltmak için hemşirelik girişimlerini planlarken; hastanın anksiyete ve depresyonla baş etme yöntemlerini, hastalık ve tedaviye uyumunu, kemoterapi, radyoterapi ve hastaneye ilişkin önceki deneyimlerini, kök hücre nakli hakkında bilgi seviyelerini, donörün istekliliğini, destek sistemlerini, ailenin kök hücre nakli hakkındaki düşüncelerini, sosyal güvencesini, rol değişimini ve beden imajına yönelik değişimleri göz önüne alması gereklidir.(EBMT, 2019)

Koruyucu izolasyon

Koruyucu izolasyon, HKHN geçiren hastalar da dahil olmak üzere, şiddetli immün supresyonu olan hastaların enfeksiyon riskini azaltmak için hastanelerde kullanılan bir dizi uygulamayı göstermektedir. HKHN hastaları hazırlama rejiminden sonra pansitopeni geliştirebilirler. İzolasyon önlemleri, hastaları diğer insanlarla fiziksel temaslarını sınırlandırarak korumayı amaçlar. Davranışsal ve yapısal önlemler, hastaların bağışıklık durumuna bağlı olarak, ancak kurum, hastane ve ülkeler arasında değişebilen farklı düzeylerde uygulanır. Hastaların enfeksiyon oranlarının düşürülmesinde bu uygulamaların çoğunu destekleyen kesin kanıtların kullanılması gerekir. Uzun süreli koruyucu izolasyon sosyal izolasyona ve yalnızlık, depresyon gibi diğer psikososyal sorunlara yol açabilir. Ayrıca hastaların anksiyete, öfke ve uykusuzluk sorunlarından da bahsedilmektedir. Bu nedenle, sağlık profesyonelleri, risk altında olan hastaları erken teşhis etmek ve psikososyal etkiler nedeniyle koruyucu önlemler konusunda hastaların bilgilendirilmesini sağlamalıdır. Ayrıca hastaların baş etme mekanizmaları değerlendirilip, etkin yönetimleri desteklenmelidir. Hemşirelerin günlük hasta bakımında, duygusal destek sağlama, duygularını ifade ettirme ve anlam geliştirmeyi sağlamada önemli bir rolleri olabilir. Literatürde izolasyon sırasında yüksek risk altında olma faktörleri erkek cinsiyet, düşük eğitim, çift kişilik oda, ziyaret saatlerinden düşük memnuniyet ve hemşirelerden gelen duygusal desteğin düşük olması olarak belirtilmektedir.

Psikososyal konulara yönelik nakil öncesi eğitim, hasta yalnızlığını azaltmak için büyük bir değer taşıyabilir. Ayrıca sağlık çalışanları, ziyaret saatleri ile hasta memnuniyetini izlemeli ve daha esnek ziyaret saatleri garanti etme çabalarını artırmalıdır.(Biagioli et al., 2019)

İskelet Problemleri

AKHN sonrasında, hastaların yaklaşık %50'sinde kemik yoğunluğu kaybı meydana gelmektedir. Katkıda bulunan faktörler arasında hipogonadizm, glukokortikoid maruziyeti, kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ve kalsiyum veya D vitamini eksikliği sayılabilir. GVHH öyküsü olan ve tedavisini alan hastalarda GIS emiliminde problemler ortaya çıkar ve bu da ek olarak kalsiyum emilimini engelleyebilir. Avasküler nekroz (AVN) nontravmatik iskemik kemik nekrozu olarak tarif edilir ve kemiğe kan akışı bozulduğunda ortaya çıkar. AKHN risk faktörleri arasında kronik GVHH, erkek cinsiyet, akraba dışı donör bazı immünosüpresif ilaçların (prednizon dahil) alınmasıdır ve nakilden hemen sonra ya da birkaç yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. Femur başı en sık etkilenmekte olup tüm eklemleri tutabilir. Hastalar özellikle, ilerleyici eklem ağrısı ifade ederler, genellikle ameliyat gerektirir. Avasküler nekroz için spesifik tarama önerileri yoktur, ancak yeni gelişen kas-iskelet ağrısı ayırıcı tanı olarak düşünülmektedir.(Sloan & Cancer, 2015)

Göz Komplikasyonları

HKHN' de GVHH tedavi ya da profilaksisine bağlı immünosüpresif tedavi, hazırlama rejiminde TVI kullanılması katarakt ve glokom ortaya çıkabilmektedir. Buna sekonder olarak keratokonjonktivit sicca (kuru göz sendromu)' da meydana gelmektedir. Sikka sendromu sonucunda kurulukla birlikte lakrimal kanal zarar görmektedir. Tedavi GVHH'nın sistemik tedavisi ve topikal tedavidir. Yapay gözyaşı solüsyonları ve siklosporin içerikli göz damlaları faydalı olabilir. Literatürde AKHN' den 15 yıl sonra katarakt insidansı %40 oranında ortaya çıkmıştır. HKHN hastalarında fundoskopik muayene ile yıllık tarama ve oftalmolojik değerlendirme, semptomatik olanlar için daha sık kontrollerin artırılması önerilmektedir.(Sloan & Cancer, 2015)(Sanders, 2002)

Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonlar arasında obstrüktif değişiklikler (bronşiolitis obliterans sendromu gibi) ve kısıtlayıcı değişiklikler (azalan karbon monoksit difüzyon kapasitesi gibi) bulunur. Bu değişiklikler AKHN' de %30 ile %60 oranında meydana gelir ve relaps dışı mortalitenin önemli bir nedenidir. Nakil sonrası 3 ile 24 ayda kronik pulmoner değişiklik olarak sinsi ilerler ve solunum fonksiyon testleri ile rutin taramada tespit edilir. Obstrüktif değişikliklere katkıda bulunan faktörler arasında, hazırlama rejimi, viral enfeksiyonlar ve kronik GVHH gibi enflamatuvar durumlar yer alırken, uzun süreli steroid kullanımı, pulmoner fibroz veya toraksı içeren sklerotik GVHH gibi ortaya çıkaran faktörler olabilmektedir. Radyolojik, klinik ve biyokimyasal testlerle değerlendirme ve tanılama yapılır.(Sloan & Cancer, 2015)

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalık (KVH), kalp ve kan damarlarındaki bozuklukları kapsayan geniş bir terimdir ve hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, kalp yetersizliği, romatizmal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve kardiyomiyopatileri içerir. Nakil öncesi sigara içme, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve obezite gibi KVH risk faktörleri vardır. Nakil öncesi antrasiklin ve bölgesel radyoterapi kardiyovasküler toksisiteye neden olur. Ayrıca GVHH tedavisinde kullanılan steroid ve retransplant da kardiyovasküler toksisiteye neden olur. Diğer katkıda bulunan risk faktörleri hipogonadizm, menopoiz ve hipotiroidizm gibi ikincil faktörlerdir.(EBMT, 2019)

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom bir hastalık değil, hastalık için risk faktörlerinin kümelenmesidir. Genel popülasyonda, metabolik sendromun altında yatan nedenler aşırı kilolu veya obezite, fiziksel hareketsizlik ve genetik faktörlerdir. 2002'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Tespiti, Değerlendirmesi ve Tedavisi Paneli'nin Üçüncü Raporunu ATP III, yayınladı. ATP III, metabolik sendromu, insülin direnci olan/olmayan glikoz intoleransı, abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, protrombotik bir durum ve proinflamatuvar bir durum varlığı olarak tanımlamaktadır. Metabolik sendromun rutin olarak ölçülmeyen ancak yaygın olan diğer bileşenleri arasında yüksek seviyelerde apolipoprotein B ve C-reaktif protein, daha az düşük yoğunluklu lipoprotein, hiperürisemi, albüminüri ve pıhtılaşma faktörlerinde (plazminojen aktivatör inhibitörü ve fibrinojen gibi) değişiklik ile değerlendirilir. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, AKHN hastaları bazı metabolik risk faktörlerine daha yatkın olabilir. Hipotalamik-hipofiz bozuklukları, hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliğine bağlı metabolik sendrom ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi veya radyasyon tedavisi vasküler endotele zarar verebilir. Ayrıca, uzun süreli immünosüpresif siklosporin, sirolimus, mikofenolat, takrolimus veya kortikosteroidlerle tedavinin (GVHH tedavisinde veya önlenmesinde kullanılır) insülin direncini arttırdığı bilinmekte, buna karşın siklosporin ve takrolimusun insülin sekresyonunu etkilediği görülmektedir.

Sekonder Malign Hastalıklar

Sekonder maligniteler, nakil sonrası 10 yıl içinde AKHN hastaları %2 - %6 arasında ortaya çıkmaktadır. Nakil öncesi alınan kemoterapi-radyoterapi, HKHN hazırlama rejimi, immünosupresyon veya immün fonksiyonlarda bozulma nedeniyle gelişebilmektedir. Bu hasta popülasyonunda en sık belirtilen solid tümörler cilt, meme, baş ve boyun ve tiroid kanserleridir. Hastaların erken tanı için cilt, serviks, meme ve kolon kanserleri için ülkenin tarama protokollerine uyması gerekir. Kronik GVHH veya radyasyon almış olanlar “daha sistematik cilt değerlendirmeleri” yapmalı ve uygun güneş korumasının önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Rutin dış değerlendirmesi, baş ve boyun kanserleri açısından önemlidir. 800 cGy veya daha yüksek seviyelerde göğüs radyasyonu veya toplam vücut ışınlaması alan kadınlar, 25 yaş dan başlayarak ve radyasyondan sekiz yıl sonra yıllık mamogram taramasına ek olarak yıllık meme manyetik rezonans görüntüleme yaptırmalıdır (40 yaş sonrası beklenmemelidir).(Sloan & Cancer, 2015)

KAYNAKÇA

Al-geithi, H., Al-mamari, S., Dennison, D., & Al-huneini, M. (2020). Transfusion and Apheresis Science Efficiency of day 4 compared to day 6 stem cell mobilization in allogeneic stem cell donors. *Transfusion and Apheresis Science*, September 2019, 102727. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102727>

American Cancer Society. (2016). Stem Cell Transplant for Cancer Why Are Stem Cell Transplants Used as Cancer Treatment? *American Cancer Society Medical*, 1–41. [https://doi.org/Diakses pada tanggal 22 Juni 2018](https://doi.org/Diakses%20pada%20tanggal%2022%20Juni%202018)

Araujo, D. D., Rodrigues, A. B., de Oliveira, P. P., Silva, L. S., Vecchia, B. P., & da Silveira, E. A. A. (2015). Nursing diagnoses and interventions for patients with graft-versus-host disease submitted to hematopoietic stem cell transplantation . *Cogitare Enfermagem*, 20(2), 305–313. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014066492&partnerID=40&md5=3620bc0df3a588a4591957892ba736ee>

Ataca Atila, P., Atila, E., Ediboglu, E., Bozdog, S. C., To-Prak, S. K., Arslan, O., Ozcan, M., Gurman, G., & Topcuoglu, P. (2016). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrasında fertilitite: Üçüncü basamak hastanenin 23 yıllık veri derlemesi. *UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 26(3), 145–152. <https://doi.org/10.4999/uhod.161298>

Baumgartner, A. (2016). Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 89–98. <https://doi.org/10.1159/000449451>

Berger, K., Staudenmaier, T., Cenzer, I., Crispin, A., Strobach, D., & Ostermann, H. (2019). Epidemiology , patient adherence , and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation.

Biagioli, V., Piredda, M., Annibali, O., Cristina, M., Adriana, T., Francesco, P., Rita, M., Sonia, M., Elisabetta, S., Giudice, D., & Ponticelli, E. (2019). *Factors influencing the perception of protective isolation in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation : A multicentre prospective study*. March, 1–11. <https://doi.org/10.1111/ecc.13148>

Charley, C., Babic, A., Arraut, I. B., Galgano, L., Hutt, D., Níchonghaile, M., Bompont, C., Castagna, A., Hutt, D., Leather, A., & Stenvall, M. (2018). *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses* (M. Kenyon & A. Babic (eds.)). Springer Open, Under the Auspices of EBMT.

Cho, S. Y., Lee, H. J., & Lee, D. G. (2018). Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: Current status and future perspectives in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*, 33(2), 256–276. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.036>

Clemmons, A. B., Orr, J., Andrick, B., Gandhi, A., Sportes, C., & Deremer, D. (2018). Biology of Blood and Marrow Transplantation Randomized , Placebo-Controlled , Phase III Trial of Fosaprepitant , Ondansetron , Dexamethasone (FOND) Versus FOND Plus Olanzapine (FOND-O) for the Prevention of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting in. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(10), 2065–2071. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.06.005>

Cordonnier, C., Einarsdottir, S., Cesaro, S., Blasi, R. Di, Mikulska, M., Rieger, C., & Lavallade, H. De. (2019). Series Vaccination and haematological malignancies 2 Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients : guidelines of the 2017 European Conference

on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, 19(6), e200–e212. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30600-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30600-5)

EBMT. (2019). *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* (E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, & N. Kröger (eds.); First). Springer Open. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>

Einhorn, L. H., Rapoport, B., Navari, R. M., Herrstedt, J., & Brames, M. J. (2017). 2016 updated MASCC / ESMO consensus recommendations : prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy , high-dose chemotherapy , and breakthrough nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 303–308. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3449-y>

Fatemeh Sharifnia, Mohtasham Ghaffari, and S. R. (2019). Psychometric properties of the Persian version of nutrition literacy scale in the elderly. *Journal Education Health Promot.*, 8(2), 254.

Hamasaki, T., Correia, M., Farias, D., Maria, A., Steven, S., & Mendrone-junior, A. (2019). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Validation of a formula predictive of peripheral blood stem cell yield and successful collection in healthy allogeneic donors. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, x x, 9–10. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.04.004>

Hi, S., Rn, P., Shoon, H., & Rn, L. (2019). Meta - analysis of oral cryotherapy in preventing oral mucositis associated with cancer therapy. November 2018, 1–13. <https://doi.org/10.1111/ijn.12759>

Id, M. M., Grolimund, P., Egli, A., Passweg, J., & Waltimo, T. (2019). Dissociations of oral foci of infections with infectious complications and survival after haematopoietic stem cell transplantation. 1–10.

Lalla, R. V, Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., Mcguire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-galitis, O., Peterson, D. E., Raber-durlacher, J. E., Blijlevens, N., Boers-doets, C. B., Bossi, P., Brown, C. G., Chang, Y., Cheng, K. K., Cooksley, C., Correa, E. P., ... De, M. D. Van. (2014). *MASCC = ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy*. 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>

Lee, S. J. (2017). Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 129(1), 30–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>

Lee, S., Persson, P., & Mathews, R. D. (2015). an us cr ip t Ac ce pt us cr ip t Ac ce pt ed. *Review of Financial Studies*, 29(9), 2341–2386. <https://doi.org/10.1093/rfs/hhw031>

Lis, C. G., Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Markman, M., & Vashi, P. G. (2012). Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature.

Majhail, N. S., Farnia, S. H., Carpenter, P. A., Champlin, R. E., Crawford, S., Marks, D. I., Omel, J. L., Orchard, P. J., Palmer, J., Saber, W., Savani, B. N., Veys, P. A., Bredeson, C. N., Giralt, S. A., & LeMaistre, C. F. (2015). Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(11), 1863–1869. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032>

Modi, A., Rybicki, L., & Majhail, N. S. (2019). Severity of acute gastrointestinal graft-vs-host disease is associated with incidence of bloodstream infection after adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. August, 1–9. <https://doi.org/10.1111/tid.13217>

Natale, J. J., & Natale, J. J. (2015). Reviewing current and emerging antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis nausea and vomiting prophylaxis. 8331. <https://doi.org/10.1080/21548331.2015.1077095>

Pinar Zorba, Leyla Ozdemir. (2018). The Preliminary Effects of Massage and Inhalation Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Acute Nausea and Vomiting. 41(5), 359–366. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000496>

Razvi, Y., Chan, S., Mcfarlane, T., Mckenzie, E., Zaki, P., Deangelis, C., Pidduck, W., Bushehri, A., Chow, E., & Jerzak, K. J. (2019). *ASCO, NCCN, MASCC / ESMO : a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients*. 87–95.

Sanders, J. E. (2002). Chronic graft-versus-host disease and late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 76 Suppl 2, 15–28. <https://doi.org/10.1007/BF03165081>

Shumsky, A., Bilan, E., Sanz, E., & Petrovskiy, F. (2019). Oncoxin nutritional supplement in the management of chemotherapy- and / or radiotherapy-associated oral mucositis. 463–468. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1809>

Sloan, M., & Cancer, K. (2015). Adverse Late and Long- Term Treatment Effects in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors. 115(11).

Source, C. (2018). The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3>

Tichelli, A., Rovó, A., & Gratwohl, A. (2008). Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 125–133. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.125>

To, L. B., Levesque, J. P., & Herbert, K. E. (2011). How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood*, 118(17), 4530–4540. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-318220>

Trajkovska, I., Hasan, T., Nedeska-Minova, N., Georgievski, B., Cevreska, L., & Gacovski, A. (2017). Early and late complications in patients with allogeneic transplantation of hematopoietic stem cell – Case report. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(3), 340–343. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.038>

Vaillant, Angel A. Justiz Modi, P., & Mohammadi, O. (2022). Graft versus host disease. In N. Bookshelf. (Ed.), *NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health*. (pp. 1–22). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>

Valeh, M., Kargar, M., Mansouri, A., Kamranzade, H., Gholami, K., Heidari, K., & Hajibabaei, M. (2018). *Factors Affecting the Incidence and Severity of Oral Mucositis Following Hematopoietic Stem Cell*. 12(2).

Yakushijin, K., Atsuta, Y., Doki, N., Yokota, A., Kanamori, H., Miyamoto, T., Ohwada, C., Miyamura, K., Nawa, Y., Kurokawa, M., Mizuno, I., Mori, T., Onizuka, M., Taguchi, J., Ichinohe, T., Yabe, H., Morishima, Y., Kato, K., Suzuki, R., & Fukuda, T. (2016). Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk

factors and outcomes. *Bone Marrow Transplantation*, 51(3), 403–409.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2015.283>

Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Yaşam Kalitesi

Tolga CÜCEOĞLU¹
Fatma BİRGİLİ²

GİRİŞ

1.Hematopoetik Kök Hücre

Hematopoietik kök hücreler, yaşam boyunca tüm kan hücrelerinin dengeli bir şekilde üretilmesini sağlar (de Haan & Lazare, 2018). Başka bir tanıma göre kök hücreler, bölünebilir ve kendi kendini yenileme özelliğine sahip olan vücudun doku ve organlarını oluşturan farklılaşmamış hücrelerdir ve her gün milyonlarca yeni hücre oluşmaktadır (Karaşahin, 2012). Kök hücreler, embriyonik kök hücreler ve yetişkin kök hücreler olarak iki ana grup olarak ele alınmıştır. Embriyonik kök hücreler, blastosistin iç hücre kütesinden türetilir ve embriyonik gelişim sırasında tüm dokulara farklılaşabilir. Bugüne kadar, araştırmacıların ve klinisyenlerin bu hücrelere ilgisi, hem teratom oluşumu hem de kök hücrelerin kullanımının etiği konusundaki tartışmalar nedeniyle sınırlı kalmıştır (Squillaro, Peluso & Galderisi, 2016; Wang, Qu & Zhao, 2012). Yetişkin kök hücreler, ölmekte olan veya hasar gören hücreleri yenileyerek veya yaralanmaları yeniden oluşturarak yetişkin doku homeostazını sürdürür. Yetişkin kök hücreleri yalnızca bulunduğu dokuları onarır ve yenilenmesi sağlamaktadır. Örnek olarak, kemik iliğinde oluşan kök hücre sadece kan hücrelerine dönüşebilir (Rinaldi & Benitah, 2015; Yu & ark., 2012; Şimşek, 2012). HKHN ise işlevsiz veya tükenmiş kemik iliği hastalarına sağlıklı hematopoetik kök hücrelerin uygulanmasını olarak tanımlanmıştır. HKHN, kemik iliği işlevini artırmaya yardımcı olur ve tedavi edilen hastalığa bağlı olarak maligniteli tümör hücrelerini yok etmeye olanak sağlamaktadır (Khaddour, Hana & Mewawalla, 2020).

2.Kök Hücre Nakli Tarihçesi

Dünya da ilk kök hücre nakli 1939 yılına kadar dayanmaktadır. Osgood & arkadaşları tarafından 1939 yılında aplastik anemisi olan hastaya aynı kan grubunda olan erkek kardeşinden kök hücre nakli yapılmış fakat hasta beş gün sonra ölmüştür (Tanyeli & ark., 2014; Kapucu & Karaca, 2008). Thomas ve arkadaşları 1957 yılında, kemoterapi ve radyosyan alan hastaların kemik iliğinin infüzyonunu bildirmiştir. Vinca nükleer reaksiyon kazası (1957) ile radyosyona maruz kalan birkaç çalışanı kemik iliği nakli ile tedavi etmiştir. Human lökosit antijeni (HLA) 1960 yılların başında daha iyi tanımlanmaya başlamıştır ve HKHN için allojenik kardeş donörlerin kullanılmasına sebep olmuştur (Ezzone, 2009; Little & Storb, 2002). Dünya tarihinde başarılı olan ilk allojenik kök hücre naklini Gatti ve arkadaşları 1968 yılına gerçekleştirmiştir. Seattle ve arkadaşları 1969 yılında allojenik kök hücre nakli yapmışlar ve hasta engraftman olmasına rağmen nakil sonrasında enfeksiyondan dolayı vefat etmiştir. Appelboum ve arkadaşları tarafından 1978 yılında ise ilk başarılı otolog kök hücre nakli yapılmıştır (Tanyeli & ark., 2012). Ülkemizde 1984 yılında ilk defa otolog kök hücre nakli, 1985 yılında ise ilk defa

¹ Tolga CÜCEOĞLU, Hemşire, Üniversiteler Mah. 1064. Cadde no:9/ Ankara Şehir Hastanesi Onkoloji binası kat:2. Çankaya/Ankara, TÜRKİYE ORCID ID: 0000-0002-1668-3147

² Fatma BİRGİLİ, Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE ORCID ID: 0000-0003-0942-2122

allojenik kök hücre nakli gerçekleştirilmiştir (Tanyeli ve ark., 2014; Kapucu & Karaca, 2008). Yirmi birinci yüzyılda haplotip uyumlu HKHN devreye girmiş ve HLA engelini ortadan kaldırmıştır. Bu sayede kök hücre donörü bulunması daha da kolaylaşmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında TÜRKÖK adında kök hücre verici bankası kurulmuştur ve ülkemizde her geçen gün bağış sayısını artmasını sağlamıştır (Arat & ark., 2020).

3.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Uygulandığı Durumlar

HKHN maling ve maling olmayan pek çok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavisinde HKHN kullanılan hastalıkları Tablo 1’de detaylı olarak verilmiştir (Langhorne, Fulton & Otto, 2007; Yarbrow, Frogge & Goodman, 2005) (Tablo 1).

Tablo 1: Hematopoetik Kök Hücrelerin Klinik Kullanım Alanları.

<u>Otolog HKHN</u>	<u>Allojenik HKHN</u>
Hematolojik maligniteler	Hematolojik maligniteler
• Multiple myelom • Non-Hodgkin lenfoma • Akut myeloid lösemi • Hodgkin lenfoma	• Akut myeloid lösemi • Akut lenfoblastik lösemi • Myeloproliferatif hastalıklar • Myelodisplastik sendrom • Kronik myeloid lösemi • Non-Hodgkin lenfoma • Hodgkin lenfoma • Multiple myelom • Kronik lenfositik lenfoma
Non-hematolojik maligniteler	Diğer hastalıklar
• Nöroblastoma • Over kanseri • Germ hücreli tümörler • Otoimmün hastalıklar • Amiloidozis	• Aplastik anemi • Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri • Fankoni anemisi • Blackfan diamonda anemisi • Talasemi majör • Orak hücreli anemi • Ciddi kombine immün yetmezlik • Wiskott aldrich sendromu • Doğumsal metabolizma hastalıkları

4.Farklılaşma Özelliklerine Göre Kök Hücre Tipleri

Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre üç gruba ayrılmaktadırlar. Bunlar; totipotent kök hücre, pluripotent kök hücre ve multipotent kök hücre tipleridir.

Totipotent Kök Hücre Tipleri

Teorik olarak tek başına organizmayı oluşturabilecek kapasiteye sahip hücrelere totipotent hücre denir. Sınırsız bir şekilde değişebilen kök hücrelerdir. Döllenmiş yumurta hücresi yani zigot ve zigotun hızlıca bölünmesi ile ortaya çıkan morula hücresi totipotent hücrelere örnektir (Ören, 2019; Tekeli & ark., 2016)

Pluripotent Kök Hücre Tipleri

Pluripotent hücreler, plasenta haricinde olan tüm germ yapraklarına (endoderm, ektoderm, mezoderm) ait yapıları oluşturabilirler fakat birçok dokunun oluşmasını sağladığı gibi yeni organizma oluşturamazlar (Avcılar & ark., 2018; Park & ark., 2008).

Multipotent Kök Hücre Tipleri

Multipotent kök hücreler somatik kök hücreler olarakta adlandırılmaktadır. Bu hücreler, farklılaşmamış hücrelerdir ve kendi kendini yenileme özelliğine sahiptirler. Daha çok hangi yerde üretiliyse o dokuya veya organa dönüşmektedirler. Bu hücreler yetişkinlerde bulunan hücrelerdir ve yetişkinlerde de her organ da aynı miktarda bulunmamaktadır (Sobhani & ark., 2017). Örnek olarak beyinde multipotent kök hücre sayısı az miktarda bulunmakta ve bu yüzden dolayı beyinde oluşan bir hasar kalıcı veya ciddi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Multipotent hücreler yetişkinlerin çoğunlukla kemik iliği, kas, karaciğer ve deri gibi dokularda bulunmaktadır. Bu hücrelere örnek olarak mezenkimal kök hücre, hematopoetik kök hücre ve intestinal kök hücre verilebilir. Tedavi alanında da multipotent kök hücreler kullanılmaktadır (Ören, 2019; Rodriguez & ark., 2005).

5.Kök Hücre Kaynakları

Hematopoetik kök hücreler, kemik iliğinden, periferik kandan ve kordon kanından elde edilmektedir (Sağsöz & Ketani, 2008).

Kemik İliğinden Kök Hücrenin Elde Edilmesi

Kemik iliği çok çeşitli hücrelere ev sahipliği yapan bölgelerdir ve bol miktarda kök hücre bulunmaktadır. Bu hücreler süngerimsi yapıya sahiptir. Vücudumuzda kan hücrelerinden olan alyuvar, akyuvar ve trombositler kemik iliğinden üretilmektedir. Pelvis kemiğinde hücre miktarı fazla olmasından dolayı hücreler toplanmasında pelvis kemiği tercih edilmektedir. Kemik iliğinden kök hücre toplamı işlemi steril ortamda, genel anestezi uygulanarak aspirasyon iğnesi ile kemik iliği çekilir. Hücreler uygun koşullar altında saklanabilir. Yeterli kemik iliği toplamak için, 10 mL x 100-200 aspirasyon işlemi gereklidir. Donörler için hastaneye yatış olması ve genel anestezi alınmasından dolayı çok fazla tercih edilmemektedir (Karadağ & ark., 2017; Özmen, Fındıkçıoğlu & Siemionow, 2006).

Periferik Kandan Kök Hücre Elde Edilmesi

Dünya tarihinde periferik kök hücre toplanması 1980 yılında kemoterapi verilerek gerçekleşmiştir (Mehta, Malandra & Corey, 2015). Son yıllarda HKHN için kök hücreler periferik yolla elde edilmektedir ve otolog HKHN olan hastaların %99'u bu yöntem ile toplanan hücrelerden gerçekleştirilmiştir. Periferik kanda hematopoetik kök hücre sayısı az miktarda bulunmaktadır. Bu yüzden hücrelerin kemik iliğinde periferik kana geçişi sağlanması gerekmektedir. Hücrelerin periferik kana geçişi için kişilere tek başına subkütan enjeksiyon olarak G-CSF ve ya kemoterapi eşliğinde G-CSF yapılarak sağlanmaktadır (Güler Kazancı & Bayhan, 2018). Periferik kanda yeterli miktarda hücre sayısını değerlendirmek için $CD34^+$ hücre sayımı önem taşımaktadır. Otolog HKHN için 5×10^6 $CD34^+$ hücre/kg, allojenik HKHN için 6×10^6 $CD34^+$ ideal değerlerdir. Periferik kök hücre toplanmasında genel anestezi gerekmemesi, daha az travmatik olması ve nakil sonrası engraftmanın daha hızlı gerçekleşmesi sebebi ile yaygın kullanılmasını sağlamıştır (Özsan & Özcan, 2019).

Kordon Kanında Kök Hücre Elde Edilmesi

Kordon, fetüsün plasentaya bağlanmasını sağlamaktadır. Kordon iki arter bir tane de venöz damar içeren fetüsün bir parçasıdır. Kordon kanı ise anne ile fetüs arasında besin ve

oksijen taşıyan kana denmektedir. Kordon kanı özellikleri incelendiğinde kan hücreleri yanı sıra kök hücre sayısı da oldukça fazla olduğu fakat miktar olarak az olduğu belirlenmiştir. Yirmi birinci yüzyılın başlarında sadece çocuklar için kullanılan kordon kanı kök hücresi son zamanlarda birkaç kordon kanını birleştirip yetişkinler içinde kök hücre nakli olmasına olanak sağlamaktadır (Sir & ark., 2016; Matur & Solmaz, 2011). Kordon kanı hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanımı artmıştır. Bunun en önemli nedenleri arasında kök hücre doğumdan hemen sonra kordondan kolay alınması, sakalanma şartları oluşması ve hasta-donör arasında tam HLA uyum şartı aranmamasıdır. (Yurdakul & ark., 2018).

Dünya da ilk defa Fanconi 1989 yılında kordon kanından kök hücre nakli gerçekleştirmiş ve başarılı olunmuştur. Bu nedenle kordon kanı üzerinde incelemeler ve tedaviler hakkında araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. İlk kordon kanı bankası ise 1992 yılında kurularak kök hücreler saklanmaya başlanmıştır. Ülkemizde ise ilk defa kordon kanı nakli 1995 yılında Hacettepe ve Ankara Üniversitesi iş birliği ile yapılmış ancak rejeksiyon gerçekleşmiştir. Son yılların verileri doğrultusunda kordon kanı kullanılarak yapılan kök hücre nakli sayısı 20.000 üzerine çıkmıştır. Günümüzden kordon kanı için bazı klinik denemeler tamamlansa da halen yeni klinik çalışmalar yapılmaktadır (Sir & ark., 2016; Matur & Solmaz, 2011; Dinç & Şahin, 2010).

Hematopoetik Kök Hücre Nakil Türleri

HKHN gerçekleştirilmesinde 3 yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; allojenik HKHN, otolog HKHN ve sinjeneik HKHN'dir (Yenilmez & Tuli, 2014).

Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik HKHN, sağlıklı bir donör tarafından bağışlanan kök hücrelerin hastaya verilmesi olarak tanımlanmıştır. Kök hücreler kordon kanı, kemik iliği ve periferik kaynağından toplanabilir. Bu üç yöntemle toplanan kök hücre kaynaklarının, nakilden sonra alıcıdaki hematopoietik sistemi yeniden oluşturabilmesine rağmen, hücresel bileşenlerde biyolojik ve immünolojik özelliklerde birçok içsel farklılığa sahiptirler. Bu farklı kök hücre kaynaklarının avantajlarını ve dezavantajlarını Tablo 2'de detaylı olarak verilmiştir. Allojenik HKHN, sağlıklı donörden alınan kök hücreler hasta kişiye transplantasyonu gerçekleştirip kişilerin yeniden hematoimmünopoetik sistemin yapılmasını sağlamaktır. Allojenik HKHN için gerekli olan kök hücreler genellikle kardeş, akraba, çocuk ve HLA uygun olan akraba dışı kişilerden toplanmaktadır (Tanyeli & ark., 2014; Cheuk, 2013). Allojenik HKHN yapılabilmesi için uygun kök hücrenin bulunması gereklidir. Kök hücrelerin hasta ile donör arasındaki uygunluğa bakmak için HLA doku grubu uygunluğuna bakılmaktadır. HLA immün sistemde denetim rolünde yer almaktadır ve kalıtım yoluyla ebeveynlerden geçmektedir. Bu yüzden HLA uygunluğu bakılması için öncelikle aile üyelerinden başlanmalıdır. Ancak allojenik HKHN yapıp fayda görebilecek hastaların % 65'inden fazlasının HLA ile eşleşen bir kardeşi yoktur. Bu yüzden HLA uyumlu akraba olmayan donörler gibi alternatif donörlerin kullanılmasına yol açmıştır (Erol & Bilir, 2017; Arat, 2016; Mohty, 2010). Allojenik HKHN, malign ve malign olmayan hastalıkların için etkili bir tedavi yöntemidir. Bir yıllık ve hastalıksız sağkalım oranları son birkaç yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Allojenik HKHN olan kişilerde en sık mortalite nedeni primer hastalığın tekrarlamasına (%29) neden olurken non-relaps mortaliteye ise kronik graft-versus-host hastalığı (GVHD) (%22), enfeksiyonlar (%11), sekonder maligniteler (%7), pulmoner komplikasyonlar (%5) ve kardiyak toksisite (%2) neden olmaktadır (Günenç ve ark., 2016; Krenger, Blazar & Holländer, 2011).

Allojenik HKHN aşamaları aşağıda detaylı olarak verilmiştir (Kapucu & Karaca, 2008; Yılmaz, 2005).

1. Hastanın değerlendirilmesi ve kök hücre için bilgilendirilmesi (Nakilden 60-90 gün öncesi)
2. Donörün bulunması halinde birlikte bir takvim oluşturulması veya kök hücrenin toplanıp saklanması planlanması
3. Hastanın servise kabul edilmesi ve nakil işlemi için kateter takılması (Nakilden 10 gün önce)
4. Hazırlık rejiminin uygulanması (Nakilden 8 gün önce)
5. İmmünespresif ajanların kullanılmaya başlanması (Nakilden 1 gün önce)
6. Donörden kök hücre toplanması veya toplanıp dondurulan kök hücre eritilip hastaya infüzyon edilmesi
7. Engraftman olunması (Nakilden 10-20 gün sonrası)
8. İyileşme ve taburculuğun sağlanması.

Tablo 2: Kemik iliği, periferik kan kök hücresi ve kordon kanının karşılaştırılması.

	Kemik İliği	Periferik kan kök hücresi	Kordon kanı
Ortalama miktarı	500-2000 mL	50-300 mL	25-150 mL
Donör için olumsuz etkiler	Yara enfeksiyonu, kanama, genel anestezi vb.	Kanama, enfeksiyon, tromboz, hipotansiyon, elektrolit bozukluğu vb.	Hayır
Transplant için minimum hücre dozu	Toplam çekirdekli hücre: 2×10^8 / kg	Toplam CD34 ⁺ hücre: 2×10^6 / kg	Toplam çekirdekli hücre: $2,5 \times 10^7$ / kg
Kırmızı kan hücresi içeriği	Yüksek	Düşük	Düşük
Ek kök hücre dozu verme imkanı	Mümkün	Mümkün	İmkansız
Dimetil sülfoksit maruz kalma	Hayır	Hayır	Evet
HLA eşleştirme gereksinimi	Daha katı (eşleşen 8 kişiden 7-8'i)	Daha katı (eşleşen 8 kişiden 7-8'i)	Daha az katı (eşleşen 6'dan 4-6)
Nötrofil aşılama hızı	Yaklaşık 3 hafta	Yaklaşık 2 hafta	Yaklaşık 4 hafta
İmmün sistem yeniden yapılandırma hızı	Daha hızlı	Daha hızlı	Yavaş
Graft-versus-host hastalığı riski	Orta	En yüksek	En düşük
Nakil sonrası enfeksiyon riski	Daha düşük	Daha düşük	Daha yüksek
Gizli virüs bulaşma riski	Daha yüksek	Daha yüksek	Daha düşük
CMV iletim olasılığı	Çoğu donör CMV seropozitif olduğundan daha yüksektir.	Çoğu donör CMV seropozitif olduğundan daha yüksektir.	Çoğu kordon kanı CMV içermediği için daha düşüktür.
Yüksek riskli hastalar için nüks riski	Daha yüksek	Daha düşük	Daha yüksek

Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Otolog HKHN, en basit tanımı kendi hücresi kullanılarak naklin gerçekleştirilmesidir. Kişilerin sağlıklı olduğu veya hastalığın stabil düzeyde olduğu zamanlarda kök hücrenin kordon kanından, kemik iliğinden veya periferik yollardan toplanması ile elde edilmektedir. Bu hücreler daha sonra kullanılmak üzere, dimetil sülfoksit (DMSO) ve ya dimetil hidroksietil (HES) kullanılarak kademeli bir şekilde dondurulmaktadır. Kademeli dondurulan hücreler, -136 °C mekanik dondurucu, -156 °C azot buharı ve ya -196 °C de sıvı nitrojen ile özel tanklarda saklanmaktadır. Kişilerin HKHN olmasına karar verilmesi ile önce yüksek dozda kemoterapi almaktadır. Kemoterapinin ardından dondurulmuş olan hücreler eritilerek hastaya verilme işlemine otolog HKHN denir. Dondurulma işleminde verilen DMSO nedeniyle nakil sırasında hastalarda bulantı ve kusma görülebilmektedir (Öztürk & Kutlutürkan, 2018; Kapucu & Karaca, 2008).

Otolog HKHN, şiddetli toksisite riski düşük olması nedeniyle, GVHD ve graft reddi gibi komplikasyonlar olmamasından dolayı allojenik transplantasyona tercih edilmektedir. Moratlite ve morbitide oranları da allojenik nakillere göre daha düşüktür. Nakil için 65 yaşı üst sınır olarak kabul edilmektedir ancak 75 yaşına kadar klinik çalışmalar bulunmaktadır. 65 yaş üzeri otolog HKHN yapılacak hastaların seçimi önem arz etmektedir. Çünkü 65 yaş üzerinde mortalite oranları artmaktadır (Arat, 2016; Farge & ark., 2010; Yılmaz, 2005).

Otolog HKHN yapılan hastalar aşamalardan geçer ve her aşama için bir önceki aşamanın başarılı olarak tamamlanması gerekmektedir. Bunlar (Arat, 2016; Kapucu & Karaca, 2008);

1. Nakil öncesi alıcının değerlendirilmesi ve eğitim verilmesi (Nakilden 90-60 gün öncesi)
2. Kateter takılması
3. Hücrenin toplanması, işlenmesi ve saklanması
4. Hastaya yüksek doz tedavi uygulanmasıdır. Total beden ışınlaması (TBI) içerebilir.
5. Doldurularak saklanmış olan kök hücre eritilerek hastaya infüzyon edilmesidir.
6. Hastada aplazi gelişir ve destek tedaviler uygulanması
7. Engraftman ve iyileşme (nakilden sonra 10 ile 50 gün sonrası)
8. İyileşme ve taburculukluğun gerçekleşmesi.

Sinjeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Sinjeneik HKHN, hastanın tek yumurta ikiz veya üçüz kardeşinden alınan kök hücrelerin hasta olan kardeşe nakil edilmesi olarak tanımlanmıştır. Kök hücre naklinin iyileştirdiği bütün hastalıklarda kullanılan bir nakil seçeneğidir. Sinjeneik HKHN için hastaların immunsupresyon ajanlarına ihtiyaç yoktur. Bunun sebebi nakil edilecek kök hücreler, hastanın kendi kök hücreleri ile aynı olmasıdır. Hasta ve donör kök hücrelerin aynı olmasının da en önemli avantajı rejeksiyon gerçekleşmemesidir (Uzşen & Başbakkal, 2021; Baykara, 2016; Tavi, 2014).

6. Transplantasyon Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

HKHN gerçekleşmesi için nakil öncesi hastalar yüksek doz kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. Yüksek doz kemoterapi olan hastalarda genellikle fiziksel, psikososyal ve mental açıdan olumsuz yönden etkilenmektedir. HKHN hastalarda oluşturabileceği problemleri önlemek için nakil öncesinden değerlendirilmeli ve bilgi verilmelidir. Hastaların doktor ve

hemşireler açısından değerlendirilmesi yanı sıra hastanın ailesinin de değerlendirmeye ve bilgi verilmesine dahil edilmelidir. Hastaya, naklin neden olabileceği yan etkileri, başarı oranı ve alternatif tedaviler hakkında da detaylı bilgi verilmelidir (Sever & Sunay, 2019; Özdaş & Olgun, 2015; Kapucu & Karaca, 2008).

HKHN için öncelikle hastanın nakil olabilir mi ve hangi tür naklin uygun olacağına karar verilmelidir. Bu kararı verebilmek için hastalığın kaçınıcı evresinde, hastanın genel sağlık düzeyi, yaşı ve nakil için uygun kök hücre varlığına dikkat edilmektedir (Akgül, 2013).

Nakilden önce alınan yüksek doz kemoterapinin toksit etkisi nedeniyle morbitide ve mortalite oranlarını yükseltmektedir. Bu yüzden dolayı transplantasyon öncesi hastanın değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Hastaların performansının değerlendirilmesinde Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skaları kullanılmaktadır. HKHN olunabilmesi için Karnofsky skala puan aralığı 70-100 puan olarak, ECOG skala puanı ise 2 puanın altında olması gerekmektedir (Kapucu & Karaca, 2008).

Transplantasyon öncesi değerlendirmeyi kısaca özetleyecek olursak (Kapucu & Karaca, 2008):

- Bilgilendirme ve onam alma
- Organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Performans durumunun değerlendirilmesi
- Nakil öncesi alınan tedaviler ve hastalık durumunun değerlendirilmesi
- Uygun verici seçimi ve değerlendirilmesi
- Psikososyal değerlendirme
- Fertilite danışmanlığı aşamalarından oluşmaktadır.

Kök Hücre Nakli İçin Donör Seçimi

HKHN yapabilme yeteneği, uygun bir donörün bulunup bulunmamasına bağlıdır. Son yıllarda hastalar için kök hücre kaynağı olarak akraba dışı hematopoietik kök hücre donörlerinin kullanımı artmaya devam etmektedir. HKHN için en iyi donör, HLA uyumlu kardeş veya akraba olmayan donörlerdir. Ne yazık ki, ortalama bir aile büyüklüğüne göre, hastaların% 30'undan daha azında eşleşen bir kardeş bağışçı bulunmaktadır. HKHN'e ihtiyaç duyan hastalarla akraba olmayan donörleri eşleştirmek için dünyadaki en büyük kayıt olan Ulusal İlik Bağışçısı Programı (NMDP), 25 yıllık geçmişinde akraba olmayan donörleri kullanarak 50.000'den fazla naklini kolaylaştırmıştır (Kekre & Antin, 2014; Switzer & ark., 2013).

HKHN tedavisinin başarılı olmasını etkileyen en önemli olay arasında HLA alanında kaydedilen gelişmelerdir. Bu, yalnızca hızlı ve doğru doku tiplemesi için teknikler geliştirmede değil, aynı zamanda HLA sisteminin ve HLA eşleşmesinin transplantasyon komplikasyonları üzerindeki etkisini büyük ölçüde geliştirmiş, anlaşılmasında da yardımcı olmuştur. Artık nakil alıcıları ve akraba dışı donörler için yüksek çözünürlüklü HLA eşleşmesinin en iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir. HLA uyumlu bir donörün tanımı zamanla değişti. Şu anda, yüksek çözünürlükte ("8/8 yüksek çözünürlüklü eşleşme") HLA lokusları A, B, C ve DRB1 için bir hastayla eşleşen bir donör HLA uyumlu olarak kabul edilmektedir ve bu nedenle hastaların nakil için kök hücre bulma ihtimali yükselmiştir (Schmidt & ark., 2014a; Schmidt & ark., 2014b; Shaw & ark., 2010).

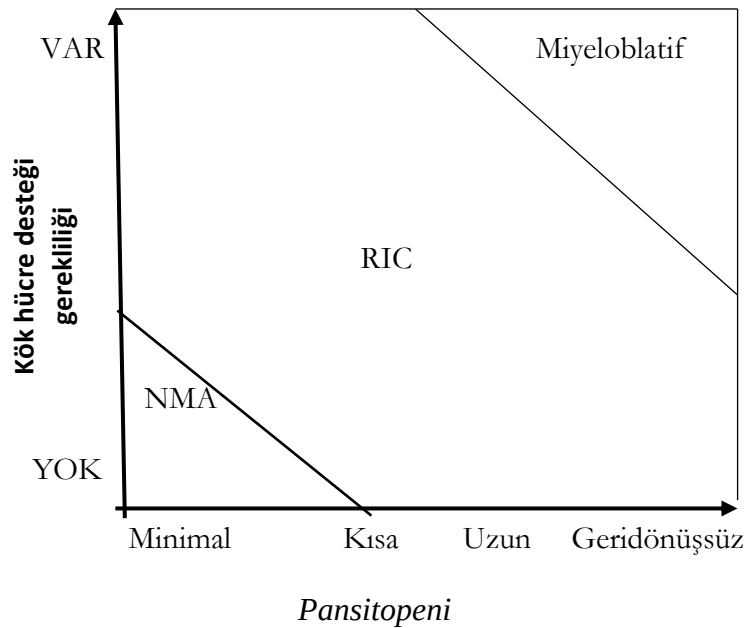
Donör seçiminde dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise donörden kök hücre alıcısına hastalık bulaşını engellemek için uygun testlerin eksiksiz bir şekilde yapılmalıdır. Hastanın

kendi kök hücresi dahi kullanılabilsin olsa da HbsAg, anti-HBc (IgM ve IgG), anti-HCV, anti-HTLV, HIV, sifilis ve CMV seroloji testlerine bakılmalıdır (Kapucu & Karaca, 2008).

Hazırlık Rejimi

Hazırlık rejimi, hastayı HKHN için hazırlanması olarak tanımlanmıştır. Geleneksel hazırlık rejimlerin iki ana hedefi vardır. İlk amaç, hastaya nakledilen greftin reddini önlemek için yeterli immünosupresyon tedavisin sağlamak, ikinci amacı ise altta yatan hastalığı yok etmektir. Hazırlık rejiminde hastalara, tek başına kemoterapi veya radyoterapi eşliğinde kemoterapi verilir ve böylece ana hedeflere ulaşılması sağlanır (Arnaout & ark., 2014; Bacigalupo & ark., 2009).

Hazırlık rejimi erken mortalitenin en önemli nedeni olabileceği gibi orta ve uzun vadede hastalığı yenmenin ve hatta şifa elde etmenin de yegane kaynağı olabilmektedir. Hazırlık rejimi, pansitopeni (Eritrosit, lökosit ve trombosit hücrelerinin sayısının azalması) süresi ve kök hücre desteği gerekliliğine göre üç kategoride sınıflandırılmıştır (Şekil 1). Bunlar; myeloblatif hazırlık rejimi (MAC/MA), non-myeloblatif hazırlık rejimi (NMA) ve indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi (RIC) olarak adlandırılmıştır (Özsan & Özcan, 2019).



Şekil 1: Pansitopeni Süresi ve Kök Hücre Desteği Gerekliliği

HKHN için MAC yaygın olarak kullanılmaktadır. MAC yüksek dozlarda kemoterapi tedavisi içermektedir. Bu tedaviye bazen total vücut ışınlaması (TBI) eşlik edebilmektedir. Yüksek doz kemoterapiye bağlı olarak ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir (Lee & ark., 2013; Gupta, Lazarus & Keating, 2003).

NMA ve RIC, HKHN için esas olarak immünosupresiftir ve kök hücre nakli olan hastalar için daha az toksittir. NMA ve RIC sayesinde ileri yaşta olup HKHN uygun olmayan hastalara kök hücre nakli olma imkanı sağlamıştır. Özellikle yeni akut miyeloid lösemi (AML) tanısı almış kişilerin yüzde atmışı yaşıdır ve hazırlık rejimi olarak NMA tercih edilmektedir (Jethava & ark., 2017; Hong ve ark., 2015). RIC kullanılmasıyla birlikte tedaviye bağlı mortalite ve morbidite oranlarında azalma görülmüştür. Beş yıllık sağkalım, akraba olmayan donörlere göre

kardeş donörden yapılan HKHN daha iyi sağkalım ile %34 ile %74 arasında değişiklik göstermektedir. Öte yandan, RIC sonrası nüks riski, MAC'a göre daha büyük olabilir (Peric & ark., 2020; Jain & ark., 2019).

Engraftman

Engraftman, hazırlık rejimi ile başlayan apilazi, HKHN ile kan hücrelerinin tekrardan normale dönmesi ve üretilmesi veya donörden alınan lenföhemapoetik kök hücreler, alıcıda yerleşmesi ve kan hücreleri üretmesi olarak tanımlanmıştır (Sargın, 2012). Sağlıklı bir HKHN gerçekleşmesi için verilecek CD34 hücre sayısı $>5 \times 10^6/\text{kg}$ olmalıdır. Engraftmanın sağlandığını anlamak için iki önemli kriterler vardır. Bunlar (Yarbro, Frogge & Goodman, 2005):

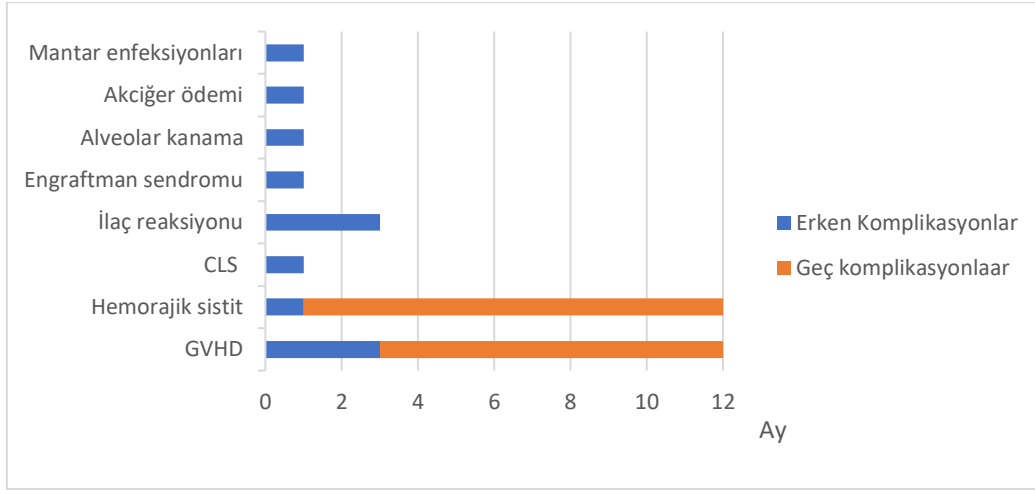
- Nötrofil engraftmanı. Desteksiz olarak art arda 3 gün boyunca nötrofil sayısının 500 ya da $1000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ilk gün nötrofil engraftmanı olarak kabul edilmektedir.
- Trombosit engraftmanı: Desteksiz olarak art arda 3 gün boyunca trombosit sayısının $20000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu ilk gün trombosit engraftmanı olarak kabul edilmektedir.

Engraftman süreleri ortalama olarak 7-21 gün arasında gerçekleşmesi öngörülmektedir. Bazı durumlarda bu süre 40 güne kadar uzayabilmektedir ve bu duruma engraftman gecikmesi olarak tanımlanmıştır. 40 günden fazla sürede engraftman olmaması durumuna ise engraftman başarısızlığı olarak tanımlanmıştır (Sargın, 2012).

HKHN sonrası nötropeniye tedavi etmek, engraftmanı hızlandırmak ve güçlendirmek için G-CSF yaygın olarak kullanılmaktadır. 2015 yılında güncellenen güncel Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, G-CSF'nin şiddetli nötropeni süresini kısaltmak için HKHN sonrası uygulanabileceğini önermektedir. Ancak, bu kılavuzlar düşük kanıt kalitesine dayandırılmış ve zayıf bir öneri olarak derecelendirilmiştir (Singh & ark., 2021; Schmitt & ark., 2014b).

7.Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonrası Görülebilecek Komplikasyonlar

Komplikasyonlar, vücudun hemen hemen tüm organ sistemlerinde ortaya çıkabilir ve nakil sonrası immünosupresyon ve iyileşme dönemlerini yansıtan tahmin edilebilir bir zamansal sırayı izleyebilir. Genel olarak HKHN yapıldıktan sonra görülen komplikasyonları iki ana grup altında ele alınmaktadır. Bunlar, erken dönem komplikasyonlar ve geç dönem komplikasyonlardır (Arat, 2016; Pandey, Maximin & Bhargava, 2014). HKHN takiben görülen bazı komplikasyonların göreceli olarak başlangıç ve bitiş süresi Şekil 2'de yer almaktadır (Pandey, Maximin & Bhargava, 2014).



Şekil 2. HKHN Sonrası Bazı Komplikasyonların Göreceli Zaman Aralığı

Erken Dönem Komplikasyonları

HKHN, esas olarak kök hücre transplantasyonu ile ilişkili immünosupresyona bağlı olarak pek çok komplikasyon ortaya çıkabilmektedir. Erken dönem komplikasyonlarına hemorajik sistit, hepatik veno oklüzif hastalık, kapiller kaçak sendromu (CLS), engraftman sendromu, oral mukozit, enfeksiyonlar, pulmoner komplikasyonlar, GVHD, mevcut hastalığın tekrarı ve greft yetmezliği örnek olarak verilebilir (Arat, 2016).

Hemorajik sistit, HKHN yapılan hematolojik hastalığı olan hastalarda yaş, cinsiyet ve önceki tedaviler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişken bir prevalansa sahip zorlu bir komplikasyondur (Mariño, Badesa, Soriano ve Garcia, 2021). Hem allojenik hem de otolog HKHN sonrası ortaya çıkan ve %10 ila %70 oranında bildirilen ciddi ve yaygın bir komplikasyondur. HKHN sonrası görülen idrar kanaması genellikle hazırlık rejiminde kullanılan yüksek doz kemoterapi neden olmaktadır (Lunde & ark., 2015; Ruggeri & ark., 2015).

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olarak da bilinen hepatik veno-oklüzif hastalık, öncelikle miyeloablatif hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra ortaya çıkan ve önemli morbiditeye neden olan ciddi bir komplikasyondur. Hepatik veno-oklüzif hastalık, relaps dışında nakille ilişkili mortalitenin temel nedenlerinden birisidir (Corbacioglu & ark., 2016; Dalle & Giralt, 2016). HKHN sonrasında ilk 30 günde daha sık gelişebilen, ağrılı hepatomegali, asit, kilo alımı ve sarılıkla karakterize klinik bir sendromdur. İnsidansı, nakil türüne ve tanı kriterlerinden etkilenmesine rağmen, % 13.7 (% 0-62.3 aralığında) olarak tahmin edilmiştir. Örneğin RIC ile allojenik HKHN olan hastalarda yaklaşık olarak %9 oranında veno-oklüzif hastalık insidansı bildirilmiştir (Colecchia & ark., 2017; Richardson & ark., 2017).

CLS, ani kilo alımı, yaygın ödem, hipotansiyon ve hipoalbüminemi ile karakterize olan HKHN sonrası görülen ciddi bir komplikasyondur. CLS patogenezi, damar içi sıvının interstisyel boşluklara kaymasıyla sonuçlanan kapiller endotelin yaralanmasıdır. CLS'nin klinik tablosunda diüretiklere yanıt vermeyen genel ödem ve sonunda solunum ve böbrek yetmezliği ile kardiyovasküler sorunlara neden olabilmektedir. Nurnberger ve arkadaşları HKHN sonrası CLS görülmesini %21 olarak belgelendirmiştir (Lucchini & ark., 2016; Yabe & ark., 2010).

Engraftman sendromu, yüksek dozlu kemoterapi tedavisi ve HKHN sonrası granülosit iyileşmesine yakın olarak meydana gelen bir dizi belirti ve semptomu sapsamakatadır. Engraftman sendromunun klinik özellikleri arasında enfeksiyöz olmayan ateş, akut greft ve

konakçı hastalığı taklit eden deri döküntüsü, pulmoner infiltratlar, hipoksi, diyare ve meydana gelen kapiller sızıntı sendromunu (kilo artışı, ödem ve hipoalbuminemi) anımsatan diğer klinik belirtilerin kombinasyonları ortaya çıkabilmektedir (Sheth & ark., 2018; Spitzer, 2015). Engraftman sendromu, hastaların çoğu kendi kendini sınırlandırırsa da, bazen uzayabilir ve ciddi semptomlara neden olabilir. Bu nedenle, engraftman sendromu, nakil sonrası sonuçlar üzerinde potansiyel olumsuz etkileri olan önemli bir HKHN komplikasyonu olmaya devam etmektedir (Ahmed & ark., 2018; Khandelwal & ark., 2016).

Oral mukozit, HKHN dahil olmak üzere kanser tedavisinin yaygın olarak görülen bir komplikasyondur. Oral mukozitler genellikle konuşma ve yutma gibi bazı işlevlerde ağrıya ve zorluklara neden olur ve bu da içmeyi ve yemeyi etkilemektedir (Kamsvag & ark., 2020; Shouval & ark., 2020). Bu nedenlerden dolayı hastalarda kilo kaybı yaygın olarak görülmektedir. Sıklıkla hastalar sıvı desteği, nadiren de olsa parenteral beslenme ihtiyaç duyabilirler. Oral mukozit, kemoterapi tedavisi sonrasında ortalama 5-7 gün sonra gelişir, 12 günde zirve yapar ve yaklaşık 5 gün daha sürer. HKHN olan hastaların %40 ila %99'u oral mukozit gelişmekle birlikte %10 ila %67'sinde şiddetli oral mukozit görüldüğü belirlenmiştir (Laheij & ark., 2019; Staudenmaier & ark., 2018). Sonuç olarak oral mukozitler, hastaların yaşam kalitesinde olumsuz yönde değişikliklere ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olabilmektedir (Wang & ark., 2015).

Enfeksiyonlar, HKHN ile ilişkili morbiditenin ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. HKHN hastalarında mevcut olan birkaç enfeksiyon risk faktörü vardır. Birincisi, hazırlık rejiminin yoğunluğudur. Otolog ve allojenik HKHN hazırlık rejimlerinde kullanılan kemoterapötik ajanların çoğu, daha sonra mikroorganizmaların kan dolaşımına giriş kapısı olarak kullanılacak önemli gastrointestinal hasara yol açmaktadır. İkincisi, HKHN tipi enfeksiyonda önemli bir rol oynar. Allojenik HLA-özdeş kardeş veya eşleşmiş akraba olmayan donörlerden HKHN gerçekleşen hastalar, GVHD hastalığını önlemek için immünosupresif ilaçlar almanın bir sonucu olarak enfektif epizodlar için daha büyük risk altındadır. Bu nedenlerden dolayı enfeksiyonlar, HKHN erken dönem ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Bollard & Heslop, 2016; Leather & Wingard, 2001).

Pulmoner komplikasyonlar, HKHN hastaları yaşadığı en yaygın ve ölümcül komplikasyonlar arasındadır. Pulmoner komplikasyonlar hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan bozuklukları (pulmoner ödem, idiyopatik pnömoni sendromu, yaygın alveolar kanama ve bronşiolitis obliterans) içermektedir. HKHN sonrası 100 gün içerisinde gelişen pulmoner komplikasyona erken dönem komplikasyonlar arasında yer almaktadır (Lucena & ark., 2014; Eikenberry & ark., 2005). HKHN alıcıların %30 ila %60 arasında pulmoner komplikasyon gelişir ve gelişimini etkileyen komplikasyonlar arasında daha önceki enfeksiyonlar, nakil öncesi hazırlık rejimi, mevcut veya daha önceki immünosupresan ve radyasyon tedavisi, kök hücre naklinin tipi, profilaktik antibiyotik kullanımı ve nakilden sonra geçen süre yer almaktadır (Afessa, Litzow & Tefferi, 2001).

GVHD, allojenik HKHN sonrasında donörden gelen bağışıklık hücrelerinin, hücreyi alan kişinin sağlıklı dokularına saldırmasıyla ortaya çıkan komplikasyondur. GVHD hem profilaktik hem de terapötik zorluklar ortaya koymasının yanı sıra mortalite oranları da yüksektir. GVHD, akut ve kronik olarak alt katagorilere ayrılabilir. Akut GVHD genellikle üç ay içerisinde gelişir ancak bazı durumlarda üç aydan sonra görülebilir ve buna geçikmiş akut GVHD denmektedir. Kronik GVHD ise üç aydan sonra ortaya çıkan ve kollajen vasküler hastalıklara benzer şekilde birden fazla organın tutulumu ile görülmektedir (Khaddour, Hana & Mewawalla, 2020; Zhao & ark., 2019). Profilaktik tedaviye rağmen, akut GVHD, alıcıların% 30-70'ini etkiler ve kronik GVHD, nakil tipine, hasta özelliklerine ve GVHD profilaksi rejimine bağlı olarak alıcıların% 20-50'sinde görülür. GVHD'yi tedavi etmek için artan ve uzun süreli

immünosupresyon ihtiyacı, hastalığın kendisinin immünosupresif etkilerine ek olarak, enfeksiyon, organ bozukluğu, düşük yaşam kalitesi ve nihayetinde ölüm riskini artırır (Hill & ark., 2018).

Greft yetmezliği, HKHN sonrasında ortaya çıkan ciddi bir komplikasyondur. Greft yetmezliği, patofizyoloji mekanizmalarına veya olayın zamanlamasına göre tanımlanabilir. Birincil greft yetmezliği, donör hücrelerinin başlangıçta aşılınmaması ile karakterize edilirken, ikincil greft yetmezliği, ilk aşılamadan sonra donör hücrelerinin ilerleyen kaybı ile karakterize edilir. Greft yetmezliği nakil sonrasında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. MA uygulanan hastaların %1 ila %5 ve RIC uygulanan hastaların %30'unda greft yetmezliği meydana gelmektedir. Son yıllarda greft yetmezliğine bağlı mortalite azalmış olmasına rağmen, greft yetmezliğine bağlı ölümler %11 olarak belirlenmiştir (Weber & ark., 2020; Merli & ark., 2019).

Geç Dönem Komplikasyonları

Geç dönem komplikasyonlar, nakilden 100 gün sonra ortaya çıkan komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. Komplikasyonların gelişme riski, alıcının daha önce kullandığı ilaçlar, nakil öncesi hazırlık rejiminin türüne, hastanın yaşına, kök hücrenin toplanma türüne ve uygulanan streoid veya diğer immunosupresif tedavilere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu dönemin ana komplikasyon, donör T hücrelerinin ve doğal katil (NK) hücrelerin antijenleri yabancı olarak tedavi etmeleri için bir reaksiyonu olan kronik GVHD'dir. Otolog HKHN'nde nadir olmakla birlikte, allojenik transplant vakalarının % 40-80'inde görülebilir (Karakükçü, 2014; Pandey, Maximin & Bhargava, 2014).

GVHD, immün yetmezlik, enfeksiyöz komplikasyonlar ve otoimmün sendromlar gibi bazı komplikasyonlar nakil prosedüründen kaynaklanmaktadır. Diğerleri, kısırlık, alopesi, endokrin bozuklukları, kardiyorespiratuar yetmezlik, böbrek yetmezliği, bozulmuş büyüme ve bilişsel bozukluklar gibi hazırlık rejimi veya önceki anti-neoplastik tedaviye bağlıdır. Geç dönem komplikasyonlar, risk faktörleri ve önleyici tedbirler Tablo 3'de detaylı olarak verilmiştir (Wingard, Vogelsang & Deeg, 2002).

Tablo 3: Geç komplikasyon türleri, risk faktörleri ve önleyici tedbirler

Geç Komplikasyon	Risk Faktörleri	Önleyici Tedbirler
Enfeksiyonlar	GVHD T hücre tükenmesi Donör kaynağı Donör ve alıcının doku uyumu	Antibiyotik profilaksisi Aşılar PCP profilaksisi
Otoimmün sendromlar	GVHD	Eşleşmenin optimizasyonu
Hipotiroidizm	Baş ve boyun için radyoterapi TBI	TBI işleminin bölünmesi Yıllık tiroid taraması
Hipoadrenalizm	Uzun süreli kortikosteroid kullanımı	Cerrahi prosedürler veya akut tıbbi durumlar için yedek steroidler
Gonadal yetmezlik	TBI, yoğun kemoterapi	Sperm bankacılığı
Osteopeni	Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, TBI, hareketsizlik, yumurtalık hormonal yetmezliği	Tarama dansitometrisi, egzersiz, bifosfonatlar,
Avasküler kangren	Kortikosteroid kullanımı, erkek cinsiyet, yaş > 16	Steroidlerin azaltılması
GVHD Hepatit B veya C Demir yüklenmesi	Hepatit A ve B aşıları hepatit C	
Katarakt	TBI, busulfan, kortikosteroidler	

Keratokonjunktivit	GVHD	
Miyopati Miyozit	Kortikosteroid tedavisi Kronik GVHD	Kortikosteroidlerin Minimizasyonu Egzersiz
Periferik nöropati	GVHD	Kraniyal radyoterapi
Hemorajik sistit sonrası yara izi	Siklofosfamid, BK virüsü, adenovirüs, CMV uygulaması	Hiperhidrasyon veya mesna Siklofosfamid
Bronşiyolit obliterans	GVHD	
Nefropati	TBI, önceki platin bileşikleri enzim inhibitörleri	Anjiyotansiyon dönüştürücü
Kısa boy	CNS ışınlaması, TBI (fraksiyonlu yerine tek doz), Hipotiroidizm, Kortikosteroid tedavisi, Gonadal yetmezlik	Endokrin durumun periyodik değerlendirmesi

8.Yaşam Kalitesi

Sağlık, 19. ve 20. yüzyılın başlarında, hastalıkların veya sakatlıkların olmamasına dayanan ve fiziksel parametrelerle tanımlanmıştı. Daha sonra, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sayesinde, bir devrim meydana geldi ve sağlık tanımı, “sadece hastalık veya sakatlığın yokluğu değil, tam fiziksel, zihinsel ve sosyal refah durumu” şeklinde tanımlamıştır. DSÖ’ nün tanımı ile sağlığın, fiziksel, sosyal, kültürel, ekonomik ve toplumsal açıdan birbiriyle bağlantılı olan çok boyutlu bir olgudur. Kısaca sağlığı yaşamın her açısından tam iyilik hali denilebilir (Öztürk & Kıraç 2019; Leonardi, 2018).

Yaşam kalitesi sağlıkta iyilik halinin ölçülmesini sağlamak için geliştirilmiş bir kavramdır. Yaşam kalitesi tanımı ile ilgili literatürde pekçok kavram bulunmaktadır. Thorndike 1939 yılında ilk kez yaşam kalitesi kavramını ele almıştır ve “sosyal çevrenin bireyde yansıyan tepkisi” olarak tanımlamıştır (Akyol, 1993). Cella’ya göre yaşam kalitesi, “fiziksel, fonksiyonel, duygusal ve faktörlerin kombinasyonundan oluşan bir iyilik hali” olarak tanımlamıştır. DSÖ ise yaşam kalitesini, “bireyin içinde yaşadığı kültür ve değerler ortamında, yaşamdaki hedefleri, beklentileri ve kaygılarını hesaba katarak kendi durumu ile ilgili algısı” olarak ele almıştır. Yaşam kalitesini tanımlarından da anlaşılacağı üzere genel olarak kişilerin fiziksel, sosyal ve psikolojik anlamda iyilik hali olarak ifadeler ile tanımlanmıştır (Eser & ark., 2018; Boylu, 2013).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yaşam Kalitesi

Kanser pekçok sağlık problemleri beraberinde getiren mortalite oranı yüksek olan bir hastalıktır. Kanser türleri arasında yaygın olarak görülen hematolojik kanserler, lenfoid ve kemik iliğinden çoğalan hücrelerin etkilenmesiyle maling bir şekilde çoğalmasıyla oluşmaktadır (Ayhan & ark., 2021; Özel & Alphan, 2019). Türkiye Sağlık Bakanlığı doğrultusunda açıklanan verilere bakıldığında zaman her yıl ortalama olarak 150.000 kanser tanısı konulmaktadır. Bu tanılarında yaklaşık olarak %9.5’ini hematolojik kanserler oluşturmaktadır. Bu tanılarında de önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır (Merdin & Avcı, 2013). Hematolojik kanserler, kişileri fiziksel olarak etkilemenin yanı sıra psikolojik olarak etkilemektedir. Bu kanserlerin tedavisinde HKHN yapılmaktadır ve uzun süreli bir tedavi olup genellikle hastaların, fiziksel iyilik halini, sosyal yaşamını ve psikolojik açıdan olumsuz yönde etkilemektedir (Ayhan ve ark., 2021; Ulus & Gelin, 2015).

Kanser tanısı konması ve uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle, kişilerin yaşamdan doyum almasını etkilemesinin yanı sıra yaşam kalitesini etkilediği ciddi bir sağlık sorunudur (Altıparmak & ark., 2011; Gültekin ve ark., 2008). HKHN uzun ve zahmetli bir süreç olmasının yanı sıra nakil için hazırlık rejimlerinde alınan yüksek doz kemoterapiler yüzünden, ateş, kusma, ağrı, ishal, iştahsızlık, saç dökülmesi gibi pekçok yan etkisi ortaya çıkabilmektedir ve

hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir (Arat, 2016; El-Jawahri & ark., 2015; Ulus & Gelin, 2015).

Transplantasyon ekibi içerisinde olan hemşire, hastada sağlıklı yaşam biçimi davranışları geliştirme, sorunlarının fark edilmesi, önlenmesi, bakım gereksinimlerinin sağlanması, sağlığın ve yaşam kalitesini yükseltmek sorumlulukları arasındandır. Hemşireler hastanın danışmanı konumundadır ve kanıta dayalı girişimlerde bulunur. Kronik hastalılara yakalanan kişiler artık yaşamın uzunluğundan çok yaşamın kalitesi ile ilgilenmektedirler. Yaşam kalitesinin yön verilmesinde ve değerlendirilmesinde hemşirelik girişimlerinin önemi son zamanlarda daha da artmıştır (Özşekar, 2012; Arslan, 2003).

KAYNAKÇA

Afessa, B., Litzow, M. R., & Tefferi, A. (2001). Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 28(5), 425-434.

Afessa, B., Litzow, M. R., & Tefferi, A. (2001). Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 28(5), 425-434.

Ahmed, J., Karass, M., Aujla, A., McHale, P., Kretschmer, P., Mazumder, A., ... & Knoll, B. M. (2018). Late-onset fever and engraftment syndrome following autologous stem cell transplant: Impact on resource utilization. *American Journal of Hematology*, 93(10), E336.

Akgül N. (2013). Periferik Kan Kök Hücre Nakli Yapılmış Kanser Hastalarının Primer Bakım Vericilerinin Bakım Verme Yükü ve Etkileyen Faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Akyol, A. (1993). Yaşam kalitesinin hemşirelik yönünden önemi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(3), 71-75.

Altıparmak, S., Fadiloğlu, Ç., Gürsoy, Ş. T., & Altıparmak, O. (2011). Kemoterapi tedavisi alan akciğer kanserli hastalarda öz bakım gücü ve yaşam kalitesi ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi*, 50(2), 95-102.

Arat, M., Özçelik, N., Gören Şahin, D., Özçelik, E. T. (2020). Ulusal gönüllü kök hücre verici bankası (TÜRKÖK) kurulması akraba dışı hematopoietik kök hücre nakli etkinliğimizi nasıl etkiledi? Geriye dönük tek merkez değerlendirmesi. *LLM Dergisi*, 4(2), 28-31.

Arnaout, K., Patel, N., Jain, M., El-Amm, J., Amro, F., & Tabbara, I. A. (2014). Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Investigation*, 32(7), 349-362.

Arslan, S. (2003). Kanserli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 38-47.

Avcılar, H., Saraymen, B., Özturan, O. Ö., & Köker, M. Y. (2018). Embriyonik kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler. *Asthma Allergy Immunology*, 16(1), 1-10.

Ayhan, D., Mercan, N., Doğan, R., & Yüksek, Ç. (2021). Hematolojik kanser tanısı alan bireylerde distres ve aleksitiminin incelenmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 84(2), 237-244.

Bacigalupo, A., Ballen, K., Rizzo, D., Giral, S., Lazarus, H., Ho, V., ... & Horowitz, M. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(12), 1628-1633.

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.

Bollard, C. M., & Heslop, H. E. (2016). T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(26), 3331-3340.

Boylu, A. A. (2013). Yaşlılıkta yaşam kalitesi ve konut ilişkisi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 24(1), 145-156.

Cheuk, D. K. (2013). Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *World Journal of Transplantation*, 3(4), 99-112.

Colecchia, A., Marasco, G., Ravaioli, F., Kleinschmidt, K., Masetti, R., Prete, A., ... & Festi, D. (2017). Usefulness of liver stiffness measurement in predicting hepatic veno-occlusive disease development in patients who undergo HSCT. *Bone Marrow Transplantation*, 52(3), 494-497.

Corbacioglu, S., Carreras, E., Mohty, M., Pagliuca, A., Boelens, J. J., Damaj, G., ... & Richardson, P. (2016). Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(10), 1874-1882.

Dalle, J. H., & Giral, S. A. (2016). Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(3), 400-409.

de Haan, G., & Lazare, S. S. (2018). Aging of hematopoietic stem cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 131(5), 479-487.

Dinç, H., & Şahin, N. H. (2010). Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kök hücre, kordon kanı ve bankacılığı ile ilgili bilgi ve yaklaşımları. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*, 7(1), 46-51.

Eikenberry, M., Bartakova, H., Defor, T., Haddad, I. Y., Ramsay, N. K., Blazar, B. R., ... & Cornfield, D. N. (2005). Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11(1), 56-64.

El-Jawahri, A., Traeger, L., Greer, J. A., VanDusen, H., Fishman, S. R., LeBlanc, T. W., ... & Temel, J. S. (2017). Effect of inpatient palliative care during hematopoietic stem-cell transplant on psychological distress 6 months after transplant: results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 35(32), 3714-3721.

Erol, A., & Bilir, A. (2017). Hematopoetik Kök Hücre Nakillerinde HLA Doku Tiplemesinin Önemi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 3(1), 1-8.

Eser, E., Aydemir, Ö., Özyurt, B. C., Akar, A., Deveci, S., Eser, S., & Ayık, C. (2018). Dünya Sağlık Örgütü Engellilerde Yaşam Kalitesi Modülü Türkçe Sürümünün (WHOQOL-DIS-TR) Türk Toplumundaki Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 29(1), 36-46.

Ezzone, S. A. (2009, May). History of hematopoietic stem cell transplantation. *In Seminars in oncology nursing (Vol. 25, No. 2, pp. 95-99)*. WB Saunders.

Farge, D., Labopin, M., Tyndall, A., Fassas, A., Mancardi, G. L., Van Laar, J., Ouyang, J., Kozak, T., Moore, J., Kötter, I., Chesnel, V., Marmont, A., Gratwohl, A., & Saccardi, R. (2010). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*, 95(2), 284-292.

Gatti, R., Meuwissen, H., Allen, H., Hong, R., & Good, R. (1968). Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *The Lancet*, 292(7583), 1366-1369.

Gupta, V., Lazarus, H. M., & Keating, A. (2003). Myeloablative conditioning regimens for AML allografts: 30 years later. *Bone Marrow Transplantation*, 32(10), 969-978.

Güler Kazancı, E., & Bayhan, T. (2018). Çocukluk çağında periferik kök hücre toplanması uygulamaları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 8(2), 151-156.

Gültekin, B. K. (2010). Ruhsal bozuklukların önlenmesi: Kavramsal çerçeve ve sınıflandırma. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(4), 583-594.

Günenç, D., Güner Oytun, M., Saydam, G. (2016). Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 1(2), 92-96.

Hill, L., Alousi, A., Kebriaei, P., Mehta, R., Rezvani, K., & Shpall, E. (2018). New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Therapeutic Advances in Hematology*, 9(1), 21-46.

Hong, S., Le-Rademacher, J., Artz, A., McCarthy, P. L., Logan, B. R., & Pasquini, M. C. (2015). Comparison of non-myeloablative conditioning regimens for lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplantation*, 50(3), 367-374.

Jain, T., Kunze, K. L., Temkit, M. H., Partain, D. K., Patnaik, M. S., Slack, J. L., ... & Palmer, J. (2019). Comparison of reduced intensity conditioning regimens used in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation*, 54(2), 204-211.

Jethava, Y. S., Sica, S., Savani, B., Socola, F., Jagasia, M., Mohty, M., ... & Bacigalupo, A. (2017). Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 52(11), 1504-1511.

Kamsvåg, T., Svanberg, A., Legert, K. G., Arvidson, J., von Essen, L., Mellgren, K., ... & Ljungman, G. (2020). Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 28(10), 4869-4879.

Kapucu, S. S., & Karaca, Y. (2008). Kök hücre naklinde hasta değerlendirmesi ve bakım. *CÜ Hemşirelik Dergisi*, 12, 52-59.

Karadağ, A., Altınok, B., Özkan, T., & Hekmatshoar, Y. (2017). Kemik İliği Stroması: Hücreleri ve Mikroçevresi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 16(2), 51-62.

Karakükçü, M. (2014, Mart). Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi. *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kayseri.

Karaşahin, T. (2012). Embriyonik kök hücreler. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 65-71.

Kekre, N., & Antin, J. H. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(3), 334-343.

Khaddour, K., Hana, C. K., & Mewawalla, P. (2020). Hematopoietic stem cell transplantation. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Erişim Adresi: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk536951>

Khandelwal, P., Mellor-Heineke, S., Rehman, N., Lane, A., Smiley, K., Villanueva, J., ... & Filipovich, A. H. (2016). Cytokine profile of engraftment syndrome in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(4), 690-697.

Krenger, W., Blazar, B. R., & Holländer, G. A. (2011). Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(25), 6768-6776.

Langhorne, M. E., Fulton, J. S., & Otto, S. E. (2007). *Oncology Nursing*, 5e éd. St. Louis, Mosby Elsevier.

Leather, H. L., & Wingard, J. R. (2001). Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infectious Disease Clinics of North America*, 15(2), 483-520.

Lee, J. H., Joo, Y. D., Kim, H., Ryoo, H. M., Kim, M. K., Lee, G. W., ... & Lee, K. H. (2013). Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *Journal of Clinical Oncology*, 31(6), 701-709.

Little, M. T., & Storb, R. (2002). History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 231-238.

Lucena, C. M., Torres, A., Rovira, M., Marcos, M. A., De La Bellacasa, J. P., Sánchez, M., ... & Agustí, C. (2014). Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study. *Bone Marrow Transplantation*, 49(10), 1293-1299.

Matur, İ., & Solmaz, S. (2011). Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 168-186.

Mehta, H. M., Malandra, M., & Corey, S. J. (2015). G-CSF and GM-CSF in neutropenia. *The Journal of Immunology*, 195(4), 1341-1349.

Merdin, A., & Avci, F. (2013). Toplumsal kanser ve hematoloji bilinci. *Türk Onkoloji Dergisi*, 28(4), 150-153.

Merli, P., Caruana, I., De Vito, R., Strocchio, L., Weber, G., Del Bufalo, F., ... & Locatelli, F. (2019). Role of interferon- γ in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 104(11), 2314.

Mohty, M., Labopin, M., Balere, M. L., Socie, G., Milpied, N., Tabrizi, R., ... & Yakoub-Agha, I. (2010). Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia*, 24(11), 1867-1874.

Laheij, A. M., Raber-Durlacher, J. E., Koppelmans, R. G., Huysmans, M. C. D., Potting, C., van Leeuwen, S. J., ... & Zaura, E. (2019). Microbial changes in relation to oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11.

Leonardi, F. (2018). The definition of health: towards new perspectives. *International Journal of Health Services*, 48(4), 735-748.

Lucchini, G., Willasch, A. M., Daniel, J., Soerensen, J., Jarisch, A., Bakhtiar, S., ... & Bader, P. (2016). Epidemiology, risk factors, and prognosis of capillary leak syndrome in pediatric recipients of stem cell transplants: a retrospective single-center cohort study. *Pediatric Transplantation*, 20(8), 1132-1136.

Lunde, L. E., Dasaraju, S., Cao, Q., Cohn, C. S., Reding, M., Bejanyan, N., ... & Ustun, C. (2015). Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplantation*, 50(11), 1432-1437.

Ören, H. (2019). Kök hücreler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 33(3), 271-280.

Özdaş, T., & Olgun, N. (2015). Kemik iliği nakli planlanan hastaların umutsuzluk düzeyi ve etkileyen faktörler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2(1), 12-21.

Özel, V., & Alphan, E. (2019). Yetişkin hematolojik kanserli hastaların malnütrisyon düzeylerinin farklı tarama araçları ile değerlendirilmesi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(1), 21-29.

- Özmen, S., Fındıkçioğlu, F., & Siemionow, M. (2006). Kök hücreler. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 14(3), 187-196.
- Özsan, G. H., Özcan, M. (2019). Hematopoetik kök hücre nakli., G.H., Özsan (editör). Birinci baskı. *İstanbul. Üniorm Basım San. ve Turizm Ltd. Şti*, s.32-52.
- Özşaker, E. (2012). Organ transplantasyonu ve yaşam kalitesi. *Cerrahi Bakım ve Yaşam Kalitesi Sempozyumu Kitabı*, 39-51.
- Öztürk, Y. E., & Kırac, R. (2019). Sağlık ve hastalık. *Scientific Developments*, 382(389), 26-34.
- Öztürk, E. S., & Kutlutürkan, S. (2018). Otolog kök hücre infüzyonu sırasında yaşanan bulantı kusmanın yönetiminde farmakolojik olmayan uygulamalar. *Cukurova Medical Journal*, 43(4), 1068-1070.
- Pandey, T., Maximin, S., & Bhargava, P. (2014). Imaging of complications from hematopoietic stem cell transplant. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 24(04), 327-338.
- Park, I. H., Arora, N., Huo, H., Maherali, N., Ahfeldt, T., Shimamura, A., ... & Daley, G. Q. (2008). Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*, 134(5), 877-886.
- Peric, Z., Labopin, M., Peczynski, C., Polge, E., Cornelissen, J., Carpenter, B., Potter, M., Malladi, R., Byrne, J., Schouten, H., Fegueux, N., Socie, G., Rovira, M., Kuball, J., Gillece, S., Giebel, S., Nagler, A., & Mohty, M. (2020). Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia > 45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation—a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 55(8), 1560-1569.
- Richardson, P. G., Smith, A. R., Triplett, B. M., Kernan, N. A., Grupp, S. A., Antin, J. H., ... & Soiffer, R. J. (2017). Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves Day+ 100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 178(1), 112-118.
- Rinaldi, L., & Benitah, S. A. (2015). Epigenetic regulation of adult stem cell function. *The FEBS Journal*, 282(9), 1589-1604.
- Rodriguez, A. M., Elabd, C., Amri, E. Z., Ailhaud, G., & Dani, C. (2005). The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie*, 87(1), 125-128.
- Ruggeri, A., Roth-Guepin, G., Battipaglia, G., Mamez, A. C., Malard, F., Gomez, A., Brissot, R., Belhocine, A., Vekhoff, S., Lapusan, S., Isnard, O., Legrand, J., Gozlan, D., Boutolleau, T., Ledraa, M., Lapotin, M., Rubio, M. T., & Mohty, M. (2015). Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 17(6), 822-830.
- Sağsöz, H., & Ketani, M. A. (2008). Kök hücreler. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(2), 29-33.
- Sargın, D. (2012, Mart). Graft fonksiyonu ve kimerizim. 7. *Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi: Hematoloji Bilim Dalı*. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul.
- Sever, M., & Sunay, İ. L. (2019). Kök hücre nakli sürecinde aile merkezli onkolojik sosyal hizmet uygulaması. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 30(2), 690-715.

Sheth, V., Jain, R., Gore, A., Ghanekar, A., & Saikia, T. (2018). Engraftment syndrome: clinical features and predictive factors in autologous stem cell transplant. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34(3), 448-453.

Shouval, R., Eshel, A., Dubovski, B., Kuperman, A. A., Danylesko, I., Fein, J. A., ... & Koren, O. (2020). Patterns of salivary microbiota injury and oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Advances*, 4(13), 2912-2917.

Sir, G., Tekeli, S., Kürekçi, Ş. Y., Naghavi, E. A., Çavuşoğlu, T., & Uyanıkgil, Y. (2016). Kordon kanı kök hücreleri ve klinik kullanımı. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 1(2), 53-58.

Schmidt, A. H., Sauter, J., Pingel, J., & Ehninger, G. (2014). Toward an optimal global stem cell donor recruitment strategy. *PloS One*, 9(1), e86605.

Schmitt, M., Publicover, A., Orchard, K. H., Görlach, M., Wang, L., Schmitt, A., Mani, J., Tsiriqotis, P., Kuriakose, R., & Nagler, A. (2014). Biosimilar G-CSF based mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells for autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Theranostics*, 4(3), 280-289.

Shaw, B. E., Arguello, R., Garcia-Sepulveda, C. A., & Madrigal, J. A. (2010). The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 150(3), 251-258.

Singh, A. K., & McGuirk, J. P. (2016). Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview Science behind Allogeneic Transplant. *Cancer Research*, 76(22), 6445-6451.

Sobhani, A., Khanlarkhani, N., Baazm, M., Mohammadzadeh, F., Najafi, A., Mehdinejadani, S., & Aval, F. S. (2017). Multipotent stem cell and current application. *Acta Medica Iranica*, 55(1), 6-23.

Spitzer, T. R. (2015). Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplantation*, 50(4), 469-475.

Squillaro, T., Peluso, G., & Galderisi, U. (2016). Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transplantation*, 25(5), 829-848.

Staudenmaier, T., Cenzer, I., Crispin, A., Ostermann, H., & Berger, K. (2018). Burden of oral mucositis in stem cell transplant patients—the patients' perspective. *Supportive Care in Cancer*, 26(5), 1577-1584.

Switzer, G. E., Bruce, J. G., Myaskovsky, L., DiMartini, A., Shellmer, D., Confer, D. L., Abress, L. K., King, R. J., Harnaha, A. G., Ohngemach, S., & Dew, M. A. (2013). Race and ethnicity in decisions about unrelated hematopoietic stem cell donation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(8), 1469-1476.

Şimşek, Ö. (2012). Yetişkin kök hücrelerin dünü ve bugünü. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 7(3), 231-236.

Tanyeli, A., Aykut, G., Demirel, A. O., & Akçaoğlu, T. (2014). Hematopoetik kök hücre nakli ve tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 1-7.

Tavil, B. (2014). Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunda hazırlık rejimleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 32-41.

Tekeli, S., Naghavi, E. A., Gökçe, B., Sır, G., Yiğittürk, G., Çavuşoğlu, T., & Uyanıkgil, Y. (2016). Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 1(2), 72-83.

Thomas, E. D., Lochte Jr, H. L., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 257(11), 491-496.

Gelin, D., & Ulus, B. (2015). The life quality of the patients receiving chemotherapy in the hospital and the influencing factors. *ACU Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 31-35.

Uzşen, H., Başbakkal, Z. (2021). Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Tedavi Gören Çocuk Hastalarda Psikososyal Hemşirelik Yaklaşımı. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 1-10.

Wang, S., Qu, X., & Zhao, R. C. (2012). Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 5(1), 1-9.

Weber, G., Strocchio, L., Del Bufalo, F., Algeri, M., Pagliara, D., Arnone, C. M., ... & Caruana, I. (2021). Identification of new soluble factors correlated with the development of graft failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*, 11, 613644.

Wingard, J. R., Vogelsang, G. B., & Deeg, H. J. (2002). Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *ASH Education Program Book*, 2002(1), 422-444.

Yabe, H., Yabe, M., Koike, T., Shimizu, T., Morimoto, T., & Kato, S. (2010). Rapid improvement of life-threatening capillary leak syndrome after stem cell transplantation by bevacizumab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(13), 2723-2724.

Yarbro, C. H., Frogge, M. H., & Goodman, M. (2005). Chemotherapy toxicities and management. *Cancer nursing: Principles and practice*, 419-437.

Yenilmez, E., Tuli, A. (2014). Kemik iliği transplantasyonunda kimerizm analizi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23(1), 26-31.

Yılmaz, M. Ç. (2005). Pediatrik hastalarda periferik kök hücre nakli uygulamaları ve hemşirelik bakımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(3), 133-139.

Yu, Z., Pestell, T. G., Lisanti, M. P., & Pestell, R. G. (2012). Cancer stem cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(12), 2144-2151.

Yurdakul, P., Karadağ Keklik, F., & Beksac, M. (2018). Kordon Kanı Bankacılığı ve Kordon Kanı Nakilleri. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 11(1), 60-67.

Zhao, L., Chen, S., Yang, P., Cao, H., & Li, L. (2019). The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 1-13.

Kan Ürünlerinin Kullanımında Güncel Yaklaşımlar

Mustafa KARAGÜLLE

Giriş

Kan her biri farklı fonksiyon gösteren oldukça spesifik yapılardan oluşmuş kan hücrelerinden meydana gelen, damarlarda sürekli dolaşan, yaşamın kaynağını oluşturan canlı bir sıvıdır. Kan, kolloid bir maddedir. Kolloid bir madde olmasına rağmen homojen bir görünümde gözükse degerçekte heterojen bir karışımdır. Kan, erişkin bir insanın vücut ağırlığının ortalama olarak 13'te 1'ini oluşturmaktadır. Bu da yaklaşık 3000 ml'edenk gelmektedir (Yenicesu & Yüce, 2021). İnsan vücudunda dolaşan toplan kan hacmi bir insankütlesinin %8'ine karşılık gelmektedir. Buna göre 70 kg'lık bir insanda yaklaşık 5600 ml kan bulunmaktadır. Bu 5600 mililitrenin yaklaşık %50-60'ı plazma sıvısı ve %40-50'si ise hücrelerden oluşmaktadır. Sağlıklı bir insanın kan vermesi organlarından bir kısmını vermesi olarak da kabul edilebilir. Esasen kan transfüzyonu bir nevi doku transplantasyonu olarak tanımlanabilir. Kan, insanlık tarihi boyunca kutsal ve mucizevi olarak kabul edilmiş, eski tarihlerde kan içildiği veya içerisinde yıkanmakla hastalıkların şifa bulacağı ve yaşlanmanın önüne geçilebileceği düşüncesi oldukça popülerdir (Esen, 2011). Spesifik bir doku nakli olarak değerlendirilen kan transfüzyonunu, bunun dışında kan veya herhangi bir kan ürününün direkt olarak alıcı hastanın dolaşım sistemine verilmesi olarak da anlatılabilir (Topal & ark. 2019). Tarihte Bilinen ilk kan transfüzyonunun 1492 yılında Papa VIII. Innocent'e yapıldığı ileri sürülmektedir. Tarihi verilere göre 3 genç insanın kanının Papa'ya verildiği, fakat hem Papa'nın hem de kan veren üç genç insanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir (Güzel, 2004). Kayıtlara geçen ilk transfüzyon işlemi, 1666 yılında Richard Lower isimli İngiliz bilim insanının köpekler arasında yaptığı kan transfüzyonu işlemidir. 1667 yılında ise Fransız Doktor Jean-Baptiste Denis tarafından ilk tam olarak belgelenmiş insan kan transfüzyonu gerçekleştirilmiştir. 1818 yılında James Blundell isimli doktor doğum sonrası kanama geçiren anneye, hastanın eşinden aldığı kanı transfüze etmiştir. Transfüzyonun miladı niteliğindeki çalışmalar ise 1901 yılında immünolog ve patolog olan Karl Landsteiner tarafından yapılmış, Landsteiner A, B, C ve 0 kan gruplarını keşfetmiştir. 1917 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde askeri hekim olarak çalışan Oswald Hope Robertson, 0 grubu kanları sitrat glukoz çözeltisi ile depolayarak I. Dünya Savaşı'nda oynadığı kilit rol ile birçok askerin hayatını kurtarmıştır. 1921 yılında Kızılhaç bünyesinde dünyadaki ilk kan bankası kurulmuş, 1935 yılında ilk kan transfüzyonu kongresi Roma'da düzenlenmiştir. Ülkemizde kan transfüzyonu yapan ilk kurum Cerrahpaşa Tıp Fakültesidir. Cerrahpaşa'da kan transfüzyonu 1938 yılında yapılmış ve ilk kan bankamız ise 1957 yılında Ankara ve İstanbul'da Kızılay bünyesinde açılmıştır (Esen, 2011, Güzel 2004). Daha sonra uygun antikoagulanların, kanın fraksinasyonuna olanak sağlayan biyolojik olarak uygun plastik torba sisteminin ve hastalık geçişini önlemek için birçok mikrobiyolojik testin keşfiyle "kan komponenti" tedavisi modern kavramları aşamalı olarak gelişmiştir. Tüm tedavilerde olduğu gibi kan transfüzyon tedavisinin uygunluğu ve etkinliği, kullanılacak ürünün içeriğinin, yapısının ve yan etkilerinin bilinmesi ile mümkündür (Bayık & ark. 2003). Kan grubu, antikor ve antijenlere bakılarak, insanlarda bulunan kanın tüm özelliklerini belirleyebilmek için geliştirilmiş olan sınıflandırma sistemidir. Alyuvarların üzerinde; A, B ve RH proteinleri olmak üzere 3 sınıfa ayırabileceğimiz gruplar bulunur, bu proteinler aralarında

8 adet kan grubu oluşturlar. Antikorlar, bağışıklık sistemimiz tarafından üretilmiş olup A, B ve RH antikor olarak adlandırılırlar. Antikor ve proteinler hiçbir zaman yan yana bulunmazlar. Yan yana geldikleri durumda birbirlerine tutunarak katılaşırlar ve çökelirler. Hastalar arasında kan transfüzyonun yapılabilmesi, kan alıcısı ve kan vericisinin kanlarındaki protein ve antikorların incelenmesi ile mümkün olabilmektedir. Farklı gruplara sahip kişiler/hastalar arasında kan alışverişi yapılamaz. AB kan grubu “genel alıcı” olarak ifade edilen yani A, B ve 0 gruplarından kan alabilen evrensel alıcı bir gruptur. 0 kan grubu olan kişiler ise “genel verici” olarak ifade edilen yani diğer kan gruplarının tamamına kan verebilen bir gruptur. AB grubu içerisinde yer alan kişiler herkesten kan alabilirken, 0 kan grubu içerisinde yer alan kişiler herkese kan verebilmesine rağmen sadece 0 grubundan kan alabilmektedirler (Taştan,1995). Kan ürünleri kandan hazırlanan tüm terapotik materyaller yani hem kan komponentleri hem de plazma fraksinyasyon ürünlerini kapsarken, kan komponentleri ile eritrosit, lokosit, trombosit konsantreleri, plazma ve kryopresipitat anlaşılmaktadır. Başlıca transfüzyon endikasyonları arasında kan volümünü yerine koymak, eksik kan komponentlerinin yerine konması (eritrosit, trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri), kan değişimi ve vücut dışı dolaşım uygulanması, dokulara oksijen transportunu sağlamak, kanama ve koagulyasyon bozukluklarını ve immünolojik yetersizlikleri düzeltmek sayılabilir. Transfüzyon kararı alırken hastada gerçekten transfüzyon ihtiyacı olup olmadığı, eğer bu ihtiyac var ise gerek duyulan komponentin hangisi olduğu, hastaya yaklaşık kacünite transfüzyon yapılması gerektiği ve verilecek kan veya kan urununun hastaya yararı/zararınınne olduğu mutlaka gözden geçirilmelidir (Vengelen-Tyler, 1996). Modern anlamda transfüzyon tıbbı tam kan yerine kanın sadece hastaya gerekli komponentlerinin belirlenip uygulanması prensibi üzerinden hareket eder (Demir & Yıldız, 2005). Günümüz tıbbında kan, parenteral bir solüsyon olarak kullanılmaktan çıkmış; her parçası işe yarayan birilaç gibi düşünölmeye başlanmıştır. Sonuç olarak bir ünite kan, komponentlerine ayrıldığında birkaç değişiklik hastanın hayatını kurtarabilmekte, tek komponente ihtiyacı olan hastaya gereksiz yükleme yapılmamaktadır (Allain & Williamson, 1997).

Kan Ürünleri

Sağlıklı bir donörden alınan bir ünite tam kandan, kan bankası koşullarında eritrosit, trombosit, lökosit süspansiyonları, taze donmuş plazma ve kryopresipitat elde edilmektedir.

Tam Kan:Donörden alındıktan sonra işlem görmeksizin kullanılan kandır. Ortalama hacmi 450 ml 'dir. Tam kanın içeriği başlıca eritrosit, trombosit, plazma ve pıhtılaşma faktörlerinden meydana gelmektedir. Bir ünite tam kanda yaklaşık 200 mL eritrosit, 250 mL plazma ve 63 ml antikoagulan (CPD/CPDA) bulunmaktadır. Saklanma suresi kullanılan antikoagulan ve koruyucu solüsyonun özelliğine göre 21-42 gün arasında olup, 1-6 °C arasında kan bankasındabulunan kan dolaplarında saklanır. Tam kan içeriğinde bulunan trombositler +1-6 °C'de 2 günde fonksiyonlarını sine, 5 gün sonra normalin %30'una iner. Faktör XI düzeyi ise 7. günde normalin ancak % 20'si kadardır. Ortalama hematokrit %36-40 kabul edildiğinde 1 U tam kantransfüzyonu hematokriti% 3, hemoglobini 1 g/dL artırır (5). Günümüzde tam kan nadiren kullanılmaktadır. Başlıca endikasyonları arasında pediatrik hastalarda Exchange amaçlı olarak, açık kalp cerrahi operasyonları ve total kan volümünün %30 üzeri kaybı ile karakterize aşırı miktarda kan kayıplarında yerine koyma amaçlı olarak kullanılması sayılabilir. 24 saatten daha kısa süre beklemiş tam kana “Taze Tam Kan” denir. Vericiden alınan tam kanın saklama dolabına girmeden 6-8 saat içinde (24 saat içinde) hastaya verilmesidir. Hastanın eş zamanlı olarak O2 taşıma kapasitesinin artırılması, volüm acığının kapatılması ve hemostazın sağlanması amacıyla donörden alınan kan bu amaçla dolaba girmeden 6-8 saat içinde kullanılabilir. Bununla birlikte, günümüz modern transfüzyon tıbbında pediatrik hastaların açık kalp cerrahi operasyonları dışında taze tam kan kullanım endikasyonu yoktur. Volüm

yüklenmesi, trombosit ve lökosit antijenlerine karşı alloimmunizasyon, plazma içeriğine bağlı olarak allerjik reaksiyon görülme sıklığının artması tam kan transfüzyonunun başlıca dezavantajları arasında sayılmaktadır.

Eritrosit süspansiyonu: Tam kanın trombositten zengin plazma kısmının ayrıştırılması (200-250 ml) ile elde edilir. Bu işlem için tam kan torbasına bağlı ikinci bir torba daha bulunmalıdır. Bir santrifuj ve ekstraktor yardımıyla ilk torbada sadece eritrosit süspansiyonu, ikinci torbada plazma kalır. Farklı antikoagulan solüsyonlarla karıştırılarak 1-6 °C'de alarmlı, ısı kontrollü, onaylı bir kan merkezi dolabında saklanmalıdır. SAG-M, adsol, nutricel ve optisol gibi koruyucu solüsyonlu eritrosit süspansiyonlarının hematokriti %55-60, saklama süreleri 42 gündür. CPDA-1'de muhafaza edilenlerin ise hematokritleri %70-80 olup 35 gün saklanabilir. CPD'de saklananların hematokritleri CPDA-1'de saklananlara benzer ama raf ömürleri 21 gündür. Kanaması olmayan bir erişkinde bir ünite eritrosit süspansiyonu hematokriti %3, hemoglobini 1g/dL artırır. Bir ünite eritrosit süspansiyonunda yaklaşık 200 mL eritrosit, 20-30 mL plazma, 1×10^9 lökosit, 45 gr hemoglobin, 200 mg demir ve 63-100 mL antikoagulan/koruyucu solüsyon bulunmaktadır. Eritrosit süspansiyonunun taze, yıkanmış, lökositten fakir, ısıtılmış ve dondurulmuş olmak üzere çeşitli türleri bulunmaktadır.

Trombosit süspansiyonu: Tam kandan santrifujleme yöntemiyle veya donörlerden aferez cihazları kullanılarak elde edilir. Tek random donör trombosit süspansiyonu tam kandan 6 saat içinde 2000 g hızında ve 3 dakika santrifüj edilerek elde edilmektedir. Hacmi yaklaşık 50-70 ml olup, yaklaşık $5,5 \times 10^{10}$ trombosit içerir. Bunlar tek olarak kullanılabilir. Aferez trombosit süspansiyonu kan bankasındaki aferez cihazları ile özel setleri sayesinde donörlerden sadece trombosit ayrıştırılarak elde edilmektedir.

Bir donörden aferez işlemi ile 3×10^{11} ve üzerinde trombosit içeren ürün toplanır. Bu sayı 5-6 ünite random donör trombosit süspansiyonunun içerdiği trombosit sayısı kadardır. Aferez trombosit süspansiyonu içinde yaklaşık 200 mL plazma bulunur. Aferez trombosit süspansiyonları lökositten son derece fakirdirler ($< 1 \times 10^6$). Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu 60-70 kg ağırlığında bir erişkin hastada trombosit sayısını ortalama olarak $30-50 \times 10^9/L$ artırır. Aferez ve random trombosit süspansiyonları arasında alloimmunizasyon sıklığı, uzun dönem trombosit desteği gereken hastalarda transfüzyon sıklığı ve etkinlik bakımından anlamlı farklılık gösterilememiştir. HLA immunizasyonu nedeniyle gelişen trombosit refrakterliğinde HLA veya platelet cross-match uygun aferez trombosit süspansiyonu verilmelidir. Ayrıca yoğun trombosit transfüzyonuna gereksinim duyulan hasta gruplarında, fazla sayıda donör maruziyeti önlemek, transfüzyon ile bulaşan hastalıklardan korumak için yaygın olarak HLA uygun olmayan aferez trombosit süspansiyonları kullanılmaktadır.

Trombosit süspansiyonları oda sıcaklığında (22±2 °C) saklanmalı ve ajitatorde yatay olarak saklanmalıdır. Optimal şartlarda 5 güne kadar bekletilebilir. Daha uzun süreli saklama bakteriyel proliferasyon ve sepsis riskini artırır. Trombosit süspansiyonu servislerde bekletilemez. Kullanımdan hemen önce istek yapılmalı ve yarım saat içinde takılmalıdır. 5. Günde %20-24 oranında canlılığını kaybeder. FV ve FVIII'de orta derecede azalma olurken, diğer pıhtılaşma faktörlerinin aktiviteleri iyi korunur.

Taze donmuş plazma: Tam kanın kısa süre içinde +2-6 °C'de santrifüj edilmesi ve altı saat içinde en az -18 °C'de dondurulmasıyla taze donmuş plazma (TDP) elde edilir. İçinde koagülasyon faktörleri, immünglobulinler ve albumin bulunur. Ayrıca, ürün içerisinde labil koagülasyon faktörlerinin (FV ve FVIII) aktiviteleri korunmuştur. -18 °C'de ve daha düşük derecelerde 1 yıl ve üzerinde saklanabilir. Derin dondurucudan çıkarılan plazmanın özel ısıtıcılarda ısıtılması (37 °C) ve sonrasında hemen kullanılması gerekir. Eritilen plazma

oda sıcaklığında 4 saat, buzdolabı sıcaklığında 24 saat bekletilebilir. Bunun için plazma uygulamadan hemen önce istenmelidir. Isıtılan plazma tekrar dondurulup kullanılmamalıdır.

Kriyopresipitat: TDP'nın 1-6°C'de gece boyunca yavaş yavaş eritilmesi ve santrifuj ile süpernatanın ayrıştırılması sonucu kalan 10-15 cc peltemsi kısma kriyopresipitat adı verilir. Hemen dondurulur ve TDP gibi saklanır. Kullanım için plazma çözücülerde çözündürülür ve 6 saat içinde kullanılmalıdır. Ürün içerisinde; 150–300 mg fibrinojen, 80–120 U FVIII, 40–60 IU FXIII ve 80–120 IU vWF bulunur. İçeriği açısından TDP'dan farkı olmayan bu ürünün tek avantajı hacminin azlığıdır. Genellikle tekdonör ya da 6 veya daha fazla donörden havuzlanmış plazma torbaları halinde sağlanır. Enfeksiyon riski, plazmadaki gibidir, fakat bir erişkin dozu en az 6 farklı donöre maruz kalmayı gerektirir.

Kriyopresipitat, -18°C ve daha soğukta 1 yıl saklanabilmektedir. Eritildikten sonra 6 saat içinde infüze edilmelidir (+20–24°C'de). Kriyopresipitat üniteleri havuzlanmış ise 4 saat içinde kullanılmalıdır. Işınlama ve filtrasyon önerilmez (Altıntaş, 2006).

Kan transfüzyonu nasıl yapılmalı?

Günümüzde transfüzyon işlemi, kan ve kan ürünlerinin sterilizasyon işlemi yapılmış olan kapalı bir plastik kap içine alınması, devamında saklanıp hastaya özel kendi seti ile verilmesi ile gerçekleştirilmektedir (Topal & ark. 2019). Kan naklinin tıbbın uygulama alanına girişi, kan grubu antijenlerinin 20. Yüzyılın başlarında keşfedilmesi ile olmuştur. Daha sonra birçok test keşfedilmiş, bu testlerin keşfi ile birlikte komponent tedavisi basamaklı olarak geliştirilmiştir (Sarı & Altıntaş, 2006). Tam kanın veya ondan elde edilen bileşenlerin ihtiyacı olan hastaya verilmesiyle transfüzyon işlemi yapılmış olur. Kan bileşenleri uygulaması, hastanın ihtiyaç duyduğu kanın özel kısmının transfüzyon edilmesidir. Bu yöntem kanın boşa harcanmasını önler, ayrıca büyük oranlarda kan ihtiyacı doğan hastalara en uygun miktarda, verimli bir transfüzyon işlemi gerçekleştirilmesini sağlar. Bağışlanmış olan kan ünitelerinden birden fazla hasta yararlanabileceği için anılan yöntem kan kaynaklarının en doğru şekilde kullanılmasını sağlamakla birlikte boşa harcanmasını da önlemiş olur. Bakteri bulaşması riskinden dolayı kan komponentinin ömrü maksimum 24 saat, oda ısısında ise 4 saattir (Çetin, 2013). Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu işlemi, hastaya transfüzyon uygulanması kararının verilmesiyle başlar. Önce hastanın kan grubu belirlenir. Ardından hasta için yeterli miktarda kan veya kan ürünü seçilir. Kan transfüzyonu öncesinde tüm işlemlerin doğru bir biçimde ilerlediğinden sonra transfüzyona başlanmaktadır. Kayıt altına alınan tüm işlemler gibi işlem süreci ve sonrası da kayıt altına alınmaktadır. Transfüzyona başlama zamanının kayıt altına alınması gerekmektedir. Kan transfüzyonuna başlamadan önce çapraz karşılaştırma olarak bilinen kan uygunluk testi formu kontrol edilmelidir. Bu formda kimlik bilgileri, kan grubu, seri numarası, test uygunluğu, testin nerede ve kim tarafından yapıldığı bilgileri yer almaktadır (Sarı & Altıntaş, 2006). Transfüzyon öncesi hastanın ateş, kan basıncı, nabız gibi bazal vital bulguları ölçülür. Kan torbası üzerindeki etiket kontrolü, kanın gözlenmesi ve kan içinde hava, renk değişikliği olup olmadığı kontrol edilip buna ilişkin transfüzyon formu doldurulmalıdır. Transfüzyon, başladıktan sonraki ilk 15 dakika içinde dakikada 2 ml olacak biçimde yavaş uygulanmalıdır. Olası bir reaksiyon ilk 10-15 dakika içinde görüleceği için uygulama esnasında düzenli aralıklarla hasta/hastalar gözlemlenmelidir. Reaksiyon gözlemlenmediği takdirde infüzyon hızı yavaş yavaş arttırılabilir. Hastanın transfüzyon süresince 30 dakikada bir izlenmesi, transfüzyon bitiminden birkaç saat sonra da yaşam bulgularının kontrol ve kaydedilmesi gerekmektedir (Önce, 2008).

Kime, ne zaman, hangi kan ürünü kullanılmalıdır?

Eritrosit süspansyonu:Eritrosit süspansiyonları sadece oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artışa gereksinimi olan normovolemik hastalarda anemi tedavisi için endikedir. Böbrek yetmezliği veya malignite nedeniyle oluşan kronik anemili hastalar bu grubu oluşturur. Her hastanın transfüzyon gereksinimi daha önceden belirlenmiş hemoglobin ve hematokrit değerine göre değil, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Eritrosit süspansiyonları, kalp yetmezliği olan anemili hastaların aşırı volüm artışını tolere edememeleri nedeni ile tam kandan daha avantajlıdır. ABO kan grubu ve Rh uyumu gerektirir. Acil durumlarda ABO grubu henüz tespit edilmemiş hastalara O grubu Rh (-) eritrosit süspansiyonları verilebilir. Eritrosit süspansiyonu verilmesi kesin tedavi olmaktan çok semptomatik ve destekleyicidir. Transfüzyon sadece, altta yatan nedenin kesin tedavisi olmadığı veya aneminin ciddiyeti ve hastadaki klinik belirtiler tedavinin etkilerinin gerçekleşmesini beklemeyi imkansız hale getirdiği zaman yapılmalıdır. Ana koşul; eritrosit kitlesindeki azalmaya bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesinde düşme ve bununla ilgili belirtilerin oluşmasıdır. Bu belirtiler arasında; taşikardi, yorgunluk, takipne, serebral hipoksiye bağlı belirtiler, angina pectoris, kalp yetmezliği sayılabilir. Eritrosit transfüzyonuna ve ürün çeşitlerine karar verirken; mevcut hastalık, hastanın mevcut klinik durumu, hastanın mevcut laboratuvar verileri, eşlik eden diğer klinik durumlar ve planlanan tedavilerin bilinmesi gereklidir.

Taze Eritrosit süspansiyonu: Eritrosit süspansiyonu verilmesi kesin tedavi olmaktan çok semptomatik ve destekleyicidir. Transfüzyon sadece, altta yatan nedenin kesin tedavisi olmadığı veya aneminin ciddiyeti ve hastadaki klinik belirtiler tedavinin etkilerinin gerçekleşmesini beklemeyi imkansız hale getirdiği zaman yapılmalıdır. Başlıca endikasyonu olarak hücreli anemi ve talasemi gibi hastalıklarda eritrosit değişimi uygulamasıdır. Yeterli O₂ taşıma kapasitesini sağlamak ve iki eritrosit değişimi arasındaki süre mümkün olduğunca azaltmak için taze eritrosit süspansiyonu (<7 gün) kullanılmalıdır.

Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonları: Ciddi ve tekrarlayan febril non-hemolitik reaksiyonu olan hastalar lökositten fakir kan ürünleri almalıdırlar. Alloimmunize olma olasılığı yüksek olan hastalar (örneğin uzun süreli ve sık transfüzyon gereksinimi olanlar) profilaktik olarak lökositten fakir kan ürün kullanımı adaydırlar (Vengelen-Tyler, 1996). Üçüncü jenerasyon lökosit filtreleri kullanılmakta olan kan setlerinde standart kan filtrelerine gereksinim yoktur. Bununla beraber, önceden filtre edilen ürünlerin transfüzyonu esnasında standart (170 µm) kan filtreleri kullanılmalıdır.

Yıkanmış eritrosit süspansiyonları: Eritrositlerin steril serum fizyolojik ile yıkanması sonucu plazma, trombosit ve lökositlerin önemli oranda uzaklaştırılması mümkündür. Serumla yıkama kan ünitesinin raf ömrü boyunca herhangi bir zamanda yapılabilir. Fakat yıkama acık bir sistemde yapıldığından, bakteriyel bulaş riskinden dolayı, oluşan ürün 1-6 °C’de sadece 24 saat muhafaza edilebilir. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu hazırlanmasının başlıca endikasyonları; IgA eksikliği ve anafilaksi/ciddi alerjik reaksiyondur. Ancak T-aktivasyon sendromu, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve neonetal/ intrauterin transfüzyonlarda da kullanılabileceği bildirilmektedir (Arslan 1999, Altuntaş & ark, 2006).

Işınlanmış eritrosit süspansiyonları: Transfüzyon ile verilen yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler immun kompetan bir kişide HLA Class I-II antijenleri tarafından lenfositlere tanıtılır ve yok edilir. Eğer tanımlama işlemi yapılamaz ise, yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler çoğalarak dokuları infiltre eder ve çoklu organ yetmezliklerine yol açarlar. Bu olaya “Graft Versus Host Hastalığı” denir. Ancak, uygun şekilde ışınlanmış kan ürünü kullanımı ile Transfüzyon ilişkili GVHD (TA-GVHD) önlenir. Bir tablo olarak kabul edilmektedir. İmmun yetmezlik, akut ve kronik lösemi, Hodgkin hastalığı, yeni doğan hastalara yapılacak hücresel içerikli tüm kan ürünleri ışınlanmalıdır. Endikasyonları şunlardır;

1-Cerrahi öncesi genel olarak hemoglobin değeri 10g/dL veya üzeri olan hastalardan çok az bir kısmıtransfüzyon ihtiyacı gösterir. Perioperatif dönemde eritrosit transfüzyonunda yıllarca altın standart olarak 10 gr hemoglobin değeri transfüzyon eşiği olarak kullanılmıştır. Hemoglobin değeri 7g/dL veya altında olan hastaların çoğunda ise transfüzyon gereksinimi olur. Kan transfüzyonuna karar verirken hemoglobin değerinin yanında; hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin suresi, peroperatif kan kaybı olasılığı, operasyonun turu ve süresigöz önünde bulundurulmalıdır.Her olgu laboratuar değerlerinden çok klinik bulgusemptomlarına göre kişisel olarak değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler sistemi sağlıklı ve hipoperfüzyonun derecesi önemsizse çok daha düşük hemoglobin düzeyleri iyi bir doku oksijenizasyonu sağlayabilir. Cerrahi hastalarının çoğunda hemoglobin düzeyi 7 g/dl'nin altına düşmedikçe transfüzyon ihtiyacının olmadığı bildirilmiştir. Bu kadar düşük hemoglobin düzeylerinin yara iyileşmesini geciktirdiği ve genel anestezi riski artırdığı ileri sürülmüştür (Mollison, Engelfriet & Contreras, 1997).

2- Kronik anemilerde eğer hastada oksijen taşıma kapasitesinde düşmeye bağlı belirtiler yoksa ve hemoglobin düzeyi hematinikilaclarla (demir, folik asit, vitamin B12 vs.) düzelebiliyorsa transfüzyon yapılmaz.Kural olarak hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl'nin üzerindeyse anemiye bağlı semptom ve bulguların gelişmesi olağan değildir.Yavaş gelişen anemilerdedokulara oksijen taşınmasında görevli vücudun kompensatuar mekanizmalar devreye girer. Aplastik ve hipoplastik anemi, losemi, MDS, konjenitalhemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, EPO tedavisine cevap vermeyen KBY anemisi, KT ve RT'ye bağlı anemilerde kan transfüzyonu yapılabilir.

Trombosit süspansiyonu ve aferezi

Trombosit transfüzyonu trombositopenili veya trombositdisfonksiyonu olan hastalarda hem kanamayı önlemek hem de aktif kanamanın sonlandırılması amacıyla yapılır. Mümkünse kan grubu uygun trombositler kullanılmalıdır. Trombosit süspansiyonunun başlıca kullanım endikasyonları şunlardır:

Trombositopeni:

- Kanama veya pıhtılaşma bozukluğu yoksa trombosit sayısı <10.000/mm³
- Kanaması olmayan fakat pıhtılaşma bozukluğu olanlarda trombosit sayısı <20.000/mm³
- Kanaması olan, DIK gelişen, cerrahi bir işlem uygulanacak hastalarda trombosit sayısı <50.000/mm³
- Göz veya beyin ameliyatı yapılacak hastalarda trombosit sayısı <100.000/mm³
- Masif kan transfüzyonu

Trombosit fonksiyon bozuklukları:

- Konjenitaltrombosit fonksiyon bozukluğu
- İlaclar (aspirin, tiklodipin, klopidoğrelvs)
- Kardiakby-pass
- Metabolik bozukluk: bubreğ ve karaciğeri yetmezliği

Bazı invaziv işlemlerde trombosit süspansiyonu kullanımı için kabul edilen eşik değerler Tablo 6'da verilmiştir. Ancakbu eşik değerler genellikle retrospektif olguların analizleridir. Bu nedenle karar invaziv işlemin tipi, klinik tablo ve diğer kanama risk faktörlerinin varlığı ve

cerrahi işlemi yapacak ekibin deneyimine göre verilmelidir. Trombosit süspansiyonları TTP, ITP ve HIT gibi trombosit yıkımı ile giden hastalıklarda ciddi kanama yoksak kullanılmamalıdır.

Trombosit süspansiyonu kullanımı için bazı eşik değerler şunlardır;

- Beyin veya göz cerrahisi > 100 × 10⁹/L
- Majör cerrahi > 50 × 10⁹/L
- Renal Biyopsi > 50 × 10⁹/L
- invaziv işlem 50 × 10⁹/L
- Kardiyopulmoner bypass 50-60 × 10⁹/L
- Santral venöz kateter takılması 40-50 × 10⁹/L
- Parasentez/torasentez, 40-50 × 10⁹/L
- Solunum yolları biopsi 40-50 × 10⁹/L
- Gastrointestinal biyopsi, karaciğer biyopsisi 40-50 × 10⁹/L
- Sinus aspirasyonu & dış çekimi 40-50 × 10⁹/L
- Lomber ponksiyon > 20 × 10⁹/L
- Gastrointestinal endoskopi > 20 (20-40) × 10⁹/L
- Fiberoptik bronkoskopi > 20 (20-50) × 10⁹/L
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi 20 × 10⁹/L

Taze donmuş plazma: Alıcının eritrositleri ile ABO uygun olmalıdır . Karaciğer hastalığı, masif transfüzyon, DIK, oral antikoagülanlar veya herediter koagülopatiler nedeniyle gelişen kanama veya bu hastalarda invaziv bir girişim öncesi taze donmuş plazma kullanılır. Koagülasyon faktör replasmanı amacıyla kullanıldığında dozu kilogram başına 10-20 mililitredir (erişkinlerde 4-6 ünite). Vitamin K eksikliğinde daha düşük dozlar yeterli olur. Etkinlik PT, aPTT ve gerekirse koagülasyon faktör düzeylerini ölçerek monitorize edilebilir. Trombotik trombositopenik purpurada direkt infüzyonu veya aferezde replasman sıvısı olarak kullanılması en etkin tedavi modaliteleridir. Endikasyonları şunlardır;

- Multipl faktör eksiklikleri
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kumadin aşırı dozu
- Masif transfüzyon
- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIK)
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Bu endikasyonlar dışında; kardiyopulmoner bypass sonrası profilaktik olarak, volüm genişletmek, yalnızca uzamış PT/ aPTT değerlerini düzeltmek, heparin etkisini tersine çevirmek, nutrisyonel destek, protein kaybını yerine koymak amacıyla ve spesifik faktör konsantrasyonlarının varlığı (FVIII ve FIX) ile AT-3 eksikliği durumunda kullanılmamalıdır.

Kryopresipitat:

Her ünite plazma fibrinojen düzeyini 5-7 mg/dl yükseltir. Viral bulaş riskinden dolayı von Willebrand hastalığında ve hemofili A'da eskisi kadar sık kullanılmamaktadır.

Cerrahide hemostazı sağlamak için topikal uygulanan fibrinyapıştırıcıların hazırlanmasında da kullanılmaktadır. Çok az plazma içerdiğinden ABO uygunluğu aranmaz (Hillman & Kenneth, 2002). Başlıca kriyopresipitat kullanım endikasyonları şunlardır:

- İnvaziv işlem uygulanacak veya kanaması olan ve fibrinojeni <100 mg/dL olan hastalar

- Disfibrinojenemi

- DDAVP'nin etkili olmadığı, kanaması olan veya invaziv işlem uygulanacak olan vWH

- FXIII veya FXIII eksikliği olan kanamalı veya invaziv işlem uygulanacak hastalar

- Üremiye bağlı trombosit fonksiyon bozukluğu olan kanamalı veya invaziv işlem uygulanacak hastalar

Sonuç olarak, bu bilgiler ışığında hekimler transfüzyon kararı verirken sabit bir kan değeri yerine hastanın sahip olduğu ek hastalıkları, genel durumu, şikayetleri doğrultusunda hareket etmelidir.

Kan transfüzyon risklerini azaltmak ve hatalı bir uygulamanın önüne geçebilmek için kan transfüzyon izleme sistemleri ve kalite programlarının geliştirilmesi, hizmetlerin koordinasyonu için ulusal kan politikası belirlenmeli yönetmelikler, rehberler, protokoller oluşturulmalıdır.

Kaynaklar

1. Allain JP, Williamson LM. How can we best achieve optimal transfusion practice? *Medical Journal of Australia* 1997;167:462-463.
2. Altuntas F. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda transfüzyon prensipleri. Kan merkezleri ve transfüzyon derneği kongresi, 28 Ekim- 1 Kasım, 2006, Antalya.
3. Altuntas F, Paranjape G, Rawal A, Burner J, Sarode R. Transfusion practice In T-Activation Syndrome: To Wash or Not To Wash? AABB- 2005-Seattle, USA.
4. Arslan O. Kan transfüzyonu tedavisi. (Ceviri 2002). American Association Blood Banks, Triulzi DJ, ED. 1999.
5. Bayık M, Uluhan R, Acar N, Öztürk G, Kılıç B, Altunay H, Masatlı R (Editörler). Transfüzyon Pratiği. Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Eğitim Seminerleri 2003-2004 Eğitim Dizisi:1. Beşinci baskı, İstanbul, Uğur Matbaacılık, 2003: s. 37-53
6. Çetin T. “Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonunda Pratik Noktalar”. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Antalya, Türkiye, 2013.
7. Demir G, Yıldız Ö. Tıbbi Transfüzyon Endikasyonları. Ülkü B, Soysal T. (editörler). Herkes için Transfüzyon Tıbbı. 1. Baskı, İstanbul, Aydoğan Basım, 2005, s 117-124.
8. Esen M. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi acil servisinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastaların epidemiyolojik incelenmesi. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye, 2011.
9. Güzel U. “Dünya’da ve Türkiye’de Transfüzyon Tarihçesi”. *Damla Dergisi*, 62, 4-5, 2004.
10. Hillman RS, Kenneth AA: Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3rd ed. 2002, 407-416.
11. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M (eds.). Some unfavourable effects of transfusion. In: Blood Transfusion in Clinical Medicine 10th ed. Oxford, Blackwell Science, 1997: 492-493
12. Ögce F. “Kan Transfüzyonunda Hemşirenin Dikkat Etmesi Gereken Noktalar”. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 24(1), 101-112, 2008.
13. Sarı İ, Altuntaş F. “Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar”. https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/HEM_DES_2007_16.pdf (10.02.2021).
14. Taştan A. “Blood Types And Blood Transfusion”. *Şeh Tıp Bülteni*, 29(2), 72-80, 1995.
15. Topal G, Şahin İ, Çalışkan E, Kılınçel Ö. “Kan Transfüzyonu ve Reaksiyonları İle İlgili Sağlık Çalışanlarının Bilgi Düzeylerinin Araştırılması”. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 1-5, 2019.
16. Vengelen-Tyler V (ed). Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: Technical Manual. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-559.
17. Yenicesu İ, Yüce D. “Geleceğin Kan Bağışçılarının Kazanımı İçin Teknik Destek”. http://istanbul.saglik.gov.tr/w/anasayfalinkler/belge/kan_bagis_slayt.pdf (12.03.2021).

İmmünoterapi İlişkili Pnömonit ve Yönetimi

Goncagül AKDAĞ¹

Giriş

Kanser immünoterapisi, kansere yönelik baskılanmış immün sistemi tekrar dengeye getirmeyi amaçlamaktadır. Programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1), programlanmış hücre ölümü ligand 1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) inhibitörleri çoklu malignitelerde tedavi için kullanılmaktadır. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında önemli iyileşmelere yol açmasına rağmen, immün kontrol noktası inhibitörü pnömoniti (CIP) dahil olmak üzere immün ilişkili advers olaylar (irAE) genellikle rapor edilmektedir. En çok ölüme sebep olan yan etki olması nedeni ile CIP tanı ve yönetiminin üzerinde önemle durulmalıdır. Özellikle KHDAK hastalarında hem immünoterapiden sonra oluşan hem de primer tümör ile ilişkilendirilebilen solunum bulguları nedeniyle CIP tanısı koymak zorlaşabilir. Burada, güncel verilere dayanarak CIP'nin özelliklerini, teşhisini ve yönetimini kapsamlı bir şekilde özetlemek amaçlanmıştır.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri İlişkili Pnömonit (CIP)

Akciğer kanseri, 2020 yılında tahmini 2,2 milyon yeni kanser vakası ve 1,8 milyon ölümle yaklaşık yeni 10 kanserden birini (%11,4) ve 5 ölümden birini (%18,0) temsil ederek en sık görülen ikinci ve kanser ölümlerinin başlıca nedenidir (Sung H, 2021). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en yaygın akciğer kanseri alt tipidir ve iki ana histolojik tipten oluşmaktadır: skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom. KHDAK hastaların yaklaşık %70'i başlangıçta lokal ileri bir evrede teşhis edilir ve kötü bir prognoza sahiptirler (Bodor JN. & ark., 2020). İleri evre KHDAK hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %3'ten azdır (Ozkaya S. & ark., 2012). Tarihsel olarak, ileri evre KHDAK hastalar için önerilen standart tedavi kemoterapi ve radyoterapi (RT) dir.

Ancak platin bazlı sistemik kemoterapi genel olarak 12-18 ay arası genel sağkalım (OS) ve sadece 4-8 aylık meydan progresyonsuz sağkalım (PFS) sağlayabilmiştir (Bradley JD. & ark., 2020, Suresh K. & ark., 2018). Son zamanlarda, programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1), programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) ve sitotoksik kemoterapi içeren kombine rejimler tedavi başarısını anlamlı şekilde artırmıştır (Naidoo J. & ark., 2020).

İleri evre KHDAK'de, ICI'ler gerek tek başına gerek kombinasyon rejimlerinde anlamlı PFS ve OS katkısı sağlamaktadır (Brahmer J. & ark., 2015). Bununla birlikte tümör dışı çevrede de immün sistemin kontrolsüz aktivasyonuna bağlı yaklaşık her 100 hastanın 70'inde çoğunlukla düşük gradlı olmak üzere cilt, miyokardiyal, gastrointestinal, endokrinolojik, akciğer ve inflamatuvar artrit gibi immünoterapi ile ilişkili advers olaylara (irAE'ler) yol açmaktadır ve özenli bir yönetim gerektirmektedir (Naidoo J. & ark., 2015). Bildirilen tüm irAE'ler arasında immün kontrol noktası inhibitörü pnömoniti (CIP) en çok ölüme yol açan, yaklaşık anti-PD(L)-1 yan etki ilişkili ölümlerin %30'undan tek başına sorumludur (Naidoo J.

¹ Uzman doktor, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,

& ark., 2017, Nishino M. & ark., 2016). CIP, KHDAA hastalarda daha sık meydana gelir ve diğerkanser türlerine göre daha hızlı bulgu verebilir (Wang PF. & ark., 2017).

Pnömonit, yaklaşık yüzde 5'lik bir genel insidansla, ICI tedavisi ile tedavinin yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ciddi veya ölümcül bir komplikasyondur. ICI pnömonisi insidansı, bir anti-programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1) veya anti-programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikor (%3) ile tedavi edilen hastalarda, bir anti-CTLA-4 antikor (%10) içeren ICI kombinasyonu ile tedavi edilenlere kıyasla daha düşüktür (Naidoo J. & ark., 2017). ICI pnömonisi de akciğerkanserli hastalarda daha yaygındır (Tiu BC. & ark., 2022, Atchley WT. & ark., 2021).

ICI pnömonisi olan hastalar en sık olarak dispne ve öksürük semptomları ile başvururlar (sırasıyla yüzde 53 ve 35), hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatiktir (Naidoo J. & ark., 2017). ICI pnömonisi olan çoğu hasta, 1. derece veya 2. derece tutulumla başvurur (tablo-1).

Tablo 1. ICI pnömonisi sınıflaması(NCI CTCAE v5.0 pnömonisi)

1. derece	2. derece	3. derece	4. derece	5. derece
Asemptomatik; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler	Semptomatik; belirtilen tıbbi müdahale; araçsal GYA'yı sınırlama*	Şiddetli semptomlar; kendi kendine bakım GYA'sını sınırlamak	Hayatı tehdit eden solunum yetmezliği; acil müdahale gerekir.(trakeostomi veya entübasyon)	Ölüm

NCI CTCAE: Olumsuz Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri. * Araçsal GYA'lar arasında yemek hazırlamak, alışveriş yapmak, telefon kullanmak, parayı yönetmek yer alır. Kişisel bakım GYA'ları banyo yapmayı, giyinmeyi, tuvaleti kullanmayı, ilaç almayı içerir.

ICI pnömonisi olan hastaların yarısından fazlası ayrıca kolit, dermatit veya tiroidit gibi başka bir immün ilişkili advers olay (irAE) ile başvurabilir.

ICI tedavisinin başlatılması ile ICI pnömonisinin gelişimi arasındaki zamanlama, medyan 2,8 ay (9 gün ila 19 ay) ile değişir ve tek ajan tedavisinden ziyade kombinasyon ICI tedavisi ile tedavi edilenlerde daha erken ortaya çıkar (medyan 2,7'ye karşı 4,6 ay) (Naidoo J. & ark., 2017). Bazı durumlarda pnömoni, gecikmiş bir irAE olarak da ortaya çıkabilir ve tedaviye başladıktan bir yıl sonra ortaya çıkabilir (Owen CN. & ark.,2021).

ICI pulmoner toksisitesi, akciğerin önceden ışınlanmış bölgeleriyle sınırlı bir radyasyon hatırlama pnömonisi olarak da ortaya çıkabilir (Shibaki R. & ark.,2017). Bu fenomen, tedaviye radyasyon tedavisinden yıllar sonra başladığında ortaya çıkabilir.

Teşhis

•**Tanıdan ne zaman şüphelenilmelidir** – ICI ile aktif tedavi gören ve yeni veya kötüleşen öksürük, nefes darlığı, eforla nefes darlığı ve/veya oksijen gereksinimi ile başvuran hastalarda ICI tedavisine bağlı pnömonit tanısından şüphelenilmelidir.

•**Ayırıcı tanı** – İlaça bağlı pnömoni dışlama tanısıdır. Bu nedenle, ICI pnömonisinden şüphelenilen hastalar, pulmoner emboli, enfeksiyon (ICI pnömoniti taklit edebilen koronavirüs

hastalığı 2019 (COVID-19) dahil), malign pulmoner infiltrasyon, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif pulmoner hastalık gibi alternatif tanılar açısından da değerlendirilmelidir. (tablo-2).

Tablo-2: İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda akciğer irAE'lerinin yönetimi (Schneider BJ & et al., 2021)

Çalışma ve değerlendirme: Aşağıdakileri içermelidir: Pulmoner emboli gibi diğer etiyolojilerle ilgiliyse tercihen nabız oksimetresi ve kontrastlı göğüs BT. G2 veya üstü için, bulaşıcı tetkikleri içerebilir: burun sürüntüsü, balgam kültürü , kan kültürü, idrar kültürü COVID-19 değerlendirmesi - ilgili yerlerde kurumsal yönergeler göre.	
Derecelendirme	Yönetim
G1: Asemptomatik; akciğerin bir lobuyla sınırlı veya akciğer parankiminin <%25'i; yalnızca klinik veya tanısal gözlemler.	ICPi'yi durdurun veya yakın izleme ile devam edin. Öykü ve fizik muayene, nabız oksimetresi ile hastaları haftalık olarak izleyin; ayrıca teşhis kesin değilse ve/veya ilerlemeyi takip etmek için göğüs görüntüleme (CXR, CT) yapılabilir. Göğüs görüntülemesini 3 ila 4 hafta içinde veya hasta semptomatik hale gelirse daha erken tekrarlayın. Temel test yaptıran hastalarda 3 ila 4 hafta içinde tekrar spirometri veya DLCO önerilebilir. Radyografik iyileşmede ICPi'ye devam edebilir. İyileşme yoksa, G2 olarak değerlendirilmelidir.
G2: Semptomatik; akciğerin birden fazla lobunu veya akciğer parankiminin %25-50'sini tutar.	Klinik iyileşme $\leq$G1 olana kadar ICPi'yi durdurun. Prednizon 1 ila 2 mg/kg/gün ve 4 ila 6 haftada azaltılır. BAL $\pm$ transbronşiyal biyopsi ile bronkoskopi düşünün. İncelemeden sonra enfeksiyon ayırıcı tanıda varsa ampirik antibiyotikleri düşünün. Anamnez ve fizik muayene, nabız oksimetresi ile haftada en az bir kez izleyin, radyolojik görüntülemeyi göz önünde bulundurun; 48 ila 72 saatlik prednizondan sonra klinik iyileşme olmazsa, derece 3 olarak tedavi edin. Gerektiğinde akciğer ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılır.

G3: Şiddetli semptomlar; hastaneye yatış gerekli: tüm akciğer loblarını veya akciğer parankiminin >%50'sini içerir.	ICPi'yi kalıcı olarak durdurun. Ampirik antibiyotikler düşünülebilir. Metilprednizolon IV 1-2 mg/kg/gün.
G4: Hayatı tehdit eden solunum sıkıntısı; acil müdahale endikedir (entübasyon).	48 saat sonra düzelmeye olmazsa immünosupresif ajan eklenebilir. Seçenekler arasında infliximab veya mikofenolat mofetil IV veya IVIG veya siklofosfamid yer alır. Kortikosteroidleri 4 ila 6 hafta boyunca azaltın. Gerektiğinde akciğer ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılır. Hasta tolere edebiliyorsa BAL ± transbronşiyal biyopsi ile bronkoskopiye düşünülebilir.

BAL: bronkoalveolar lavaj; CT: bilgisayarlı tomografi; CXR: göğüs röntgeni; DLCO: akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi; ICPi: bağışıklık kontrol noktası inhibitörü; IV: intravenöz; IVIG: intravenöz immün globulin.

●**Tanısal değerlendirme** – ICI pnömonisi semptomları olan tüm hastalar için ilk tanısal değerlendirme fizik muayene ve nabız oksimetresini içerir. Hafif (derece 2 veya daha düşük (tablo-1)) semptomları olan hastalar için ilk görüntülemeyi göğüs röntgeni (CXR) ile alıyoruz. Bir CXR hızlı bir şekilde yapılabilir ve normal görüntüleme bulguları olan hastalar, eğer ICI pnömonisinden şüphelenilmiyorsa sıklıkla tedaviye devam edebilir.

ICI pnömonisi şüphesi yüksek olan hastalarda (örneğin, kalıcı veya ilerleyici semptomlar), hafif veya gelişmekte olan pnömoniyi yeniden değerlendirmek için kısa süreli klinik takip ve kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) çekilmesi önerilir. Daha şiddetli (derece 3 veya daha yüksek) semptomları olan veya ilk CXR'de anormal bulguları olan hastalar için, kontrastlı göğüs BT'si de dahil olmak üzere hızlı değerlendirme için acil servise başvuruyoruz. Bir göğüs BT'si, bu durum için tek bir karakteristik radyografik özellik olmamasına rağmen, ICI pnömonisi ile ilişkili birkaç radyografik patern gösterebilir. Kontrastlı bir göğüs BT'si ayrıca pulmoner emboli, malign pulmoner infiltrasyon veya enfeksiyon gibi diğer potansiyel tanıları da değerlendirebilir. Gözlemsel çalışmalarda, bir CXR, ICI pnömonisi olan hastaların yaklaşık dörtte birinde yeni radyografik anormallikler saptamadı (Naidoo J.& ark., 2017, Friedman CF,2016, Marin-Acevedo JA, 2019, Grimm MO,2019).

ICI pnömonisinin tanısı için genellikle bronkoskopi gerekli değildir; kullanımı tipik olarak, ilk değerlendirmeden sonra tanısı net olmayan veya semptomları bir glukokortikoid denemesine yanıt vermeyen 2. derece veya daha yüksek pnömonisi olan hastalar için ayrılmıştır (tablo-2). Enfeksiyonu değerlendirmek ve gerekirse tanıyı netleştirmek için akciğer dokusu elde etmek için bir bronkoskopi kullanılabilir (Schneider BJ. & ark., 2021, Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA, 2016, Marin-Acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS 2019). Bununla birlikte, ICI pnömonisinin patolojik özellikleri çeşitlidir ve tek bir patognomik bulgu yoktur. Akciğer biyopsisi yapılan ICI pnömonisi olan 27 hastayı içeren bir gözlemsel çalışmada, histopatolojik bulgular arasında hücrel interstisyel pnömoni; pnömoni düzenlemek; yaygın alveolar hasar; veya anormallik yok (Naidoo J. & ark., 2017). İnterstisyel enflamatuvar infiltratlar, kötü şekillendirilmiş granülomları veya eozinofilleri içermiştir.

Yönetim

Pnömoni yönetimi, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuz tablosunda (tablo-2) (Schneider BJ. & ark., 2021) özetlenmiştir. Optimal yönetimi tanımlayacak prospektif klinik çalışma yoktur. Tedavi yaklaşımımız aşağıdakileri içerir:

- Asemptomatik, derece 1 pnömonit için (tablo-1), genellikle yakın takip ile iki ila dört hafta süreyle ilacı kesiyoruz. Semptomlar ortaya çıkarsa veya radyografik ilerleme varsa, glukokortikoidler uygundur.

- 2. derece ve üzeri pnömonili hastalarda ilaç kesilmeli ve yakın takip ile glukokortikoidler ile tedavi edilmelidir. Pnömonit kötüleşen hastalarda bazı fayda kanıtları ile birlikte ek immünsüpresyon kullanılabilir (Beattie J. & ark., 2021).

ICI pnömonisi tanısı konan 43 hastanın gözlemsel bir çalışmasından elde edilen sonuçlar, bu komplikasyonun optimal tedavisine ilişkin bazı içgörüler sağlamaktadır (Naidoo J. & ark., 2017). Genel olarak, 17 asemptomatik hastanın 15'i (1. derece) ICI kesilerek başarılı bir şekilde tedavi edilirken, 17 hastanın 2'si ve derece 2 pnömonisi olan 14 hastanın tamamı glukokortikoidlerle başarılı bir şekilde tedavi edildi. Derece 3 veya daha yüksek pnömonisi olan 12 hastanın tümü başlangıçta glukokortikoidlerle tedavi edildi. Bu gruptaki beş hasta ek immünsüpresyona ihtiyaç duydu (siklofosfamid ile veya tek başına infliximab), ancak sonuçta beş hasta da öldü. Bu beş vakadan, enfeksiyöz komplikasyonlar veya tümörün ilerlemesi, dört vakada proksimal ölüm nedeni olarak görüldü. Prednizonun medyan başlangıç dozu 50 mg ve gereken medyan tedavi süresi 68 gündür (20 ila 154 gün aralığında).

KAYNAKÇA

Atchley WT, & et all. 2021. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer: Real-World Incidence, Risk Factors, and Management Practices Across Six Health Care Centers in North Carolina. *Chest*; 160:731.

Beattie J. & et all. 2021. Success and failure of additional immune modulators in steroid-refractory/resistant pneumonitis related to immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*; 9.

Bodor JN, Boumber Y, Borghaei H. (2020). Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* ;126(2):260- 70. Doi: 10.1002/cncr.324 68.

Bradley JD, & et all. (2020). Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell lung Cancer. *J Clin Oncol* ;38(7):706-14. Doi: 10.1200/jco.19.01162.

Brahmer J, & et all. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell NonSmall-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* ;373(2):123-35. Doi: 10.1056/NEJMoa1504627.

Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA, 2016. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*; 2:1346.

Grimm MO & et all.,2019. Safe Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Multidisciplinary Management of Urological Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol*; 76:368.

Marin-Acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS 2019. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities. *Mayo Clin Proc*; 94:1321.

Naidoo J, & et all. 2020. immune-Related pneumonitis After Chemoradiotherapy and Subsequent immune Checkpoint Blockade in Unresectable Stage III Non-Small Cell lung Cancer. *Clin lung Cancer*. ;21(5):e435-e44. Doi: 10.1016/j.clcc.2020.02.025

Naidoo J, & et all. 2015. Toxicities of the anti-pD-1 and anti-pD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*.;26(12):2375-91. Doi: 10.1093/annonc/mdv383.

Naidoo J, & et all. 2017. pneumonitis in patients Treated With Anti-programmed Death-1/programmed Death ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* ;35(7):709-17. Doi: 10.1200/jco.2016.68.2005.

Nishino M, & et all. 2016. Incidence of programmed Cell Death 1 inhibitor-Related pneumonitis in patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* ;2(12):1607-16. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.

Nishino M, & et all. 2016. pD-1 inhibitor-Related pneumonitis in Advanced Cancer patients: Radiographic patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res* ;22(24): 6051-60. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.

Nishino M, & et all. 2016. Anti-pD-1 inhibitor-Related pneumonitis in Non-Small Cell lung Cancer. *Cancer immunol Res* ;4(4):289-93. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0267.

Ozkaya S, & et all. (2012). Long-term survival rates of patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine. *Exp Ther Med* ;4(6):1035-8. Doi: 10.3892/etm.2012.714.

Owen CN, & et all. 2021. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol*; 32:917.

Schneider BJ & et all., 2021. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* ; 39:4073.

Shibaki R, & et all. 2017. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol*; 28:1404.

Sung H. & et all.(2021). Global Cancer Statistics; GLOBOCAN Estimates of incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer j Clin.* ;71(3):209-49. Doi: 10.3322/caac.21660.

Suresh K, & et all. (2018). Immune Checkpoint immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and pulmonary Toxicities. *Chest* ;154(6):1416-23. Doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.

Wang PF, & et all. 2017. immune-Related Adverse Events Associated with Anti-pD-1/pD-l1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* ;8:730. Doi: 10.3389/fphar.2017.00730.

Tiu BC, & et all. 2022. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study. *J Immunother Cancer*; 10.

Likopenin Huvec Hücre Hattında Lipopolisakkarit İle İndüklenen Endotoksemiye Bağlı Hücre Hasarına Etkilerinin Araştırılması

Zeynep KARAKÖY¹

Eda YILMAZ²

Zekai HALICI³

Abdülmecit ALBAYRAK⁴

Elif ÇADIRCI⁵

Giriş

Sepsis, organizmanın enfeksiyonlara karşı oluşturduğu klinik, hemodinamik, biyokimyasal ve enflamatuvar yanıtı içeren heterojen klinik bir sendromdur (Marshall & Reinhart, 2009; O'Brien et al., 2007). Sepsis sırasında birçok organda artan endotelial vasküler geçirgenlik, plazma ekstrasvazasyonuna ve ardından bakteriyel translokasyona yol açar ve çoklu doku hasarının gelişmesinde önemli bir rol oynar (Ince et al., 2016). Ayrıca hasarlı dokularda biriken çok sayıda nötrofil, enflamatuvar süreci tetikleyebilmektedir (Herrero-Cervera et al., 2022). Bu septik konakçı yanıtı TNF- α ve IL-1 gibi enflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna ve serbest radikallerin artmasına neden olur (Macdonald et al., 2003).

Lipopolisakkarit (LPS), gram-negatif bakterilerin dış zarfının bir bileşenidir. LPS dış zarftan salınır ve genellikle vasküler endotel hücrelerinin apoptozisine yol açan bir dizi enflamatuvar yanıtı başlatır. Endotel hücreleri, enfeksiyona sistemik yanıtta önemli bir rol oynamaktadır (Wada et al., 2005). HUVEC hücrelerine, LPS uygulandığında hücre canlılığı belirgin şekilde azalır ve artan apoptoz, enflamatuvar sitokin üretimi ve oksidatif stres endotel hasarına neden olur (Xinghai Chen & Song, 2020).

Likopen ilk olarak 1876 yılında Millardet tarafından domateste keşfedilmiştir. Karotenoidler arasında likopen, en güçlü antioksidan özelliklere sahip olanıdır (Caseiro et al., 2020). Likopen, hastalıkları önleme ve tedavi etme potansiyeli olan doğal bir antioksidan ajandır (Feng et al., 2010; van Steenwijk et al., 2020; Yilmaz et al., 2020). Likopen, hidrojen peroksit, nitrojen dioksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikallere etki ederek proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın oksidasyonuna karşı güçlü bir antioksidan özellik gösterir (Caseiro et al., 2020; Magne et al., 2022).

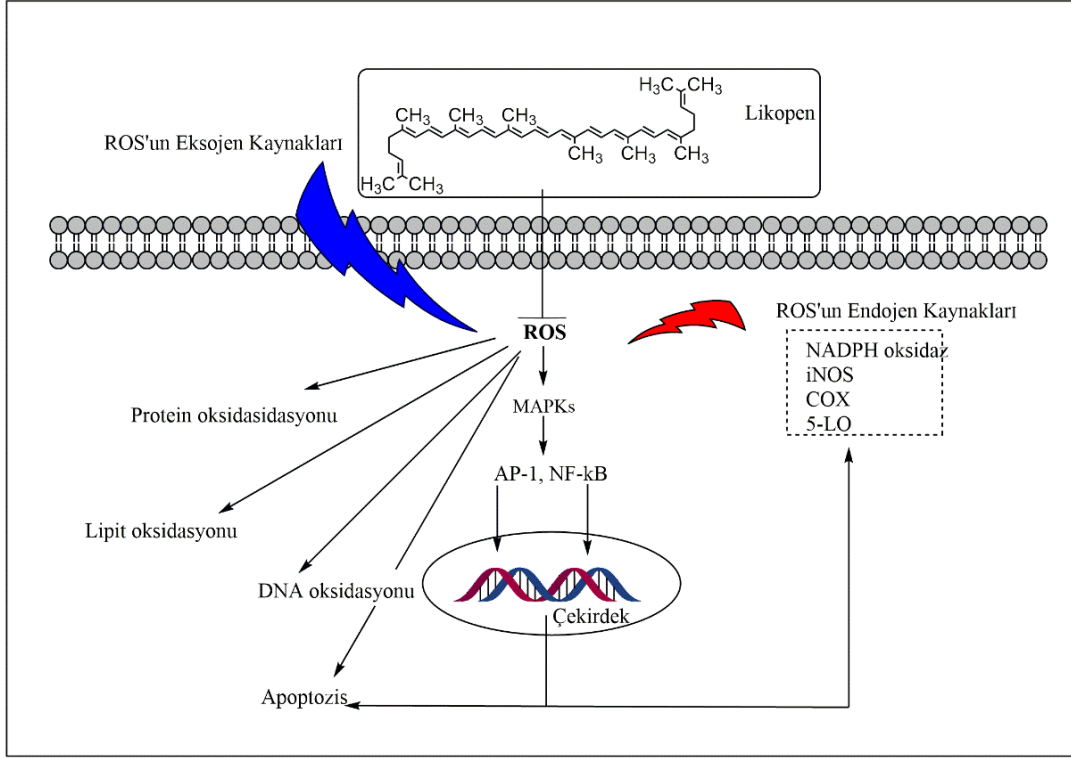
¹ Arş. Gör., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

² Dr. Ecz., Atatürk Üniversitesi

³ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi

⁴ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi

⁵ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi



Şekil 1. Likopenin inflamatuvar süreç sırasında üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) üzerindeki olası etkileri Palozza et al., 2010).

Son zamanlarda bazı bitkisel ilaçların endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği ve LPS ile indüklenen HUVEC'lerde enflamatuvar yanıtı azalttığı bulunmuştur. (Deng et al., 2019; Song et al., 2019; You et al., 2021). Bu çalışmanın amacı, HUVEC hücrelerinde LPS kaynaklı hasarda Likopenin olası etkilerini moleküler ve biyokimyasal yöntemlerle araştırmaktır.

Materyal ve Yöntem

Hücre Soyları

Bu çalışmada ATCC (American Type Culture Collection)'den temin edilen HUVEC (PCS-100-013TM) hücre hattı kullanılmıştır. Hücreler Atatürk Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na bağlı Hücre Kültürü Laboratuvarında bulunan mevcut stoklardan çoğaltılarak kullanılmıştır.

Hücre Kültürü ve Proliferasyon Analiz Protokolü

Çalışmamızda HUVEC hücre hattı kullanıldı. Sıvı nitrojen tankındaki Cryotube içerisinde bulunan HUVEC hücre hattı tanktan çıkarılarak kısa süre 37°C'lik su banyosuna konularak çözünmesi sağlandı. Çözünen hücreler T75 cm² olan flaska alındı.



Deneyde HUVEC hücre hattı için standart, %89 DMEM, %10 FBS, %1 PSA ve %2 L-Glutamin bulunan mediumda büyütüldü. Hücreler, standart hücre kültürü prosedürleri (37°C'de %5 CO₂'li inkübatör) kullanılarak hücreler çoğaltıldı.



Inverted ışık mikroskobu yardımıyla hücreler konfluent duruma geldiği tespit edildikten sonra hücre sayım cihazı kullanılarak canlı hücrelerin sayısı belirlendi. Her kuyucukta 5x10³ hücre olacak şekilde (grup sayısı x 5x10³) ekim yapıldı.



Ekimi yapılan hücrelerde MTT yöntemi ile hücre canlılığı değerlendirilmesi, ELISA yöntemi ile IL-1 β , TNF- α , SOD, GSH ve MDA ölçümü yapıldı.

Likopen'in ve LPS'nin Hazırlanışı

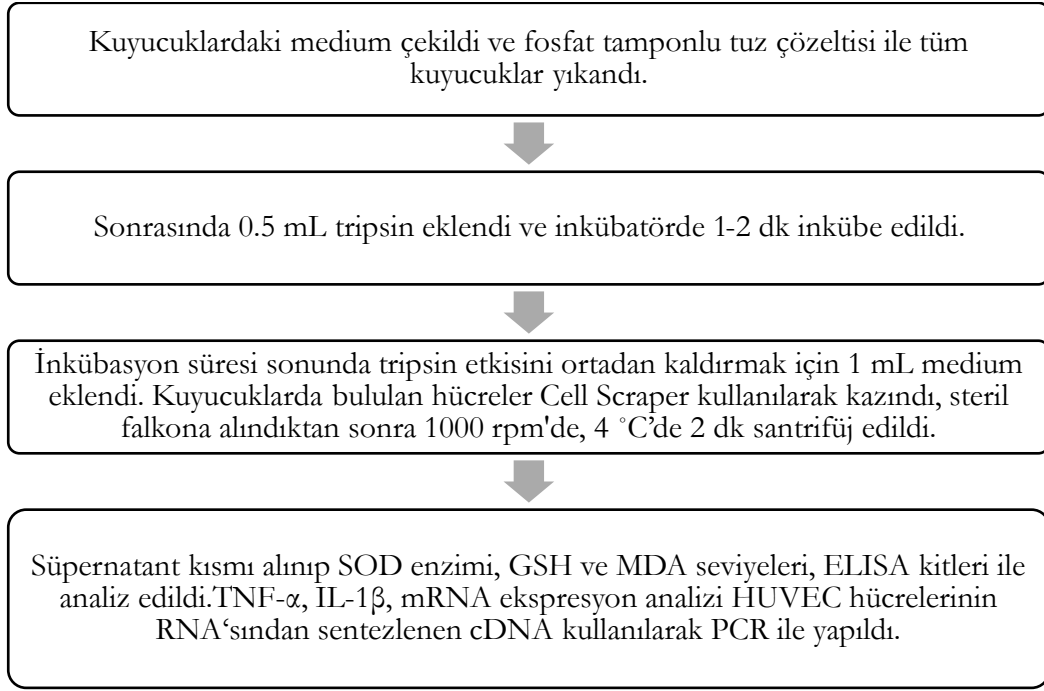
Likopen saf suda çözündürüldü. Çözünen madde por çapı 0.2 μ m olan steril filtreden geçirildikten sonra farklı konsantrasyonları (10 μ g/mL, 8 μ g/mL; 4 μ g/mL; 2 μ g/mL; 1 μ g/mL; 0.5 μ g/mL) hazırlandı. Liyofilize şeklinde olan LPS, saf suda çözülerek farklı konsantrasyonları (10⁻¹⁰ mM, 10⁻⁹ mM, 10⁻⁸ mM, 10⁻⁷ mM, 10⁻⁶ mM, 10⁻⁵ mM, 10⁻⁴ mM) hazırlandı.

MTT Yöntemi ile Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi

Her kuyucukta 5x10³ hücre (yani 150 μ L'de 5000 hücre) olacak şekilde üç mikropalakaya (24. saat, 48. saat ve 72. saat için) ekimi yapılan HUVEC hücre hatları, standart hücre kültürü prosedürleri (37°C'de %5 CO₂'li inkübatör) kullanılarak hücreler 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin sonunda ilk önce belirlenen dozlarda likopen ve 1 saat sonra LPS uygulandı. LPS uygulamasını takiben 24, 48 ve 72 saat inkübasyon süreleri sonunda endotoksemiye bağlı hücre hasarının belirlenmesi amacıyla MTT protokolü uygulandı.

Hücre Hatlarında Gen Ekspresyonlarının ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi

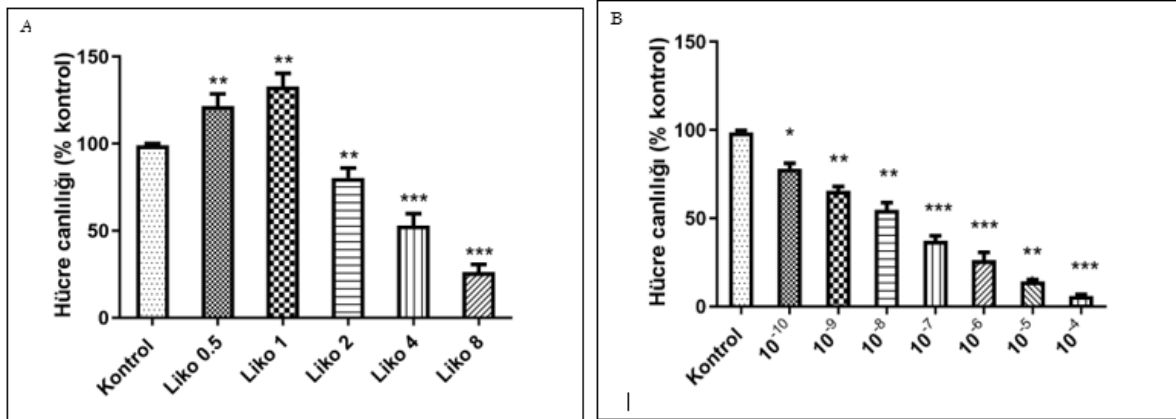
Likopenin HUVEC hattı üzerindeki antioksidan aktivitesini belirlemek için 6 kuyucuklu platelere her kuyucukta 2x10⁵ hücre olacak şekilde (grup sayısı x 2x10⁵) ekim yapıldı. İnkübatörde 24 saat inkübe edildikten sonra, her kuyucuğa likopen'in belirlenen IC₅₀ değeri oranında dozu uygulandıktan 1 saat sonra LPS'nin belirlenen IC₅₀ oranının da dozu uygulandı. LPS eklenmesinden sonraki 24, 48 ve 72. saatlerinde her kuyucuğa sırasıyla şu işlemler uygulandı.



Bulgular

HUVEC Proliferasyonu ve Canlılık Analizi

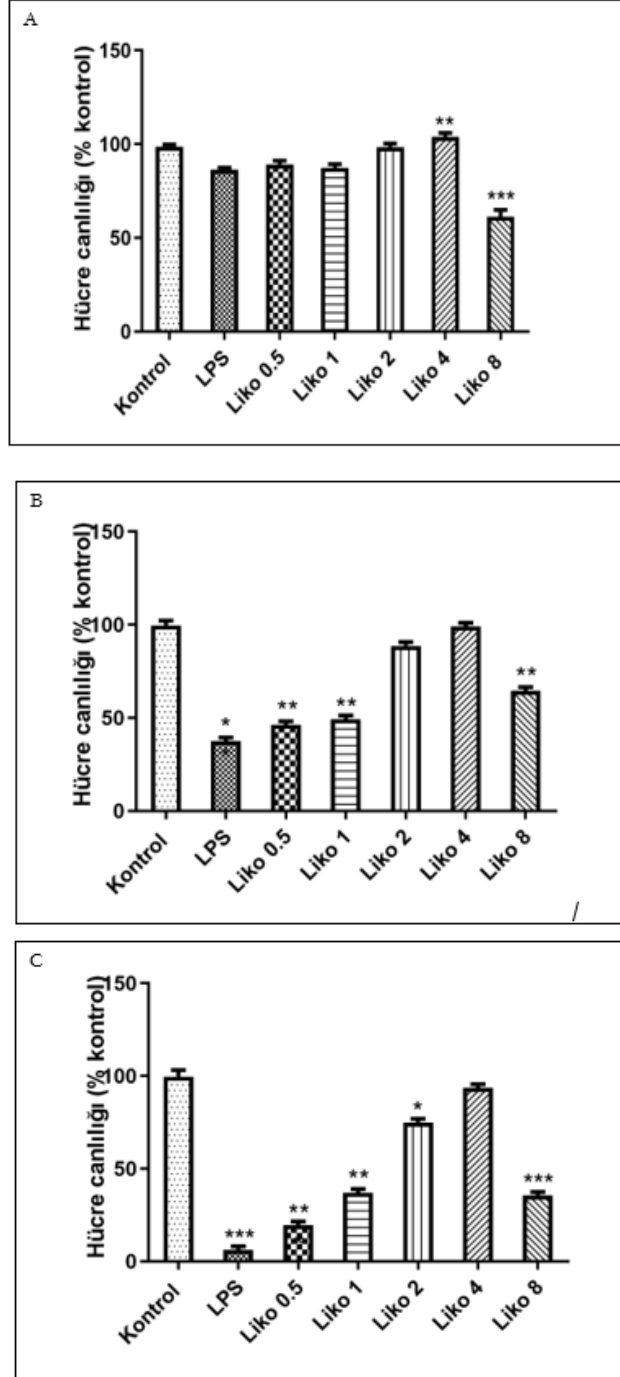
10^{-10} mM, 10^{-9} mM, 10^{-8} mM, 10^{-7} mM, 10^{-6} mM, 10^{-5} mM, 10^{-4} mM, konsantrasyonlarda LPS, HUVEC hücrelerinin canlılığını doz bağımlı bir şekilde büyük oranda azalttı. Bu nedenle, deneylerde sonraki aşama için çalışma konsantrasyonu olarak 1 μ g/mL LPS konsantrasyonu kullanıldı. Likopen uygulamasında ise doz bağımlı olarak proliferatif etki görülmüş ancak doz 4 μ g/mL'yi geçince sitotoksik etkiye dönüşmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. A,B Likopenin ve LPS'nin HUVEC hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi. Farklı konsantrasyonlarda (0,5–8 μ g/mL) Likopen ve (10^{-4} – 10^{-10} mM) LPS'nin hücre canlılığına etkisini belirlemek için MTT testi kullanılmıştır. Sonuçlar kontrole göre % olarak hesaplanmıştır. İstatiksel analizlerde * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.005 kabul edildi.

MTT yöntemi kullanılarak Likopenin LPS'ye karşı hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi, 24., 48. ve 72. saatlerde HUVEC hücre hattında farklı konsantrasyonlarda (0,5–8 μ g/mL) incelenmiştir (Şekil 2). Enflamasyon modeli oluşturmak için HUVEC hücrelerine 1 μ g/mL LPS uygulandı. 24 saatlik süre sonunda hücre canlılığının LPS grubunda azalmasına rağmen anlamlı

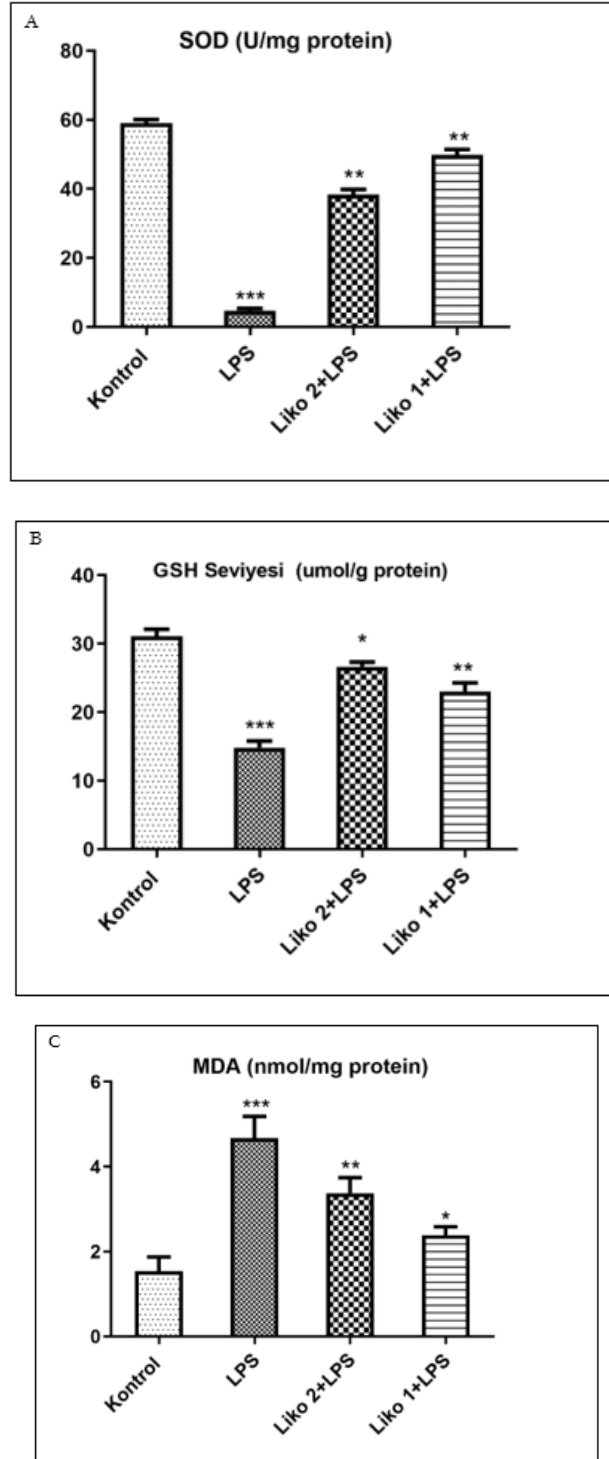
bir fark görülmedi. Ancak 48 ve 72. saatlerde LPS kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HUVEC hücreleri üzerinde anlamlı olarak inhibitör etki göstermiştir. Likopenin antienflamatuvar potansiyeli, Şekil 2’de gösterildiği gibi 4 ve 8 $\mu\text{g/mL}$ dozlarda HUVEC hücreleri üzerinde toksik etki göstermiştir. Bununla birlikte, 1 $\mu\text{g/mL}$ ve 2 $\mu\text{g/mL}$ ’lik dozlar LPS’nin inhibitör etkilerini ortadan kaldırdı ve hem 48 hem de 72 saatte canlılığı korudu. Bu nedenle sonraki adımda mRNA ekspresyon seviyesi testlerinde 1 ve 2 $\mu\text{g/mL}$ dozlarını seçtik.



Şekil 2. A-C Likopenin ve LPS’nin HUVEC hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi. HUVEC hücrelerine farklı konsantrasyonlarda (0,5–8 $\mu\text{g/mL}$) Likopen ile bir saat sonra 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS eklendi. LPS’nin hücre canlılığına etkisini belirlemek için MTT testi kullanılmıştır. Sonuçlar kontrole göre % olarak hesaplanmıştır. 24. Saat (A); 48. Saat (B); 72. saat (C). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$.

SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi sonuçları

HUVEC hücrelerinde oksidan/antioksidan seviyelerinin ölçüldüğü SOD, GSH ve MDA sonuçları şekil 3'te gösterilmiştir. LPS grubunu kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğünü, MDA seviyesinin ise yükseldiğini gördük (Şekil 3). LPS uygulanan hücelere LPS uyguladığımızda doza bağlı olarak SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiğini, MDA seviyesinin anlamlı bir şekilde düştüğünü gördük.

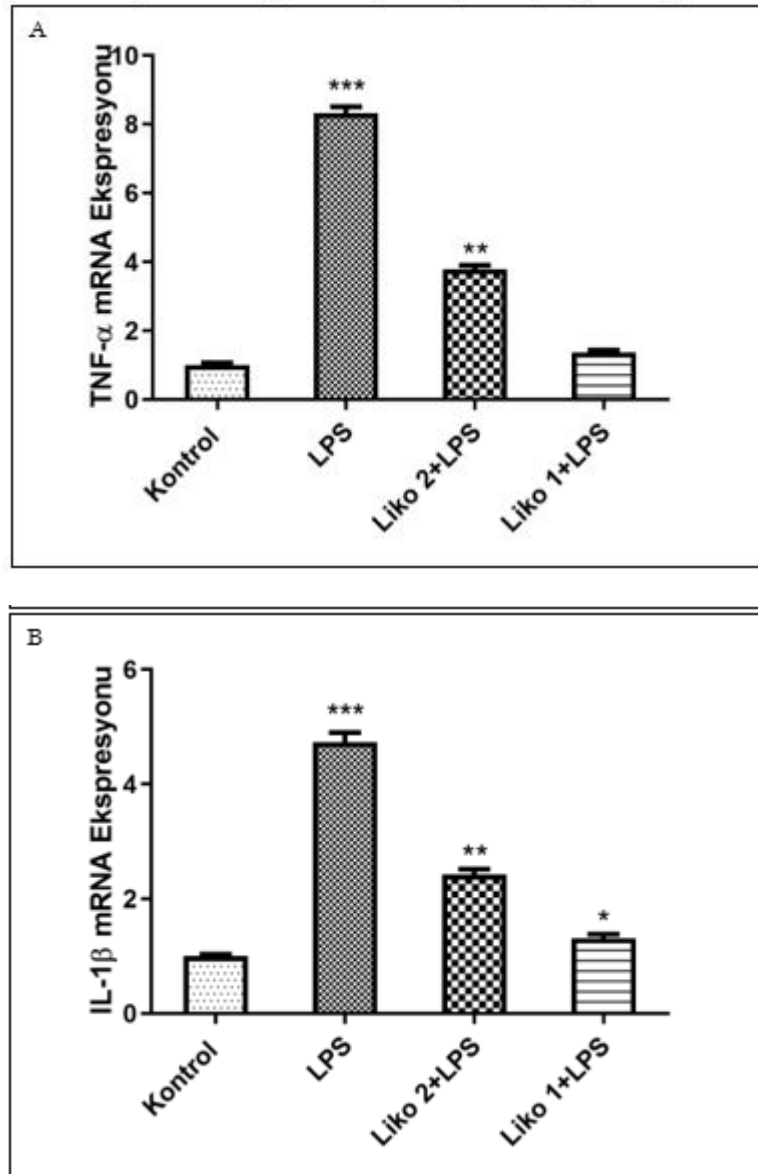


Şekil 3. A-C HUVEC hücrelerindeki SOD (A) aktivitesi, GSH (B) ve MDA (C) seviyesi sonuçları.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$

TNF- α ve IL-1 β mRNA ekspresyon sonuçları

1 ve 2 $\mu\text{g/mL}$ 'lik likopen dozlarının LPS kaynaklı hasarı azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için, PCR kullanarak HUVEC hücrelerinde IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyon seviyelerini analiz ettik. Grupların IL-1 β ve TNF- α mRNA ifadeleri, Şekil 4'te gösterilmektedir.

LPS uygulanan hücre grubunda, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini tespit ettik. LPS ve Likopen uygulanan hücre grubunda -sadece LPS uygulanan hücre grubuna göre- her iki sitokin düzeyinde de anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Özellikle Likopenin 2 $\mu\text{g/mL}$ uygulaması, TNF- α mRNA ekspresyon seviyesini düşürerek neredeyse kontrol grubu seviyesine getirmiştir (Şekil 4A).



Şekil 4. TNF- α (a) ve IL1- β (b) mRNA ekspresyon sonuçları. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$.

Tartışma

Sepsis, genellikle çoklu organ yetmezliğine yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıtın uyarılmasıyla karakterize edilen çok karmaşık bir hastalıktır (Abraham & Singer, 2007). Sepsis ile ilgili umut verici tedaviler olmasına rağmen, yüksek mortalite ve insidansı olan bir hastalık olmaya devam etmektedir (Mayr et al., 2014).

Likopen bilinen en iyi antioksidan maddelerden biridir ve Likopenin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Imran et al., 2020; Kelkel et al., 2011; Khan et al., 2021).

İn vitro LPS ile indüklenen sepsis modeli, sepsisi moleküler düzeyde incelemek için en fazla kullanılan modellerden biridir (Ni et al., 2020; Pathak & Mayeux, 2010). Çok sayıda çalışmada, sepsisin aşırı oksidan stres ve enflamatuvar sitokinlerin üretilmesinden kaynaklanan endotel hasarına neden olduğunu gösterilmiştir (Cepinskas & Wilson, 2008; Dolmatova et al., 2021).

Bu çalışmada, LPS'nin neden olduğu endotel hasarı üzerinde likopenin koruyucu etkilerini araştırdık. Çalışmamızda ilk olarak farklı likopen konsantrasyonlarının HUVEC hücre canlılığı üzerindeki etkilerini belirledik ve konsantrasyon değeri belirli bir seviyeyi aştığında likopenin HUVEC büyümesi üzerinde inhibitör bir etki gösterebileceğini gösterdik. Yüksek dozlarda likopen, anahtar sinyal yollarını fazla baskılayarak ya da aktive ederek HUVEC hücre proliferasyonunu inhibe edebilir. Çalışmamızda Likopen, konsantrasyonu 8 µg/mL'den düşük dozlarda toksik etki göstermedi. LPS'nin farklı konsantrasyonlarının HUVEC hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerini inceledik LPS'nin, 10^{-4} - 10^{-10} mM arasında değişen konsantrasyonları doza bağlı inhibitör bir etki gösterdi. Yüksek LPS'nin neden olduğu hücre canlılık oranının düşmesi, hücrelerin likopen ile ön işleme tabi tutulmasıyla önlenemedi. Bu sonuç likopenin enflamasyon kaynaklı hücre ölümüne karşı güçlü koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Daha önceki in-vitro (Xuan Chen et al., 2022) çalışmaları göz önüne alarak Likopen 'in ROS düzeylerini değiştirerek HUVEC hücrelerini oksidatif stresten koruduğunu varsaydık. Likopen uygulanan ve uygulanmayan LPS ile indüklenen HUVEC hücrelerinde oksidatif stres belirteçlerindeki değişiklikleri tespit ettik. MDA, oksidatif stresi ölçmek için önemli bir biyobelirteçtir (Ho et al., 2013). Çalışmamızda, sağlıklı gruba karşılaştırdığımızda LPS grubunda MDA seviyesinin yükseldiğini gördük. Ancak Likopen uygulanmasıyla artmış MDA seviyelerinin düştüğünü tespit ettik. GSH reaktif oksijen türlerini süpürülmesinde görev almaktadır (Gaucher et al., 2018). Ölçümlerimizde LPS grubunda GSH miktarının oldukça düştüğünü gördük. Likopenin her iki dozunda da LPS uygulamasıyla düşmüş olan GSH seviyelerinin yükseldiğini gördük. Aynı zamanda diğer bir antioksidan enzim olan SOD aktivitesinin ölçümünü de gerçekleştirdik. SOD enzim aktivitesinin LPS grubunda düştüğünü gördük. Diğer taraftan, her iki doz Likopen uygulanmasının SOD aktivitesini artırdığını tespit ettik. Daha önce yapılmış çalışmalar mevcut çalışmamızı destekler niteliktedir (Li et al., 2014).

Çalışmamızda, LPS pro-enflamatuvar sitokinlerin IL-1β ve TNF-α mRNA ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi. Yapılan diğer in-vitro çalışmalarda da LPS ile muamele edilen hücrelerde benzer sonuçlar görülmüştür (Dholakiya & Benzeroual, 2011). Likopenin 1 ve 2 µg/mL doz tedavileri LPS grubuna kıyasla IL-1β ve TNF-α mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltmışlardır.

Tüm bu sonuçlar Likopenin LPS'nin indüklediği enflamasyonun iyileştirilmesinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Likopenin bu koruyucu etkileri muhtemelen oksidatif stresi azaltmasından, antioksidan savunma sistemini iyileştirmesinden ve ayrıca enflamatuvar

mediatörleri düzenlemesinden dolayı ortaya çıkmaktadır. Likopenin enflamasyondaki koruyucu etkilerini daha iyi netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Teşekkür: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi tarafından TAD-2020-8586 numaralı bilimsel araştırma projesi ile desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

- Abraham, E., & Singer, M. (2007). Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Critical Care Medicine*, 35(10), 2408–2416. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000282072.56245.91>
- Caseiro, M., Ascenso, A., Costa, A., Creagh-Flynn, J., Johnson, M., & Simões, S. (2020). Lycopene in human health. *LWT*, 127, 109323. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109323>
- Cepinskas, G., & Wilson, J. X. (2008). Inflammatory Response in Microvascular Endothelium in Sepsis: Role of Oxidants. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 42(3), 175–184. <https://doi.org/10.3164/jcbln.2008026>
- Chen, Xinghai, & Song, D. (2020). LPS promotes the progression of sepsis by activation of lncRNA HULC/miR-204-5p/TRPM7 network in HUVECs. *Bioscience Reports*, 40(6). <https://doi.org/10.1042/BSR20200740>
- Chen, Xuan, Zheng, L., Zhang, B., Deng, Z., & Li, H. (2022). Synergistic protection of quercetin and lycopene against oxidative stress via SIRT1-Nox4-ROS axis in HUVEC cells. *Current Research in Food Science*, 5, 1985–1993. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.10.018>
- Deng, H., Wang, S., Wang, X., Li, L., Xie, F., Zeng, Z., & Zhang, W. (2019). Puerarin Protects Against LPS-Induced Vascular Endothelial Cell Hyperpermeability via Preventing Downregulation of Endothelial Cadherin. *Inflammation*, 42(4), 1504–1510. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01014-0>
- Dholakiya, S. L., & Benzeroual, K. E. (2011). Protective effect of diosmin on LPS-induced apoptosis in PC12 cells and inhibition of TNF- α expression. *Toxicology in Vitro*, 25(5), 1039–1044. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.04.003>
- Dolmatova, E. V., Wang, K., Mandavilli, R., & Griendling, K. K. (2021). The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. In *Cardiovascular Research*. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa070>
- Feng, D., Ling, W.-H., & Duan, R.-D. (2010). Lycopene suppresses LPS-induced NO and IL-6 production by inhibiting the activation of ERK, p38MAPK, and NF- κ B in macrophages. *Inflammation Research*, 59(2), 115–121. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0077-8>
- Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P., & Parent, M. (2018). Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants*, 7(5), 62. <https://doi.org/10.3390/antiox7050062>
- Herrero-Cervera, A., Soehnlein, O., & Kenne, E. (2022). Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 19(2), 177–191. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00832-3>
- Ho, E., Karimi Galougahi, K., Liu, C.-C., Bhindi, R., & Figtree, G. A. (2013). Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biology*, 1(1), 483–491. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.07.006>
- Imran, M., Ghorat, F., Ul-Haq, I., Ur-Rehman, H., Aslam, F., Heydari, M., Shariati, M. A., Okuskhanova, E., Yessimbekov, Z., Thiruvengadam, M., Hashempur, M. H., & Rebezov, M. (2020). Lycopene as a Natural Antioxidant Used to Prevent Human Health Disorders. *Antioxidants*, 9(8), 706. <https://doi.org/10.3390/antiox9080706>

- Ince, C., Mayeux, P. R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J. A., Ospina-Tascón, G. A., Hernandez, G., Murray, P., & De Backer, D. (2016). The Endothelium in Sepsis. *Shock*, 45(3), 259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
- Kelkel, M., Schumacher, M., Dicato, M., & Diederich, M. (2011). Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radical Research*, 45(8), 925–940. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.564168>
- Khan, U. M., Sevindik, M., Zarrabi, A., Nami, M., Ozdemir, B., Kaplan, D. N., Selamoglu, Z., Hasan, M., Kumar, M., Alshehri, M. M., & Sharifi-Rad, J. (2021). Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/2713511>
- Li, H., Deng, Z., Liu, R., Loewen, S., & Tsao, R. (2014). Bioaccessibility, in vitro antioxidant activities and in vivo anti-inflammatory activities of a purple tomato (*Solanum lycopersicum* L.). *Food Chemistry*, 159, 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.023>
- Macdonald, J., Galley, H. F., & Webster, N. R. (2003). Oxidative stress and gene expression in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, 90(2), 221–232. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg034>
- Magne, T. M., da Silva de Barros, A. O., de Almeida Fachine, P. B., Alencar, L. M. R., Ricci-Junior, E., & Santos-Oliveira, R. (2022). Lycopene as a Multifunctional Platform for the Treatment of Cancer and Inflammation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 32(3), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00250-0>
- Marshall, J. C., & Reinhart, K. (2009). Biomarkers of sepsis. *Critical Care Medicine*, 37(7), 2290–2298. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a02afc>
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4–11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
- Ni, J., Zhao, Y., Su, J., Liu, Z., Fang, S., Li, L., Deng, J., & Fan, G. (2020). Toddolactone Protects Lipopolysaccharide-Induced Sepsis and Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response by Modulating HMGB1-NF- κ B Translocation. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00109>
- O'Brien, J. M., Ali, N. A., Aberegg, S. K., & Abraham, E. (2007). Sepsis. *The American Journal of Medicine*, 120(12), 1012–1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.035>
- Palozza, P., Parrone, N., Catalano, A., & Simone, R. (2010). Tomato Lycopene and Inflammatory Cascade: Basic Interactions and Clinical Implications. *Current Medicinal Chemistry*, 17(23), 2547–2563. <https://doi.org/10.2174/092986710791556041>
- Pathak, E., & Mayeux, P. R. (2010). In Vitro Model of Sepsis-Induced Renal Epithelial Reactive Nitrogen Species Generation. *Toxicological Sciences*, 115(2), 475–481. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq058>
- Song, C., Wang, Y., Cui, L., Yan, F., & Shen, S. (2019). Triptolide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in human endothelial cells: involvement of NF- κ B pathway. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2616-3>
- van Steenwijk, H. P., Bast, A., & de Boer, A. (2020). The Role of Circulating Lycopene in Low-Grade Chronic Inflammation: A Systematic Review of the Literature. *Molecules*, 25(19), 4378. <https://doi.org/10.3390/molecules25194378>

Wada, Y., Otu, H., Wu, S., Abid, M. R., Okada, H., Libermann, T., Kodama, T., Shih, S., Minami, T., & Aird, W. C. (2005). Preconditioning of primary human endothelial cells with inflammatory mediators alters the “set point” of the cell. *The FASEB Journal*, 19(13), 1914–1916. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4037fje>

Yilmaz, E. P. T., Un, H., Gundogdu, B., Polat, E., Askin, S., Topdagi, Y. E., & Halici, Z. (2020). Protective Effect of Lycopene against Reperfusion Injury in Rats with Ovarian Torsion: A Biochemical and Histopathological Evaluation. *Journal of Laboratory Physicians*, 12(01), 32–37. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715553>

You, L., Zhang, D., Geng, H., Sun, F., & Lei, M. (2021). Salidroside protects endothelial cells against LPS-induced inflammatory injury by inhibiting NLRP3 and enhancing autophagy. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03307-0>

Geriatrik Hasta Grubunda Analjezi Uygulamaları

Yavuz Fatih YAVUZ¹

Ökkeş ZORTUK²

Fatih SELVİ³

Günay YILDIZ⁴

Giriş

Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve fazlası kişileri “yaşlı” olarak tanımlarken yaşlılığı da sınıflandırmıştır. 65-74 yaş “geç yetişkinlik”, 75-84 yaş “yaşlılık” ve 85 yaş ile sonrası “ileri yaşlılık” dönemi olarak Belirtilmiştir. DSÖ’nün 1970- 2025 arasındaki beklentisi ise %22.3 ile 624 milyon yaşlı popülasyonu olup; 2025 yılında tahminen 1.2 milyar insanın 60 yaş üzeri olacağı, ve yine DSÖ ye göre 2050 yılında ise iki milyara ulaşacak olan popülasyonun %80’i gelişmekte olan ülkelerde hayatlarına devam edeceği üzerinedir (Gibson & Lussier, 2012; İçli, 2008).

Ortalama yaşam süresi Türkiye’de 2013-2015 döneminde 78 yıl saptanmıştır, artan hayat kalitesi ve sağlık birimlerinin iyileştirilmesi ile 2017-2019 döneminde 78,6 yıla çıkmıştır. Kadınlarda ise bu süre erkeklerden 3.3 yıl fazla görülmüştür (TUİK, 2020).

Geriatrik popülasyonun ilerlemiş ülkelerde toplam nüfusun önemli bölümünü oluşturmasından ötürü bu popülasyon hayatsal faaliyetlerinin devam ettirmek için özel gereksinimlere ihtiyaç duyar. Başlıca kronik hastalıkları olan, kırılğan olan, semptomlarını ifade edemeyen bu grup için hastane yönetimi büyük önem taşımaktadır.

Ağrı, potansiyel ya da doku harabiyetine bağlı olan duyusal ya da duygusal tecrübe olarak tanımlanmaktadır ve kronik ağrı ise tedavisi mümkün olmamış ve 6 ay ve daha fazla sürede son bulmayan ağrı için tanımlanır (IASP, 2019).

Altmış yaş üzeri popülasyonun ağrı sıklığının, altmış yaş altı sıklığa göre bildirilenlerden iki kat daha fazla olduğu tahmin edilmekte olup, ağrı genellikle iyi yönetilememektedir. Bunun başlıca sebepleri ise, özellikle sağlık çalışanlarının ve hatta hastaların ağrı ile yaşlılık arasında bir bağlantı kurması, ön yargılı yaklaşması; ikincil olarak çoğu yaşlı hastanın hayatlarına görsel, işitsel veya kognitif(konfüzyon, demans, hafıza kaybı) engel teşkil edecek rahatsızlıklarla yaşaması ve sonuç olarak iletişim problemleri; üçüncü olarak hekimlerin opioidlerin yan etki profillerinin bu popülasyonda respiratuvar depresyon, düşmeler, bağımlılık gibi problemlere yol açacağı endişesi ile bariyer oluşturması; kronik hastalıklardan ötürü kullanılan ilaçların etkileşimleri; ve son olarak da ağrının bildirilmesinin yaklaşan bir ölümün habercisi ya da özerklik kaybına sebep olabileceği düşüncesi veya daha fazla test ve tetkik edilecek endişesi ile bildirilmemesidir (Fine, 2001; Herr & Garand, 2001; Pergolizzi et al., 2008).

¹ Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp,

² Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp,

³ Doçent Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp

⁴ Uzman Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp

Kronik hastalıklarda (onkolojik, renovasküler, nörolojik) görülen semptomlar hastaların hayat kalitelerini düşürmekte olup bu hastalıkların yarattığı başta akut veya kronik ağrı, yaşlıların yaşamak için hayati aktivitelerini (ADLs, Activities of Daily Living) doğrudan etkilemektedir. Düşmeler, yürüme bozuklukları, mental durum bozuklukları (depresyon, anksiyete), uyku bozuklukları gibi ana geriatrik problemlerin sonuçlarının ülkenin sağlık ekonomisine olan kayıpları, kronik hastalıkların oluşturabileceği sekellerin engellenmesi ve oluşacaksa bile minimum kayıp ile idame ettirilmesi vasıtasıyla giderilir. Ağrı, aynı zamanda insidental olarak kazalar, ilaç etkileşimleri, nörolojik hadise veya zamana bağlı yaşlılığa bağlı fizyolojik değişimlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

En yaygın sınıflandırma kanser ilişkili ve kanser ilişkisiz ağrılar olarak karşımıza çıkıyor. Yaşlılıktaki en yaygın ağrı sebepleri ise şu şekilde (Pergolizzi et al., 2008):

- Kas-İskelet Sistemi Hastalıkları, (Osteoartrit, Kronik eklem ağrıları başta)
- Post-herpetik Nevralji
- Periferik Vasküler Hastalıklar
- Ağrılı Diyabetik Nöropati
- Serebrovasküler olaylarla ilişkili ağrılar
- Onkolojik ağrılar

Ağrının yaşlılardaki atipik prezentasyonları da hekimin ağrı varlığı ve şiddetindeki algısını etkileyebilir ve tedaviyi yanlış yönlendirebilir. Ağrının varlığında ve şiddetinin ölçümünde ise hastanın ifadesi en tutarlı yöntem olarak referans alınır ve kendilerini ifade edemeyecek durumda olan yaşlılar için(kognitif, işitsel, görsel engelleri olanlar) kullanılan skalaların efektif olabileceği gösterilmiştir (Herr & Garand, 2001). Dolayısıyla ağrı varlığı, hastayı nasıl etkilediği ve yönetimi konusunda sağlık çalışanları titizlikle çalışmalı ve her zaman tetikte olmalıdır.

Geriatrik Popülasyonda Fizyolojik Değişiklikler

Ağrı yönetimi, yaşlanmayla ilişkili zamansal fizyolojik değişikliklerin ve bunların farmakokinetiklerinin net bir şekilde anlaşılmasıyla başlar. Yaşlanma, ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve klerensini etkiler (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, 2009). İleri yaş, artan vücut yağı ve total vücut su hacminde azalma karakterizedir (Pergolizzi et al., 2008). Bu zamansal etkileşimler lipofilik ilaçlar için dağılım hacmini artırır ve hidrofilik ilaçlar içinse azaltır. Bu ise yükleme ve idame dozlarının değiştirilmesini zorunlu kılar. Geriatrik hastalarda proteinlere bağlanma da değişkenlik gösterir ve ilaç yarı ömrünü etkiler, biyoyararlanımın değişmesine neden olur (Fine, 2001).

Yaşlılarda ilaç metabolizasyonu ve eliminasyonu hepatik ve renal klerensler zamanla değiştiği için etkilenir ve bu, ağrı kesici ilaçların toksik profilinin değişmesine sebep olur. Hepatik fonksiyon, ortalama 50,3 yaştan sonra yılda %1 olarak azalmaktadır ve p450 sistemi de yaşla ilişkili olarak daha az metabolik etki göstermeye başlar. İlaçları metabolize etme yeteneği genellikle yaşla birlikte azalırken, klinik sonuçlar kişiye özgü kalmaya devam eder (Pergolizzi et al., 2008). Renal fonksiyon ise yaşla birlikte 30 yaşından itibaren azalır ve her on yılda bir glomerüler filtrasyon hızında 10 ml/dak'lık bir azalma olur. Yaşla birlikte kas kütlesi kaybı olduğu için kreatinin değerinin az görülmesi böbrek fonksiyonunun yalancı negatif olarak tespit edilmesine yol açabilir. Çoğu ilaç böbrekler tarafından elimine edildiğinden ötürü bu

süreç özellikle ilaçların toksik metabolitleri de düşünüldüğünde endişe vericidir (Whelton et al., 2000) (Tablo 1).

Tablo 1. Geriatrik hastada fizyolojik değişimler ve sonuçları

Fizyolojik Değişiklikler	Normal Yaşlanma	Etkinin Sonuçları
Gastrointestinal absorpsiyon ve fonksiyon	Gecikmiş mide boşalması ve azalmış peristaltizm Gastrik sekresyon azaldı	İlaç emiliminin değiştirilmesi, GI sistemine azalan kan akışı ve artan GIS yan etkiler, özellikle opioid ilgili bağırsak peristaltizm bozuklukları
Distribüsyon	Azalan vücut su hacmi, Lipid çözünürlüğü artışı, Plazma proteinlerinin daha düşük konsantrasyonu Ve yüksek protein affiniteli ilaçların serbest fraksiyonunda artış	Lipid çözünürlüğünde ve dağılım hacminde artış, bu ilaçlarda uzun yarılanma, su çözünürlüğünde azalma ve daha çok ilaç-ilac reaksiyonu
Hepatik Metabolizma	Hepatik kanlanma azalışı ve fonksiyonlarında yavaşlama	İlk geçiş metabolizması azalışı, Oksidatif (Faz 1) fonksiyonlarda azalma, Uzun yarılanma ömrü, Konjugasyon(Faz 2) genellikle korunur, Bireysel etkilenim tahmini zor.
Renal Atılım	Azalmış kanlanma, Azalmış tübüler sekresyon,	Atılımın azalışı, Tübüler birikim ve toksisitenin artışı,
Diğer farmakodinamik	Azalmış reseptör dansitesi, Artmış reseptör afinitesi,	Terapötik etkilere sensitivite artışı

Merkezi ve periferik sinir sistemi değişiklikleri de artan yaşla ilişkilidir. Algılanan ağrı şiddeti genç ve yaşlı popülasyonlarda aynı olmasına karşın bu ağrının tedavisinde gereken opioid dozları yaşa göre azalmaktadır (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, 2009).

Nöral iletim de Aδ ve C tipi periferik miyelinli ve miyelinsiz liflerin yoğunluğunun azalması nedeniyle azalmaktadır. Fakat, nosisepsiyon sürecinin yaşa bağlı olarak değiştiğine dair kanıtlar yetersizdir. .Bu farklılıkları göz önünde bulundurarak dar terapötik indekslere sahip olsalar dahi çoğu ağrı kesici ilaç geriatrik hastalarda uygun ve kademeli doz ayarlama ile

güvenle kullanılabilir (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, 2009; Herr & Garand, 2001).

Geriatrik Popülasyonda Ağrı Değerlendirmesi

Geriatrik popülasyonda ağrı belirlenmesi hekimlikte dikkat edilmesi gereken bir konudur. Kullanılabilecek bir biyomarker yoktu, sadece varsa hastanın ifadesi vardır. Hasta kimi zaman kendini ifade edemeyecek durumda olup, ağrının şiddeti, karakteri, ne kadardır olduğu hakkında hiçbir bilgi veremez. Kompleks ve multifaktöriyel yaklaşım önem arz etmektedir ve depresyon, anksiyete benzeri bir metan sağlık problemi varlığında durum gitgide zorlaşır. Hastaların ağrı algısı normal olup yaşlılıktan ötürü önyargılı yaklaşabilirler, kimi grup da kültürel farklılıklardan ötürü ifade edemeyebilir (Lints-Martindale, Hadjistavropoulos, Lix, & Thorpe, 2012)(Tablo 2).

Hastanın anamnezi, hastalıkları ve ağrı öyküsü ile başlayan süreç derinleştirilmeli, aile üyeleri ile tartışılmalıdır. Sonrasında kapsamlı bir değerlendirme yapıp hastanın durumu gözden geçirilmelidir.

Hastanın evine, yatağına ve günlük aktivitelerde birisine bağımlı olup olmadığı iyice sorgulanmalı, yeni bir gelişme var mı doğrulanmalıdır. Duyu muayenesi iyi yapılmalı, yeni gelişen bir bozukluk var mı detaylandırılmalıdır. Yetersiz bir tedavi planı hastanın hayat kalitesinde geri dönüşümsüz sonuçlar doğurabilir ve yeni mental bozukluklara sebebiyet verebilir.

Tablo 2. Geriatrik ağrı algılanmasında anahtar kelimeler (Lints-Martindale et al., 2012)

Ağrı değerlendirmesi	Ağrı hakkında gerekirse ağrı için alternatif kelimeler kullanarak direkt sorgulama Ağrı belirtileri için gözlem (özellikle bilişsel/iletişim bozukluğu olanlarda)
Standartlaştırılmış ağrı değerlendirme araçları kullanılarak ağrının ölçülmesi	Aşağıdaki tabloya bakınız
Günlük işlevsellik yapılabiliyor mu?	Uyku, iştah, sosyal fonksiyonlar ve günlük yaşam aktiviteleri (ADLs)
Komorbiditeler ve ilaçlar	Komorbiditelerin ağrı üzerinde etkisinin gözden geçirilmesi ya da tersi
Ağrı, tedavi hedefleri ve beklentileri hakkındaki tutum ve inançlar	Optimize etmek için toplanan bilgiler aile üyelerine veya bakıcılara bildirilmelidir.
Yardım ve Kaynaklar	Maksimum destek sağlamak amacıyla aileden gelen yardımı belirlemede bütüncül bir yaklaşım sergilenmeli. Aile üyeleri, bakıcılar ve inanç toplulukları sorgulanmalı.

Asetaminofen (Parasetamol)

Parasetamol, yaşlılarda osteoartrit ve lomber ağrı için etkili bir analjeziktir ve ilk basamak tedavi olarak çoğu kılavuzda bulunmaktadır. Anti-agregan etkisinin olmaması ve anti-inflamatuvar olmaması tromboksan sentez inhibisyonu yapmaması ile avantajlı konumdadır.

Santral sinir sisteminde ise selektif inhibisyon yaptığı düşünülmektedir (Gloth, 2011; McKellar, Madhok, & Singh, 2008).

Opioidlerin aksine tavan etkisi olması sebebiyle doz artırımı effektiviteyi etkilemez. Günlük maksimum doz 4 gr olup, bu dozun üzerine çıkılmaması durumunda hepatik yetmezlik bildirilmemiştir. Günlük doz konusunda özellikle soğuk algınlığı ilaçları ve kombine ilaçlar konusunda yaşlılara eğitim verilmelidir (Gloth, 2011). Malnütrisyonlu birkaç vakada <50 hepatik yetmezlik bildirmiş olup bu durumda günlük dozu 2 gr olarak sınırlamak gereklidir (Claridge, Eksteen, Smith, Shah, & Holt, 2010).

NSAI (Non Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar)

Ağrının kendisi, nosiseptif yolak için yakıt görevi görür ve bu süreç nörojenik inflamasyon olarak adlandırılır. Hücrenin degradasyonu ile birlikte yıkılan fosfolipit bariyeri araziidonik asit metabolitlerine dönüştürülür. Prostaglandinler olarak isimlendirilen bu metabolitler ağrı transportundan, nöronal sensitizasyondan ve hiperalejiden sorumludur. Bu dönüşümü sağlayan Siklooksijenaz(COX) enzimi COX-1 ve COX-2 olarak ikiye ayrılmıştır. Aspirin ve diğer NSAI ilaçlar non-selektif olarak COX inhibisyonu yaparken diğer yünden koagülopati, gastrik inhibisyon ve nefropati olarak üç önemli yan etki profili incelenmelidir (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, 2009). COX-2 enziminin inhibisyonuna bağlı olarak bu etkiler olmadan ağrının inhibisyonu istenmeyen miyokardiyal enfarktler ve serebrovasküler olaylardan ötürü yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır.

Gastrik etkilenim yaş, tedavi süresi ve dozu arttıkça risk oluşturmaya başlar. Hasta özellikle anti-platelet tedavi kullanıyorsa risk artmaya başlar ve kullanımlar bireysel olarak düşünülmeli, bireysel risk faktörleri belirlenmeli ve ona göre gerekmedikçe reçete edilmemeli ve hastalar düzenli takip edilmelidir. Prostaglandinlerin gastrik inhibisyonu PPI (Proton Pompa İnhibitörleri) kullanılarak riskler azaltılabilir (Hawkey et al., 2007).

30 yaşından sonra azalmaya başlayan renal filtrasyon ve renal akımın düzenlenmesi için prostaglandinler elzem rol oynar. Özellikle Anjiyotensin inhibitörler ve diüretik kullanan hastalarda kullanımı riskli olup takip edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı akut böbrek yetmezliğini tetikleyebilir hastalarda Glomerüler Filtrasyon Hızını (GFR) hızlı bir şekilde düşürebilir (Whelton et al., 2000).

Kardiyovasküler etkilenim olarak NSAI kullanımı artan hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği semptomları, miyokardiyal enfarkt ve stroke ile karşımıza çıkabilir. NSAI kullanımı kan basıncını 5 mmHg artırabilir. Özellikle COX-2 inhibitörler iskemik kalp rahatsızlığı veya konjestif kalp yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Opioidler

Son yıllarda geriatric hastalarda opioid kullanımı, NSAI ilaçların gastrointestinal ve renal yan etki profilinden ötürü hızlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ), opioidlerin üçüncü basamak tedavide, yani önce asetaminofen ile başlanıp sonrasında zayıf opioidlerin kullanımıyla devam eden ağrıda ancak güçlü opioidlerin kullanılması gerektiğini bildirmiştir (Auret & Schug, 2005). Özellikle kanserle ilişkisiz ağrıda kullanılması ile güçlü bir terapötik etki yaratan opioidlerin kullanımı konusundaki eğilim azdır (Pergolizzi et al., 2008). Bu konudaki eğilimin önemli sebeplerinden birisi ise opioidlerden kaçınıldığında ya da düşük doz kullanıldığında deliryumun engellendiği konusunda yanlış algıdır. Fakat Morrison ve arkadaşlarının çalışması göstermiştir ki, ağrı yönetiminin başarısız olması geriatric popülasyonda deliryumun oluşması ile doğrudan ilgilidir (Morrison et al., 2003).

Opioidler güvenli bir şekilde kullanılabilir ve opioidlerin uygun dozlarının genellikle normal yetişkin insanlarda kullanılan dozdan daha az, hatta yarısı kadar azaltılması gerektiği bildirilmiştir. Yaş ile orantılı olarak opioid kullanımına ihtiyaç azalmakta olduğu gösterilmiş olup, opioidlerin düşük dozlardan başlanıp kademeli olarak artırılması sonucu uygun doz bulunmalıdır. Tedavideki ana hedef, opioid verilmeden belirlenmelidir (American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, 2009; Fine, 2001).

Presinaptik reseptör aktivasyonu ile etki eden opioidler, membranı hiperpolarize edip, P maddesi salınımındaki iletimin şiddetlenmesini etkilemektedir. Farklı opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşen bu mekanizma ağrı kontrolü sağlarken beraberinde farklı etkiler de getirir. Ana 3 reseptör μ , κ ve δ olarak isimlendirilmiştir ve başta μ üzerinden ilerleyen mekanizma hipotansiyon, bradikardi, miyozis, öfori, hipotermi, respiratuar depresyon, fiziksel bağımlılık, kabızlık ve üriner retansiyon yapar. Opioidlerin tavan etkisi olmaması, yani ne kadar verilirse o kadar etkili olabileceği hususu, ilk dozlarda dahi yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep verebilir ve sonraki kullanımını riske sokar. Kişiden kişiye opioid hassasiyeti değişkendir ve özellikle geriyatrik popülasyon ve opioid kullanmayanlarda titizlikle titre edilmesi gerekir. Diğer dozlarda aynı etkiyi göstermesi için dozun artırılması gerekebilir ve bu da opioid terapisi boyunca bazı yan etkilerin, özellikle miyozis ve konstipasyon gibi, kalıcı olmasına sebep verebilir (Papaleontiou et al., 2010).

Yan etki profili yaştan bağımsız %21-30 oranında saptanmış olup, genellikle konstipasyon, bulantı, baş dönmesi somnolans olarak karşımıza çıkar. 65 yaş üzeri popülasyon genellikle konstipasyon, yorgunluk ve anoreksiden yakınırken yardımcı olarak kabızlık önleyici ajanların ve antiemetiklerin kullanımı faydalıdır (Papaleontiou et al., 2010).

Daha önce yapılan bir meta-analiz verileri göstermiştir ki opioidlerin kullanımının sağladığı analjezik etki 65 yaş altı ve üzerinde yaştan bağımsızdır ve özellikle 65 yaş üzerinde uyku ve hayat kalitesini, günlük fonksiyonları artırdığı gözlenmiştir. Opioidlerin yarattığı bağımlılıklar için sağlık çalışanları dikkatli olmalı, hekimler reçetelerini takip etmeli, 65 yaş üzerinde suistimal içerikli davranışlar çok görünmese bile farklı hekimlerden reçete isteme, reçete için zorlama, ilacım kayboldu veya çalındı iddialarına karşı tetikte olmalıdır (Papaleontiou et al., 2010).

Diğer Farmakolojik Ajanlar

Bahsedilen ilaçların kullanımının gerek yan etki profili ve gerekse de bağımlılık sorunlarından ötürü limitli kullanımları multimodal yaklaşımı güçlendirmiştir. Özellikle ağrı söz konusu olduğunda mental bozukluklar- başta depresyon ve anksiyete olmak üzere- ağrının algılanmasında da artışa sebebiyet verebilir. Aksine depresyon varlığı sonradan oluşan ağrının da şiddetlenmesine sebep verebilir. Trisiklik antidepressanlar (TCA) ve serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) en sık kullanılan ilaç gruplarıdır. Amitriplilin ve dosulepinin (TCA), mortalite, inme, düşmeler, nöbet ve hiponatremi gelişmesinde en az riskli olduğu kapsamlı bir çalışmada gösterilmiştir (Coupland et al., 2011).

Diğer TCA' lar, trazodon, tıpkı farklı kategoriden venlafaksin, mirtazapin gibi en riskli kategoride bulunmuş ve en riskli dönem başlangıcının ilk 28 günü ve sonlanımdan sonraki 28 gün olarak belirlenmiştir (Coupland et al., 2011).

Nöropatik ağrı varlığında TCA 'lar pregabalin ve gabapentin kadar kullanışlı olup tercih ile değil tolerans ile ilişkilidir. İkincil grup olarak Serotonin Nöradrenalin geri alım inhibitörleri SNRI lar kullanılabilir. Lokalize ağrıda topikal kapsaisin veya lidokain kullanılabilir (Haslam & Nurmikko, 2008).

Non Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Hekim ağrı yönetiminde bahsedilen ilaçları kullanırken bir yandan da non farmakolojik seçeneklerin farkında olup tedaviyi bir kompozit halinde sunabilmelidir. Geniş kapsamlı bir liste olmasa da yaygın kullanılan ve hepsi de geriatrik popülasyonda güvenilir olan seçenekler şunlardır: Fizyoterapi, osteopatik manipülasyon, masaj, TENS, akupunktur, biofeedback, kognitif davranışsal terapi a da psikoterapidir. Bu modalitelerin başarısı hastanın kendi becerisi ve ağrı bölgesi ile doğrudan ilişkilidir.

Sonuç

Yaşlılarda ağrı yaşlanmanın normal bir parçası olarak algılanmamalı ve sürecin patolojik olduğu düşünülmelidir. Bu popülasyonda ağrı, hastanın özgürlüğünü kısıtlar hatta bitirebilir. Polifarmasi, değişken fizyoloji ve kognitif bozuklukların olması iletişimsizliğin bir parçasın olarak kabul edilmeli ve ağrının algılanıp yönetilmesinde hekim multidisipliner bir titizlikle davranmalıdır.

KAYNAKÇA

- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older, P. (2009). Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 57(8), 1331-1346. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x
- Auret, K., & Schug, S. A. (2005). Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging*, 22(8), 641-654. doi:10.2165/00002512-200522080-00002
- Claridge, L. C., Eksteen, B., Smith, A., Shah, T., & Holt, A. P. (2010). Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. *BMJ*, 341, c6764. doi:10.1136/bmj.c6764
- Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*, 343, d4551. doi:10.1136/bmj.d4551
- Fine, P. G. (2001). Opioid analgesic drugs in older people. *Clin Geriatr Med*, 17(3), 479-487, vi. doi:10.1016/s0749-0690(05)70081-1
- Gibson, S. J., & Lussier, D. (2012). Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med*, 13 Suppl 2, S23-26. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x
- Gloth, F. M., 3rd. (2011). Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids. *J Pain*, 12(3 Suppl 1), S14-20. doi:10.1016/j.jpain.2010.11.006
- Haslam, C., & Nurmikko, T. (2008). Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clin Interv Aging*, 3(1), 111-120. doi:10.2147/cia.s1681
- Hawkey, C. J., Jones, R. H., Yeomans, N. D., Scheiman, J. M., Talley, N. J., Goldstein, J. L., . . . Naesdal, J. (2007). Efficacy of esomeprazole for resolution of symptoms of heartburn and acid regurgitation in continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 25(7), 813-821. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03210.x
- Herr, K. A., & Garand, L. (2001). Assessment and measurement of pain in older adults. *Clin Geriatr Med*, 17(3), 457-478, vi. doi:10.1016/s0749-0690(05)70080-x
- IASP. (2019). The International Association for the Study of Pain. IASP terminology. Retrieved from <http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>
- İçli, G. (2008). Yaşlılar ve yetişkin çocuklar. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 1(1), 29-38.
- Lints-Martindale, A. C., Hadjistavropoulos, T., Lix, L. M., & Thorpe, L. (2012). A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*, 28(3), 226-237. doi:10.1097/AJP.0b013e3182290d90
- McKellar, G., Madhok, R., & Singh, G. (2008). Update on the use of analgesics versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disorders: risks and benefits. *Curr Opin Rheumatol*, 20(3), 239-245. doi:10.1097/BOR.0b013e3282fb03ec
- Morrison, R. S., Magaziner, J., Gilbert, M., Koval, K. J., McLaughlin, M. A., Orosz, G., . . . Siu, A. L. (2003). Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(1), 76-81. doi:10.1093/gerona/58.1.m76

Papaleontiou, M., Henderson, C. R., Jr., Turner, B. J., Moore, A. A., Olkhovskaya, Y., Amanfo, L., & Reid, M. C. (2010). Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 58(7), 1353-1369. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x

Pergolizzi, J., Boger, R. H., Budd, K., Dahan, A., Erdine, S., Hans, G., . . . Sacerdote, P. (2008). Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*, 8(4), 287-313. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x

TÜİK. (2020). Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle yaşlılar. Retrieved from <https://www.tuik.gov.tr/>

Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C., Drower, E. J., Isakson, P. C., Verburg, K. M., & Geis, G. S. (2000). Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*, 160(10), 1465-1470. doi:10.1001/archinte.160.10.1465

Endokannabinoid Sistem ve Epigenetik

Almina Yağmur MEŞİN

Giriş

Endokannabinoid sistem ilk olarak, endokannabinoidlerin sinaptik aktiviteyi inhibe eden retrograd nörotransmitterler veya haberciler olarak görev yaptığı beyinde büyük bir nöromodülatör sistem olarak ortaya çıkmıştır. EKS, 1990'ların başında tanımlanan karmaşık bir hücre sinyalizasyon sinyal sistemidir. EKS biyolojik dokularda yaygın olarak bulunur. Endokannabinoidler biyolojik dokularda dağıtılır. Kardiyovasküler sistem, iştah kontrolü, ağrı kontrolü, motor fonksiyonlar, termogenez, uyuma/uyanma döngüsü, duygusal ruh halini düzenleme, stres yanıtı, inflamatuvar yanıt, lipid ve glikoz metabolizması, başarılı gametogenez ve üreme gibi birçok fizyolojik faaliyetlerde yer almaktadır (Behl ve ark., 2001).

Daha yakın zamanlarda, EKS'in çeşitli periferik organlarda, özellikle enerji metabolizmasını kontrol edenlerde önemli bir rol oynayan hücreler arası bir sinyal verme sistemi olduğu da gösterilmiştir. Endokannabinoidler çok sayıda davranışı etkilese de genel olarak endokannabinoidlerin beyindeki çeşitli bölgelerdeki ve vücudun her yerindeki net etkisi anaboliktir, artan enerji alımını kolaylaştırır, enerji tüketimini azaltır ve vücut yağı birikimini artırır (Behl ve ark., 2001).

Endokannabinoid sistem, nöronal hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü veya ağ entegrasyonu gibi nörojenik süreçlerin düzensizliği, nörogelişimle ilgili süreçlerdeki bir işlev bozukluğuyla tamamen veya kısmen ilişkili bozuklukların başlamasına neden olabilir. Endokannabinoid sisteminin ontogenetik gelişimin en erken aşamalarından geç ergenliğe kadar bu tür süreçleri düzenlemede çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, EKS sinyalleşmesinin endojen uyarılar tarafından nasıl bozulabileceğine dair hala çok az araştırma vardır (Bouaboula ve ark., 1998).

Endokannabinoid sistem aktivitesinin bozulması, davranışsal, nörolojik ve metabolik bozukluklardan kısırlık ve kansere kadar çeşitli patolojik koşullarla ilişkilendirilmiştir. Bu sistemin sağlık durumunun korunması ve hastalıkların tedavisi için farmakolojik modülasyonunun önemini oldukça fazladır. Endokannabinoid sistem çevresel epigenetik ipuçlarına geniş ölçüde duyarlıdır. Bu bağlamda, epigenetik, nükleotid DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunu değiştiren genel biyolojik süreçler olarak tanımlanabilir (Cardenas ve ark., 1998).

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmamasına karşılık, DNA'da kodlu genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişiklikleri inceleyen bilim alanını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir başka deyişle epigenetik, DNA sekanslarında değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki değişikliklerin incelenmesini ifade eder (Merdol, 2018).

Epigenetik çalışmalarla yaşam biçimi, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite türü ve derecesi gibi çevresel etmenlerin genlerin aktivitesini düşürmesi veya yükseltmesi ile ortaya çıkan rahatsızlıklar incelenmektedir. Epigenetik değişimler geri dönüşümlüdür ve DNA metilasyonunun anahtar süreçlerini, kromotin modifikasyonlarını, nükleozom konumlandırmalarını ve kodlamayan RNA profillerindeki değişiklikleri içerir.

Epigenetik süreçlerdeki bozulmalar, değişmiş gen işlevine ve hücrel neoplastik transformasyona yol açabilir (Merdol, 2018).

DNA ve histon protein kuyruklarının kimyasal modifikasyonu veya düzenleyici kodlamayan RNA'nın (ncRNA) spesifik üretimi yoluyla gerçekleşir. Epigenetik imza ilk olarak gelişim ve hücre farklılaşması sırasında embriyoda tanımlanır ve yaşam boyunca yaşam tarzı ve çevrenin sağlık veya hastalık durumu üzerindeki etkisi ile doğrudan bir sonucu olarak yeniden şekillenir. Bu nedenle, beslenme durumu, diyet, alkol bağımlılığı, fiziksel aktivite, stres ve kirlenimlere, pestisitlere veya endokrin bozuculara maruz kalma, diğer yönlerin yanı sıra, gen ekspresyonunu epigenetik olarak etkileyebilir (Berger ve ark., 2001).

Epigenetik işaretler, eksozomlar, hücre dışı veziküller veya mikroveziküller içindeki dokular arasında iletilir, bu da belirli hücre tiplerinin ürünlerinin farklı hedef dokularda gen ekspresyonunu etkileyebileceği yeni iletişim yollarının varlığını gösterir (Di Marzo ve ark., 1998).

Endokannabinoid Sistem

Endokannabinoid sistem, kannabinoid reseptörlerini bunların anandamid (AEA) ve 2-araşidonoilgliserol (2-AG) gibi endojen ligandlarını ve bunların sentezlerinden ve metabolizmalarından sorumlu enzimleri içerir. Kannabinoid 1 reseptörü (KB1) ve kannabinoid 2 reseptörü (KB2), G proteinine bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) süper ailesinin üyeleridir ve insan vücudunda farklı dağılım gösterirler (Sugiura ve ark., 2002).

Kannabinoid 1 reseptörleri esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunur, ancak yağ dokusu, karaciğer, pankreas, deri ve iskelet kası gibi periferik dokularda da bulunabilir. Öte yandan, KB2 reseptörleri esas olarak makrofajlar, lenfositler ve doğal öldürücü hücreler gibi bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunur, ancak aynı zamanda nöronlarda ve diğer çevresel dokularda da bulunur (Di Marzo ve ark., 1998).

1964 yılında Gaoni ve Mechoulam, bir alkoloid olan delta-9 tetrahidrokannabinolü (D9-THC) kenevir bitkisinin biyolojik olarak aktif olan ana bileşeni olarak tanımlayarak biyolojik hedeflerini ve ilgili mekanizmaları belirlemeye yönelik bir dizi çalışma yaptılar. Bunun sonucunda 1990'larda ligandlar, reseptörler, biyosentetik ve hidrolize enzimlerden oluşan endojen bir EKS'nin tanımlanması ve olası membran taşıyıcıları, bu endojen sinyalizasyon sistemini farklı olarak modüle etmek için yüksek afinite moleküllerin intasarı ve sentezine yol açmıştır (Di Marzo ve ark., 1998).

Endokannabinoid sistem, toksine duyarlı G proteinine, küçük endojen lipid ligandlarına bunların biyosentezlerine ve metabolik enzimlerine bağlanmış yedi transmembran alanı içeren iki ana reseptörü içeren bir dizi sıkı düzenlenmiş bileşeni temsil eder. Bu elemanlar, sinaptik öncesi ve sonrası nöronlarda farklı hücre altı dağılımlarına sahiptir ve nöronal farklılaşma, proliferasyon ve göç gibi nörotransmitter regülasyonu gibi nöronal gelişim sırasında çeşitli biyolojik süreçleri modüle etmek için birbirleriyle etkileşime girer (Bouaboula ve ark., 1998).

Endokannabinoid sistem, iştah mekanizmasının, endokrin sistemin, metabolizmanın ve enerji dengesinin düzenlenmesi gibi birçok aktivitede önemli rol oynayan fizyolojik bir sistemdir. Bu sistemde, kannabinoidler, kannabinoid reseptörler ve endokannabinoidler bulunmaktadır (Hildebrandt ve ark., 2003).

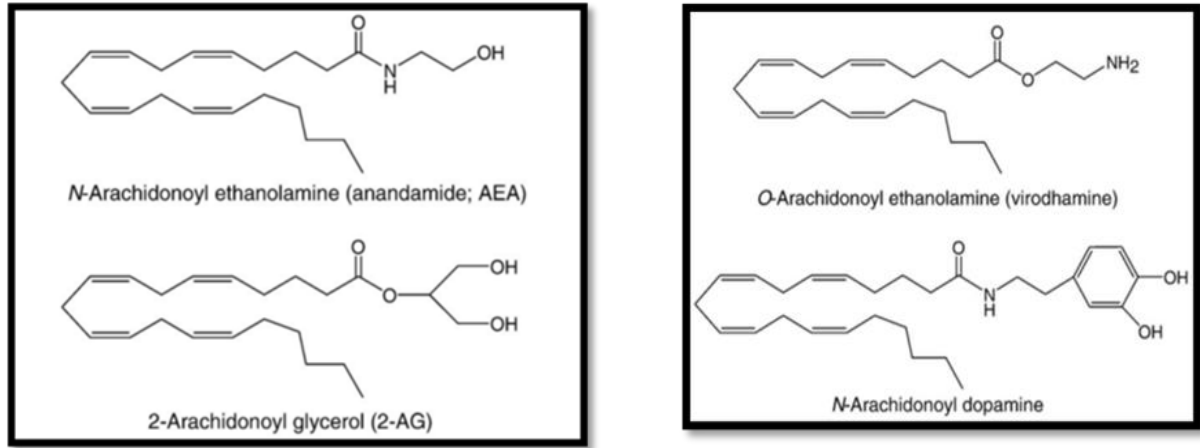
Kannabinoidler, kannabinoid reseptörlerin, kannabinoid reseptörler ise endokannabinoidlerin keşfedilmesine neden olmuştur. Tüm bu keşifler de endokannabinoid sistemin anlaşılmasını sağlamıştır. Endokannabinoidler, gıda alımının düzenlenmesi, vücut yağ birikimi, kemik oluşumu, ateroskleroz gelişimi, kanser ve gastrointestinal ve karaciğer bozuklukları gibi birçok

farklı fizyolojik fonksiyonda rol oynamıştır. Bugüne kadar en çok çalışılan alan, endokannabinoidlerin beyindeki iştah kontrolü üzerindeki etkileridir. Haberci olarak görev yapan endokannabinoidlerin miktarındaki artışa bağlı olarak endokannabinoid sistem aşırı bir şekilde uyarılmaktadır (Dupont ve ark., 2009).

Endokannabinoid düzeyindeki artışın nedenlerinden biri araşidonik asit miktarının artmasıdır. Araşidonik asit miktarının artmasına neden olan en temel etken ise diyetle n-6 yağ asitlerinin fazla alınmasıdır. Kanabinoid reseptörleri için en çok çalışılan endojen ligandlar 2-araşidonil gliserol (2-AG) ve N-araşidonil etanolamin (AEA)'dir. AEA ve 2-AG'nin bir ortak özelliği, her ikisinin de diğer düzenleyici lipitler için bir öncü olarak hizmet eden önemli bir çoklu doymamış n-6 yağ asidi olan araşidonik asitten türetilmesidir. Sonuç olarak, hücrel fosfolipidlerin yağ asidi bileşimini değiştiren faktörler, endokannabinoid sentezini potansiyel olarak etkiler (Sugiura ve ark., 2002).

Bu faktörlerin en belirgin olanı diyet yağ asitleridir. N-araşidonil dopamin, 2-araşidonil gliserol eter (noladin eter) ve O-araşidonil etanolamin (OEA, virodamin) dahil olmak üzere toplam beş tane endokannabinoidler tespit edilmiştir. Son maddeler arasında antiinflamatuvar, antikonvülsan ve antiproliferatif N-palmitoiletanolamin (PEA), immünomodülatör N-stearoiletanolamin, glioma hücrelerinin apoptozunu ve özellikle iştah bastırıcı O-araşidonil etanolamin'dir. Ancak işlevleri daha az bilinmektedir (Şekil 1) (Matias ve ark., 2007).

Şekil 1. Endokannabinoid Yapılar (Carr ve ark., 2008).

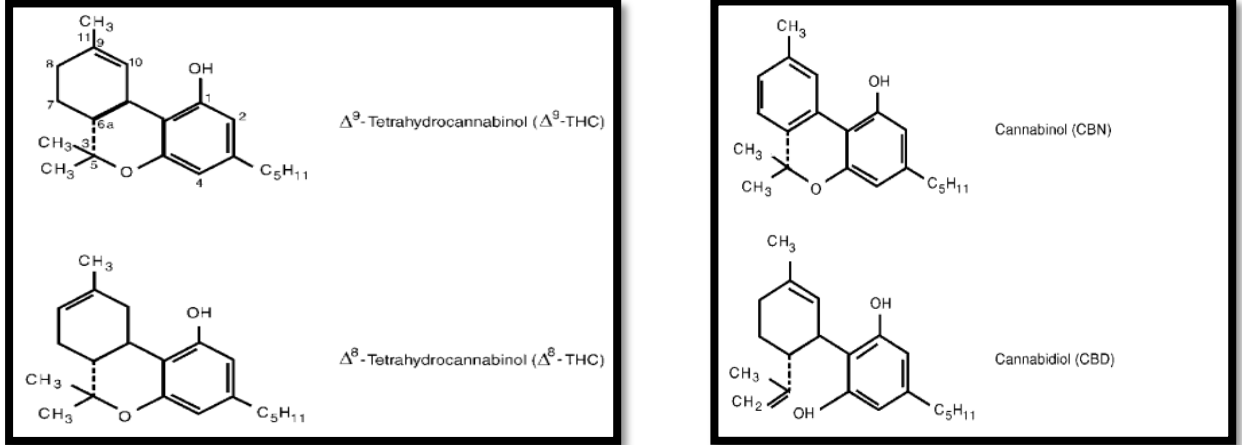


Endokannabinoid Sistem Bileşenleri

Kanabinoidler

Birkaç yüzyıl önce, kenevir olarak bilinen Kanabis Sativa bitkisinin iştahı artırabildiği gözlemlenmiştir. 1960'larda, Cannabis sativa'dan türetilen en önemli bileşen olan D9-tetrahidrokanabinolün (D9-THC) or ekstenik özelliklerini daha ayrıntılı olarak değerlendirmek için birçok çalışma başlatıldı. Bu bitkinin kanabinoid reseptörlerini aktive ettiği ve güçlü bir uyarıcı olduğu saptanmıştır (Alptekin ve Keser, 2016). Bu bitki, kanabinoid reseptörlerini uyarıcı Δ9-tetrahidrokanabinol (Δ9-THC), Δ8- tetrahidrokanabinol (Δ8-THC), kanabidiol (KBD) ve kanabinol (KBN) olarak adlandırılan aktif bileşenler içermektedir (Şekil 2). (Alptekin ve Keser, 2016).

Şekil 2: Temel Fito-kanabinoidlerin Kimyasal Yapısı (Ashton, 2001).



Endokannabinoid sistem, kannabinoid reseptörleri, KB1/KB2 ve bunların anandamid ve 2-araşidonoil gliserol gibi doğal endojen ligandlarını içeren fizyolojik bir sistemdir. Uzun yıllardır bileşen D9-tetrahidrokannabinolün açlık ve iştahı uyardığı bilinmektedir ve bu etkiler, etki mekanizmasına yönelik araştırmalara yol açmıştır (Di Marzo ve ark., 1998). Hem merkezi hem de çevresel olarak hareket eden endokannabinoid sistem, iştah ve enerji dengesini olumlu bir şekilde düzenler. Hem beyinde hem de periferde KB1 reseptörünü spesifik olarak bloke ederek endokannabinoid sistemin modülasyonu, visceral obezitenin tedavisi için yeni bir hedef sağlayabilir (Behl ve ark., 2020).

Karaciğerde metabolize edilen kanabinoidlerin, emilmelerini takiben pankreas, adipoz doku, kas dokusu, gastrointestinal sistem gibi diğer dokulara dağıldığı ve THC'nın kısa sürede beyine gittiği, ilerleyen saatlerde ise özellikle yağda çözünür olduğu için adipoz dokuda birikerek 4. ve 5. günde pik düzeye ulaştığı ve böylelikle kandaki düzeyinin düştüğü belirlenmiştir (Behl ve ark., 2020).

Kanabinoidler etkilerini, bulundukları dokularda spesifik reseptörlere bağlanarak göstermektedirler. THC, kanabinoid tip 1 reseptörünü (KB1) aktive ederek, lipogenezi uyarmakta, kan trigliserit düzeyini yükseltmekte, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olan anjiyotensin-1 reseptör ekspresyonunu ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca, insülin direncine neden olarak hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, diyabet gelişimi üzerinde istenmeyen etkilere yol açabilmektedir (Escartín-Pérez ve ark., 2009).

Bunun aksine KBD, kanabinoid tip 2 reseptörünü (KB2) aktive ederek inflamasyon ve oksidatif stresi azaltmakta ve böylelikle diyabet gelişme riskini azaltabilmektedir. Başka bir ifadeyle, THC, KB1 reseptörü ile agonist, KBD ise KB2 reseptörü ile agonist, KB1 reseptörü ile antagonistir. (Di Marzo ve ark., 1998).

Kanabinoid Reseptörler

Devane ve arkadaşları, ratların beyine kannabinoid CP-55,940 enjekte ettikten sonra ilk kannabinoid tip 1'i reseptörünü (KB1) tanımladılar. KB1 1988 yılında klonlandı ve daha sonra beyin ve merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde değil, aynı zamanda bazı periferik dokularda yoğunlaşmış olduğu tespit edildi (Matias ve ark., 2007).

1992 yılında ikinci bir kanabinoid reseptörü olan kanabinoid tip 2 reseptörü (KB2), keşfedilmiş ve bağışıklık hücrelerinde bol miktarda bulunduğu eksprese edilmiştir. Hem KB1 hem de KB2, G proteinine bağlı reseptörler sınıfına ait metabotropik reseptörleri temsil eder.

KB1, beyinde ağırlıklı olarak özellikle hipokampus (hafıza ile ilişkili), bazal ganglion, beyincik (motor koordinasyon) ve prefrontal korteks (bilişsel ve duygusal süreçler) gibi alanlarda bol miktarda bulunmaktadır (Meccariello ve ark., 2020).

Kanabinoid tip 2 reseptörü ise esas olarak progenitor hücrelerde hücre proliferasyonu ve hayatta kalmasında rol oynayan çeşitli protein kinaz kademelerini düzenlediği bilinmektedir. Yüksek KB2 reseptör yoğunluğuna sahip dokular arasında dalak, timus, bademcikler, kemik iliği, mast hücreleri, periferik kan lökositleri ve monosit kaynaklı makrofajlar bulunur (Jansma ve ark., 2020).

Bu reseptör için önemli bir rol, bağışıklık hücresi farklılaşması ve kemiğin yeniden şekillenmesi gibi süreçlerde anahtar rol oynayan nöronal olmayan hücrelerin düzenlenmesidir. Ek olarak KB2 bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve organizmanın bulaşıcı, alerjik ve onkolojik hastalıklara karşı direncini etkiler. Ayrıca KB2, KB1'den daha düşük yoğunlukta olmasına rağmen, postsinaptik bir lokalizasyonla beyinde de bulunabilir. Bu reseptörlerin işlevsiz aktivasyonu ayrıca çeşitli bağışıklık, kardiyovasküler ve kemik bozukluklarına da yol açabilir. Özellikle, KB2'nin bağışıklık bozukluklarında örneğin miyeloid lösemi tanısında aşırı artması nöroinflamasyon sırasında sinir ve bağışıklık sistemleri arasındaki hücresel iletişimdeki önemli rolünü ortaya koymaktadır (Matias ve ark., 2007).

KB1 ve KB2 genel olarak yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası, üreme organları, kalp, akciğerler ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere diğer çevresel dokularda da bulunur. Sinir sisteminde KB1 ve KB2 reseptörleri, doğal veya sentetik ligandlar tarafından indüklendiğinde, aşağıdaki hücresel olayları ortaya çıkaran G proteininin inhibe edici alt tiplerine bağlanır:

- Adenilil siklazı, modüle eder,
- Sinyalle düzenlenen kinazları etkinleştirir,
- Voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları ve çeşitli K^{+} kanallarını modüle eder.

Buna karşılık, düzenleyici mekanizmalar, düzenleyici moleküllerin ve presinaptik terminalde ifade edilen ikinci haberci ile aktive edilen protein kinazların ve fosfatazların varlığını içerir (Gomes ve ark., 2020).

Bu kanabinoidler, fonksiyonel füzyon mekanizmasını oluşturmak için sinaptik veziküllerin nöronlarda presinaptik membran ile kenetlenmesine aracılık eden serbest çözünür N-etilmaleimide duyarlı faktör bağlanma protein reseptörlerinin mevcudiyetini düzenleyebilir. Bu protein kinazlar ve fosfatazlar ayrıca, ikinci haberci moleküllerin aktivatörleri olarak hareket ederek ve sinaptik etkililikte kısa ve uzun vadeli değişikliklere aracılık ederek nörotransmitter salınımı büyük ölçüde etkileyebilir. Bu ikinci habercilerin presinaptik terminallerdeki varlığı, azalmış nörotransmitter salınımı ile ilişkilidir (Hildebrandt ve ark., 2003).

Kannabinoid reseptörler, ilaç firmaları tarafından çeşitli rahatsızlıkların tedavisi için kullanılmıştır. Örneğin, KB1 agonistleri antitümör ve kardiyoprotektif özellikler göstermiştir. KB1 antagonistleri, alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda şizofreni de bilişsel hafıza bozukluklarında, hipergliseminin azaltılmasında, dislipidemi ve diyabet gibi hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır (Hansen ve ark., 2009).

Kanabinoid tip reseptörünün bloke edilmesi ile iştahın azaldığı, periferik dokularda (adipositlerde) insülin direncinin azaldığı, glukoz toleransının arttığı, serbest yağ asitlerinin β oksidasyonunu uyararak, hiperglisemi ve hiperinsülinemiye azaltan adiponektin üretiminin arttığı belirtilmektedir. Bu durum, KB1 blokörü bir ilacın (rimonabant), tip 2 diyabetli bireylerde HbA1C ve açlık kan glukoz düzeyini düşürmesiyle desteklenmektedir. KB2 agonistleri ise

iltihaplanma durumlarını engellemek için anti-enflamatuar ve immün baskılayıcı tedavilerde kullanılmıştır (Gomes ve ark., 2020).

En önemlisi, KB2 aktivasyonu psikoaktif etkiler ortaya çıkarmadığından dolayı bu reseptörler nörotoksisite ortaya çıkarmadan merkezi sinir sistemini modüle etmek için potansiyel terapötik hedefleri temsil edebilir.

Bu iki iyi bilinen kanabinoide ek olarak, kannabinoid agonistleri ayrıca G protein reseptörü 55'e (GPR55), peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörlere (PPAR'lar) ve TPRV1'e bağlanabilir. Bazen "KB3" olarak adlandırılan GPR55'in aktivasyonu, hücre içi Ca^{+2} artışı, küçük GTPaz proteinleri RhoA, Rac ve Cdc4'ün aktivasyonu ve nihayetinde hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz fosforilasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Boerner ve ark., 2012).

Kanabinoidler ayrıca, alfa, gama ve delta alt tipleri ile temsil edilen nükleer reseptörlerin bir süper ailesini oluşturan transkripsiyon faktörleri olan PPAR'lara da bağlanabilir. PPAR'lar, bir ko-aktivatör kompleksi ile ilişkili olduklarında heterodimerler olarak birleşirler. PPAR'lar, çeşitli hedef genlerin promoter bölgesinde mevcut olan peroksizom proliferatör yanıt elemanları olarak adlandırılan DNA sekanslarına bağlanır ve sonuçta transkripsiyonun aktivasyonuna veya inhibisyonuna yol açar. Bu reseptörlerin aktivasyonu, lipid metabolizması, enerji dengesi, iştah, nöroproteksiyon, epilepsi, sirkadiyen ritimler, iltihaplanma, bağımlılık ve bilişsel işlevler gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçleri etkilemektedir (Bouaboula ve ark., 1998).

Endokanabinoidler: Fonksiyon, Sentez ve Bozunma

Endokanabinoidler, beyinde ve periferik organda bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin amidleri, esterleri ve eterleri dahil olmak üzere endojen lipid türevi araçlardır ayrıca kanabinoid reseptör agonistleri gibi beyin ve diğer dokularda birçok mekanizmaya dâhil olurlar (Dupont ve ark., 2009).

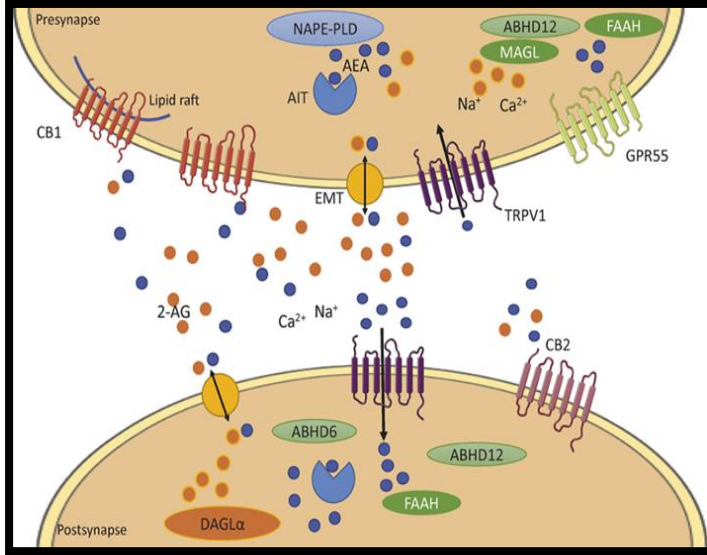
Endokanabinoidler, yüksek hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonlarına yanıt olarak spesifik enzimlerin aktivasyonu yoluyla sitoplazmik membranda bulunan lipid öncüllerinden biyosentezlenir. Endokannabinoid sistem'in biyosentezi özellikle postsinaptik seviyede gerçekleşir. AEA ve 2-AG, linoleik asit metabolizmasının ara ürünü olan ve diğer düzenleyici lipidlerin öncüsü olarak görev yapan araşidonik asitten oluşmuştur (Lu ve ark., 2020).

AEA, beynin birçok bölgesinde üretilmektedir. Ek olarak substrat düzeyinin düşük ve yarı ömürlerinin kısa olmasına bağlı olarak daha az miktarda karaciğerde, böbrekte, dalakta, testiste, uterusu, kemikte, deride ve ince bağırsakta bulunmaktadır. AEA, ana öncüsü olan N-asil fosfatidiletanolamin (NAPE) fosfolipaz D (NAPE-PLD), tarafından dönüştürülür ve nöronal depolarizasyondan türetilen yüksek postsinaptik Ca^{+2} 'ye bağlıdır (Hansen ve ark., 2009).

Buna karşılık, 2-AG, diaçilgliserol (DAG) lipazlar (DAGL) ile 2-araşidonat içeren fosfoinositidlerden sentezlenir. Küçük endojen lipid ligandlarının biyosentezi, özellikle postsinaptik seviyede gerçekleşir. Perisinaptik anulusu DAGL tip α 'nın zenginleştirilmesi, postsinaptik metabotropik reseptör aktivasyonunun hücre içi Ca^{+2} artışına ve fosfolipaz C β -bağımlı 2-AG sentezine bağlanmasına izin verir (Gomes ve ark., 2020).

Postsinaptik olarak üretilen EKS'ler, retrograd sinyalleme olarak adlandırılan bir süreç olan kannabinoid reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla presinaptik nörotransmitter salımını inhibe etmek için sinaptik yarı boyunca geriye doğru hareket edebilir. 2-AG daha sonra, geriye dönük sinyalizasyonun bir sonucu olarak 6/12 (ABHD6/12, MAGL ABHD6/12 olarak da bilinir) içeren α/β hidrolaz alanından bir katkı ile presinaptik monoaçilgliserol lipaz (MAGL)

tarafından esas olarak inaktive edilir. Alternatif olarak, NAPE-PLD ayrıca postsinaptik yağ asidi amid hidrolaz (FAAH) ile inaktive edilen postsinaptik katyon kanalı vanilloid alt aile üyesi 1 de (TRPV1) hareket edebilen AEA presinaptik olarak da üretebilir (Şekil3) (Gomes ve ark., 2020).



Şekil 3: Olgun sinapslarda endokannabinoid sistem düzenlemesi. AEA (mavi daireler) ve 2-AG (turuncu daireler) gibi endokannabinoidler, sinaptik sonrası üretilir ve daha sonra sinaptik nörotransmisyonu engellemek için presinaptik CB₁R aktive ederek sinaps boyunca retrograd bir şekilde difüzyon yoluyla taşınır. Sonuçta, endokannabinoidler presinaptik MAGL ve FAAH tarafından etkisiz hale getirilir. Bununla birlikte, AEA ayrıca NAPEPLD tarafından presinaptik olarak da üretilir, bu daha sonra TRPV1'i etkinleştirir ve postsinaptik FAAH tarafından etkisiz hale getirilir. Kısaltmalar: 2-AG: 2-araşidonoil gliserol; AEA: Araşidonoil

etanolamin; AIT: AEA hücre içi taşıyıcı; ABDH6 ve ABDH12: 6 içeren alfa/beta-hidrolaz alanı ve 12 içeren alfa/beta hidrolaz alanı; CB1 ve CB2: sırasıyla kanabinoid reseptörleri 1 ve 2; GPR55: G proteinine bağlı reseptör 55; FAAH: yağlı asidi amid hidrolaz; MAGL: Monoasilgliserol lipaz; NAPE-PLD: N-asil fosfatidiletanolamin fosfolipaz D; TRPV1: Geçici reseptör potansiyeli vanilloid alt aile üyesi 1 (Gomes ve ark., 2020).

Dikkat çekici bir şekilde, olgun sinapsta transmembran veya hücre içi taşıma mekanizmaları [örn. endokannabinoid membran taşıyıcı (EMT), anandamid hücre içi taşıyıcı (AIT)], endokannabinoidlerin hücre içi degradasyon için taşınarak kullanılabilirliğini kontrol eder. Endokannabinoidler, palmitoiletanolamidi tercih eden asit amidaz lipoksijenazlar, siklooksijenaz-2, sitokrom P450 ve/veya bir amidaz fonksiyonlu diğer enzimler yoluyla oksidatif katabolizmaya uğrayabilir. Nörotransmitterler, endokannabinoidlerin salgılanmasını reseptöre bağlı bir şekilde uyarırlar (Carr ve ark., 2008).

Endokannabinoidlerin salımı, diğer endokannabinoidlerin ve endojen yağ asidi türevlerinin birlikte salınmasına dayanan bir "çevre etkisi" yoluyla artırılabilir. Ben-Shabat ve arkadaşları tarafından daha önce açıklanan bu çevre etkisi, endokannabinoidlerin salınımlarını ve etkilerini modüle etmek için sinerjik olarak hareket ettikleri bir mekanizmadır. (Meccariello ve ark., 2020)

Ek olarak, AEA bu endokannabinoidde bağlanması için allosterik bölgelere sahip olan muskarinik ve glutamat reseptörleri tarafından tetiklenenler gibi diğer sinyal yollarının bir modülatörü olarak da hareket edebilir, ayrıca endokannabinoidlerin özellikle uzun vadede (AEA ve 2-AG) veya kısa süreli plastisitede (2-AG) birkaç nörotransmitterin sinyalini modüle edebileceğini gösterir (Tablo 1) (Jansma ve ark., 2020).

Endokannabinoidler hücreler arası haberciler olarak görev yaptıklarından, etki büyüklükleri;

(a) sentez hızlarına ve hücre dışı boşluğa salınmalarına,

- (b) zar fosfolipidinde araşidonik asit öncüsünün mevcudiyetine,
- (c) kannabinoid reseptörleri için bağlanma afinitesine,
- (d) hücre dışı boşluktan zar nakli yoluyla uzaklaştırılma hızına
- (e) hücre içi bozulma hızına bağlıdır. (Alptekin ve Keser, 2016)

Tablo 1: Endokannabinoid Sistemin En İyi Karakterize Edilmiş Elemanları (Maccarrone ve ark., 2010).

ÜYE	AÇIKLAMA	GÖREVİ
AEA	Yağ asidi amidlerinin prototip üyesi	Merkezi sinir sisteminde ve çevresinde kanabinoid ve kanabinoid olmayan reseptörlere etki eden biyoaktif lipid
2-AG	Monoaçilgliserollerin prototip üyesi	Merkezi sinir sisteminde ve çevresinde kanabinoid ve kanabinoid olmayan reseptörlere etki eden biyoaktif lipid
EMT	Endokannabinoid membran taşıyıcı	Şimdiye kadar AEA ve/veya 2-AG'nin taşınmasından sorumlu yapı
NAPE-PLD	Biyosentetik enzim	AEA'nın biyosentezinden kısmen sorumlu
DAGL	Biyosentetik enzim	2-AG'nin biyosentezinden esas olarak sorumlu
FAAH	Hidrolik enzim	AEA'nın bozulmasından temelde sorumludur
MAGL	Hidrolik enzim	2-AG'nin bozulmasından temelde sorumludur
KB1/KB2	Kannabinoid reseptör	AEA ve 2-AG'nin başlıca hedefleri
KB3	Kannabinoid reseptör	Endokannabinoidlerin yeni hedefi
TRPV1	Vanilloid reseptörü	AEA ve benzerlerinin hedefi
PPARα PPARγ	Peroxisom proliferatör ile aktive olan reseptör	AEA, 2-AG ve benzerlerinin hedefleri

Endokannabinoid Sistem Tarafından Nörotransmisyonun Düzenlenmesi

Kannabinoid bileşiklerinin psikotropik etkileri beyindeki KB1'den kaynaklansa da endokannabinoidler tarafından düzenlenen çeşitli fizyolojik fonksiyonlar, dokuya ve spesifik metabolik fonksiyona bağlı olarak KB1 veya KB2'yi içerir (Meccariello ve ark., 2020). Endokannabinoid'ler geriye dönük sinyalizasyonun hem uyarıcı hem de inhibe edici sinapslarda kısa ve uzun vadeli plastisiteye aracılık eden ana mekanizmadır. Aslında, postsinaptik olarak salınan endokannabinoidlerin presinaptik terminaller üzerindeki KB1'e bağlanması, inhibisyonun veya eksitasyonun depolarizasyonla indüklenen supresyonu (sırasıyla DSI/DSE) olarak tanımlanan bir fenomende γ -aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder (Dupont ve ark., 2009). Kısa süreli plastisitenin düzenlenmesi, hipokampus, serebellum, neokorteks, substantia nigra ve dentat girusta yer alan DSİ tarafından gerçekleştirilebilir ayrıca hipokampus, beyincik ve hipotalamusta DSE tarafından da gerçekleşebilir (Pagano ve ark., 2007).

Presinaptik Ca^{+2} akışının kannabinoid baskılanması, çoğunlukla presinaptik 4-aminopiridine duyarlı (voltage bağlı) K^{+} kanallarının ve G proteinine bağlı, içe doğru rektifiye edici K^{+} kanallarının aktivasyonunun dolaylı sonucudur. Ca^{+2} akışı, Ca^{+2} bağımlı süreçlerin aktivasyonu (örn. kas kasılması) ve nörotransmitter salınımı arasında doğru dengeyi garanti eder (Escartín-Pérez ve ark., 2009).

Kanabinoidler, çoğunlukla nöronal ve nöroendokrin hücrelerde bulunan voltaja bağımlı Ca^{+2} kanallarının Ca_v2 alt ailesinin aktivitesini modüle ederek olumsuz yanıtta önemli bir rol oynar. KB1'in aktivasyonu, DSI'ya katkıda bulunan, internöronların akson terminallerine Ca^{+2} akışının azalmasını teşvik eder. Ek olarak, K^+ kanal aktivasyonu, K^+ iletkenliğindeki artış ve dolayısıyla hiperpolarizasyon nedeniyle Ca^{+2} girişini de azaltır. Buna karşılık, K^+ kanalının bloke edilmesi DSI büyüklüğünde bir azalmaya neden olur. Bununla birlikte, bu tür bir düzenleme çok karmaşıktır ve farklı sinaptik sinyalleşme türleri arasında değişiklik gösterir (Pandey ve ark., 2009).

Ca^{+2} kanallarının blokajı ve K^+ kanallarının aktivasyonu, bu nörotransmitterlerin sırasıyla inhibitör veya uyarıcı sinapslara bağlanmasına bağlı olarak GABA veya glutamat iletiminin inhibisyonu ile sonuçlanır. Öte yandan, uzun vadeli plastisitenin yaygın şekilde indüksiyonu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör (NMDAR) aracılı Ca^{+2} içeri akışına bağlıdır. Bununla birlikte, endokanabinoidler tarafından uzun vadeli plastisitenin indüksiyonu postsinaptik NMDAR'lara bağlı değildir (Rangasamy ve ark., 2013).

Endokanabinoidlerin salınımı, kısa süreli plastisiteye benzer bir şekilde meydana gelen postsinaptik hücrelerde Ca^{+2} seviyelerinde artış ve/veya grup I metabotropik glutamat reseptörü (mGluR-1) aktivasyonunu gerektirir. Bu tür düzenlemeler çeşitli beyin bölgelerinde gerçekleşir, çekirdek akumbens ve dorsal striatum (sadece glutamat nörotransmisyon içerdiğinden homosinaptik uzun vadeli plastisite olarak adlandırılır), hipokampus ve amigdala (hem glutamat hem de GABA nörotransmisyon içerdiğinden heterosinaptik uzun vadeli plastisite olarak adlandırılır) ayrıca neo/serebellar korteks dahil (Hildebrandt ve ark., 2003).

Homosinaptik plastisite uyarıcı girişler tarafından tetiklenir ve hem postsinaptik mGluR-1 aktivasyonu hem de Ca^{+2} artışı gerektirir, bu da presinaptik glutamat salınımında azalmaya neden olur. Bu mekanizmanın neokortekste aktivasyonu, presinaptik stimülasyonların postsinaptik depolarizasyonlar veya eylem potansiyelleri ile eşleştirilmesiyle, presinaptik KB1 reseptörü ve NMDAR'lerin aktivasyonunu gerektirerek teşvik edilir (Berger ve ark., 2001).

Bu durumda, endokanabinoid sürümü postsinaptik Ca^{+2} artışı ile etkinleştirilir. Serebellar uzun süreli plastisite, tırmanma ve paralel liflerin eşleştirilmiş aktivasyonu ile uyandırılan endokanabinoidlerin salınmasını gerektirdiğinden farklı şekilde düzenlenir. 2-AG, yakınsak postsinaptik mGluR-1 aktivasyonu ve Ca^{+2} artışı ile piyasaya sürülen ana endokanabinoidtir (Dupont ve ark., 2009).

Döngüsel adenosin monofosfat (cAMP), hücre içi protein kinazlarının karmaşık ağlarının işe alınmasına bağlı bir süreçte, KB1 reseptörleri tarafından nöronal gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Fokal yapıştırma kinazının aktivasyonu cAMP bağımlı kinaz inhibitörleri tarafından taklit edilir ve hücre geçirgen cAMP analoglarına maruz kaldıkça kaybolur. Bu, KB1 reseptörlerinin aktivasyonunun hücre içi cAMP seviyelerinde bir azalmaya neden olabileceğini göstermektedir (Mechoulam ve ark., 2020).

Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik, genomdaki ve çevresinde bulunan birincil DNA diziliminde değişiklik yapılmak Sızın bir hücre kuşağından diğerine kopyalanan bir dizi işaret anlamına gelmektedir. İlk kez 1940'lı yıllarda kullanılan epigenetik terimi, DNA dizisinden bağımsız olarak gen ifade sinde meydana gelen kalıtsal değişiklikleri temsil etmektedir. Epigenetik mekanizmaların birbiriyle uyum içinde olması organizmanın normal bir embriyonik gelişim geçirilebilmesi için gereklidir (Dupont ve ark., 2009).

Epigenetik mekanizmaları anlamak, böylece genotip ve fenotip arasındaki boşluğu doldurmaya izin verir. Kromatin, DNA'nın paketlenildiği ve korunduğu ve histonların etrafına

sarılmış kısa DNA uzantılarını içeren nükleozomun temel kromatin birimini temsil ettiği bir yapı içerir. Bu yapı iki farklı seviyede düzenlenmiştir: ökromatin (aktif) ve heterokromatin (sessiz). Ökromatin, genlerin çoğunu içerir ve transkripsiyonel olarak aktif olduğu kabul edilir. Ökromatinin plastisitesi, DNA'yı transkripsiyonla ilgili elementler için açık tutar, böylece genler transkripsiyonel olarak açılabilir veya kapatılabilir. Heterokromatin bölgeleri, çoğunlukla sessiz olan ve tekrarlayan diziler açısından zengin olma eğiliminde olan telomerlerin ve perisentrik bölgelerin ana bileşeni olan nükleer materyal içerir (Cardenas ve ark., 2017).

Hücre döngüsü sırasında kromatin replikasyonu, epigenetik modifikasyonların (örneğin, DNA metilasyonu/demetilasyon, histon modifikasyonları) yeni sentezlenen DNA'ya sokulması ve yayılması için mükemmel bir fırsat sağlar. Epigenetik bilginin düzgün şekilde düzenlenememesi, hücresel düzeyde yanlış gen ekspresyonu ve apoptotik hücre ölümü gibi felaket sonuçlara yol açabilir ve sonuçta tümör ilerlemesi, protein malformasyonu ve/veya gen susturulmasına neden olabilir (Pandey ve ark., 2009).

Epigenetik modifikasyonlar rastgele meydana gelir ve DNA metilasyonu (çoğunlukla sitozin bazlarında), histonların transkripsiyon sonrası modifikasyonu (örneğin asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon) ve nükleozom konumlandırma gibi mekanizmaları içerir. Mekanizmada yaşanacak herhangi bir sorun gen ekspresyonunda aşırı artış veya baskılanma şeklinde ortaya çıkmakta ve çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (Dupont ve ark., 2009).

Epigenomla yakından ilişkili üç farklı epigenetik belirteç vardır. Bu belirteçler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmamış mikroRNA'lar (miRNA)'dır. Epigenetik mekanizmalar, DNA transkripsiyonu, replikasyonu ve onarımını koordine etmede önemli bir rol oynar. Tüm bu biyolojik görevler, DNA'yı açmak ve değiştirmek için karmaşık makinelerin düzenli olarak görevlendirilmesini ve ayrıca onu doğru kromatin durumuna sıfırlamasını gerektirir (Cardenas ve ark., 2017).

Genel olarak, DNA ve miRNA sinyallerinin metilasyonu gen baskılama ile ilişkiliyken spesifik histon modifikasyonları gen baskılama ve gen ekspresyonunun karakteristik özelliğini taşımaktadır. Giderek artan kanıtlar, epigenomun şekillendirilmesinde belirli besin ögeleri dahil olmak üzere diyet faktörünün rolünü desteklemektedir (Mechoulam ve ark., 2020).

Beslenme alışkanlıklarının veya diyet stratejilerinin (yüksek yağ, düşük protein veya enerji kısıtlaması) hayvan modellerinde bir dizi epigenetik belirteçleri değiştirebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Spesifik mikrobesein ögeleri ve çeşitli diyet bileşenlerinin (folat, selenyum, polifenoller vb.) varyasyonu epigenetik modifikasyondan sorumlu enzimlerin varlığı/etkinliğinin değiştirilmesi ve enzim substratlarının değiştirilmesi ile etki göstermekte böylece epigenomu değiştirebilmektedir. Epigenetik mekanizmadan sorumlu farklı enzimler bulunmaktadır (Meccariello ve ark., 2020).

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, üzerinde en çok çalışılan epigenetik mekanizmayı temsil eder. DNA metilasyonu, sitozin (C) bazının 5. karbonuna bir metil grubu (-CH₃) takılmasıyla 5-metil sitozin (5m-C) yapısının oluşmasıyla karakterize edilmektedir. Ökaryotik 5m-C, çoğunlukla simetrik CpG dinükleotidleri bağlamında yer aldığından, transkripsiyonel baskılama ile ilişkilendirilmiştir. . Bu epigenetik modifikasyon, üç aşamayla birlikte gerçekleşir: kuruluş, bakım ve demetilasyon (Stoffel ve ark., 2008).

Metilsitozin oluşumundaki temel rolleri göz önüne alındığında, DNA metiltransferaz (DNMT) enzimlerinin aktivitesinin değiştirilmesi, diyet faktörlerinin DNA metilasyonunu

değiştirdiğini öne süren bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu enzimler DNA'yı metilleştirir ve genomik metilasyon modellerini korur (Sharkey ve ark., 2016).

Öte yandan, aktif DNA demetilasyonunun ilk adımı, 5-hidroksimetilsitozin, 5-formilsitozin veya 5-karboksilsitozin oluşturmak üzere 5m-C'lik 5-metil grubunu oksitleyen bir translokasyon metilsitozin dioksijenaz (TET) tarafından katalize edilir (Dupont ve ark., 2009). Biyoaktif besin bileşenleri, bir dizi hastalık süreci ile ilişkili genetik ve epigenetik olayları etkileyebilir. Örneğin; selenyumun, DNA metilasyon kapasitesini azaltması beklenen DNMT ekspresyonunu azaltmaktadır (Sharkey ve ark., 2016).

Yeşil çayda bulunan Epigallocatechin-3-O-gallate'ın (EGCG) DNMT1'i doğrudan inhibe ettiği rapor edilmiştir. Epigenetik belirteçlerin oluşumunda rol oynayan önemli enzimlerin etkilenmesine ek olarak, çeşitli besin öğeleri ilgili yollardaki enzimlerin kofaktörleri olarak görev yaparlar. Bu yollarda enzimlerin kofaktörleri olan mikro besin öğelerinden bazıları folat, B vitamini, B₁₂ vitamini, kolin ve metionindir. Buna ek olarak, diyetle çinko alımı da yapısal ve fonksiyonel rolünden dolayı DNA ve histon metilasyonunu modüle etmektedir (Sharkey ve ark., 2016).

Histon Modifikasyonları

Histonlar, aktif ve inaktif kromatin durumları arasındaki geçişte önemli bir yapısal ve fonksiyonel role sahip olan ve gen regülasyonu ve epigenetik susturmada rol oynayan proteinlerdir. Kromatinin yapısal durumu ve alanları, DNA replikasyonunu ve gen ekspresyonunu düzenler (Rusconi ve ark., 2020). Dahası, histon kat bölgeleri ve N-terminal kuyrukları nedeniyle, histonlar, transkripsiyonel aktivasyon, susturma ve kromatin montajında rol oynayan transkripsiyon sonrası modifikasyonlara karşı savunmasızdır ve DNA ve bununla ilişkili proteinlerde değişikliklere neden olur (Ruby ve ark., 2008).

Nükleozom, kromatin organizasyonunun ilk seviyesini temsil eder ve her bir histon H3, H4, H2A ve H2B'nin iki kopyasından oluşur, bir DNA segmenti ile sarılır ve bağlayıcı DNA ve bağlayıcı histon H1 ile birbirine bağlanır. Çok sayıda amino asit kalıntısının varlığından dolayı histonlar, diğerleri arasında metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve her yerde bulunma gibi çeşitli farklı modifikasyon türleri için ortak bir hedeftir (Ruby ve ark., 2008).

Bu modifikasyonlarda yer alan ana enzimler, sırasıyla histon deasetilasyon ve asetilasyonu katalize eden histon deasetilazlar (HDAC'ler) ve asetiltransferazlar (HAT'lar); sırasıyla histon metilasyonunu ve demetilasyonunu katalize eden lizin ve arginin spesifik histon metiltransferazlar (HMT'ler) ve histon demetilazlar (HDM'ler); sırasıyla ubikuitilasyon ve deubikuitilasyonu katalize eden ubikuitinazlar ve deubikuitinazlar; peptidil-sitrülini oluşturmak için peptidil-argininin hidrolizinden sorumlu olan arginin deiminazlar; ve histon fosforilasyonunu katalize eden kinazlardır (Cardenas ve ark., 1998).

Histon metilasyonu, meydana geldiği bölgelere bağlı olarak gen ifadesinin aktivasyonu veya baskılanmasıyla da sonuçlanabilir. Metilasyona duyarlı transkripsiyon faktörleri ve metil bağlayıcı proteinler, gen susturma ile birlikte CpG dinükleotidleri üzerindeki spesifik metil gruplarına bağlanan transkripsiyonel kompleks proteinlerdir. Örneğin, promotor bölgesindeki metilasyon üzerine, gen ekspresyonu susturulurken, DNA sekansının başka bir bölümünde meydana gelmesi, farklı bir genin ekspresyonunu aktive edebilir (Pandey ve ark., 2009).

Lizin metilasyonu, metil gruplarının sayısına ve lizin kalıntılarının konumuna bağlı olarak farklı etkilere yol açabilirken, lizinlerin asetilasyonu ve deasetilasyonu, kromatin erişilebilirliği ve transkripsiyonla ilgilidir. Ek olarak, histon asetilasyonunun yalnızca aktif kromatin (ökromatin) ile ilişkili olduğuna ve transkripsiyonel aktivasyon veya bastırma için anahtar modülatörü temsil ettiğine dikkat etmek önemlidir. Arginin metilasyonu, transkripsiyon

için aktif veya baskılayıcı bir işareti temsil edebilir. Arginin metilasyonu, çeşitli temel hücrel süreçlerde (örneğin, transkripsiyon, pre-mRNA ekleme ve DNA hasar tepkisi) yer alan tarafından katalize edilir (Dupont ve ark., 2009).

Kromatinde fosfat bağlayıcı proteinlerin varlığı genellikle fosforilasyon süreçleriyle, yani histon fosforilasyonu ile ilişkilidir. Bu süreçler ayrıca hücre replikasyonu sırasında kromatin yoğunlaşması/yoğunlaşmasının giderilmesi için önemli sonuçlara sahiptir. Histon modifikasyonları, DNA hasarına yanıt olarak hasarlı bölgelerin tanınmasında ve erişilebilirliğinde önemli bir rol oynar ve DNA onarımının gerçekleşmesi için bir platform sağlar (Gomes ve ark., 2020).

Nükleozom Konumlandırma

Nükleozom, kromatinin temel birimidir ve transkripsiyonel faktörlerin altta yatan promoter elemanlarına erişimini tanımlayarak ve protein etkileşimlerini stabilize ederek gen regülasyonunda yer alır. Gen promotörlerinde veya güçlendiricilerinde nükleozom konumlandırması, transkripsiyonel faktörler ve fonksiyonel bölgeler arasındaki bağlanmanın inhibisyonu yoluyla gen susturma ile bağlantılıdır. Ayrıca, epigenetik modifikasyonlar için önemli bir hedef olarak hareket etmenin yanı sıra, DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve transkripsiyon gibi hücrel süreçleri doğrudan etkiler (Gomes ve ark., 2020).

Nükleozom çekirdek parçacığı, nükleozomun düzenli merkezi parçasını ifade eder ve negatif yüklü bir merkezi parçacık içeren yaklaşık 148 elektron net yüke sahip bir polianyon-polikasyon kompleksinden oluşur. Kromatin modifikasyonları, nötralizasyon yoluyla bireysel nükleozomların fiziksel özelliklerini değiştirerek veya histon asetilasyonunda meydana gelen bir modifikasyon olan lizin gibi hedef kalıntılara pozitif bir yük ekleyerek yapısını doğrudan değiştirebilir (Gomes ve ark., 2020).

Sonuç olarak, net yükün değiştirilmesi, histon-DNA etkileşimlerini etkiler ve ayrıca, internükleozomal temasların diferansiyel modülasyonu yoluyla kromatin veya daha yüksek sıralı yapıları açar (Hildebrandt ve ark., 2003). Bu kromatin modifikasyonları üç tip protein kompleksinde meydana gelebilir: kromatin yeniden modelleme kompleksleri, farklı modifikasyonlar için birkaç bağlanma modülüne sahip efektör proteinler ve yalıtkan proteinler. Dikkate değer, nükleozom konumlandırma ve DNMT'ler güçlü bir şekilde ilişkilidir, çünkü ikincisi tercihen nükleozoma bağlı DNA'yı hedefler (Boerner ve ark., 2012).

Epigenetik Mekanizmaların Besinlerin Biyoaktif Bileşenleri ile İlişkisi

Epigenetik modifikasyonlar tipik olarak DNA metilasyonundaki değişiklikler, histon modifikasyonları veya RNA tarafından meydana gelir ve diyet faktörlerinden etkilenebilir. Tümör baskılayıcı genlerin en az yarısı, tümörjenezde epigenetik mekanizmalar yoluyla inaktive edilir. Kanıtlar, diyet ajanlarının epigenetik süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir (Martin ve ark., 2015).

Doğada binlerce sayıda bulunan polifenollerden literatürde en çok çalışılan kurkumin, resveratrol, epigallokateşin-3 gallat gibi biyoaktif bileşenler DNA metiltransferazları inhibe edebilmekte, histon modifiye ediciler olarak hareket edebilmekte ve kimyasal önleyici terapötik ajanlar olarak potansiyel gösterebilmektedirler. Yeşil çay (*Camellia sinensis* L.) yapraklarının yaklaşık üçte birini oluşturan kateşinler arasında dördü temel bileşenlerdir: (-)-epigallokateşin gallat (EGCG), (-)-epikateşin gallat (ECG), (-)-epigallokateşin (EGC) ve (-)-epikateşin. Bu karışım içerisinde en yüksek oranda bulunan EGCG'dir. Bu da epigenetik değişiklikleri hedefleyerek karsinogenezi engelleyebileceğini göstermektedir. Kara çayda fermentasyon

sırasında bu bileşikler enzimatik olarak oksitlenerek teaflavin ve tearubijen gibi pigmentlere dönüştüğünden bu bileşiklerin oranı eser miktarlardadır. (Martin ve ark., 2015).

EGCG, yeşil çayda bulunan bir polifenoldür. Yeşil çayın polifenollerinin, in vitro ve in vivo deneylerle meme kanseri gibi çeşitli insan kanserlerinde çok sayıda antikarsinojenik aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Anormal genetik metilasyon, genellikle kanserin ayırt edici özelliği olarak kabul edilebilen ve daha sonra tümör gelişimi ve ilerlemesiyle sonuçlanan tümör baskılayıcı genlerin susturucu ifadesi ile ilişkilendirilir. DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve kodlamayan RNA modifikasyonları gibi epigenetik düzenlemeler diyetteki çay polifenollerine yanıt verebilir ve ardından hücresel süreci düzenleyerek kanser riskini değiştirebilmektedir (Martin ve ark., 2015).

Meme kanseri hücre hattında yapılan çalışmada, EGCG'nin bir tümör baskılayıcı gen olan ve tümörlü meme dokularında hipermetile olan sinyal peptit, CUB ve EGF-benzeri domain-içeren protein 2 (SCUBE2) metilasyonunu tersine çevirerek, meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özafagus kanser hücre hattında 5-50µM, 12-144 saat EGCG ile muamele sonucunda DNMT aktivitesinin baskılandığı görülmüştür (Mihçioğlu, 2019).

Kuersetin; elma, çilek, brassica sebzeleri, kapari, üzüm, soğan, arpacık soğanı, çay ve domatesin yanı sıra birçok tohum, fındık, çiçek, kabuk ve yaprak gibi çeşitli yiyeceklerde bulunur. Kuersetin ayrıca Ginkgo biloba, Hypericum perforatum ve Sambucus canadensis gibi tıbbi bitkilerde de bulunur.

Meyve ve sebzelerde bulunan kuersetin, zihinsel ve fiziksel performansı artırabilen ve enfeksiyon riskini azaltabilen benzersiz biyolojik özelliklere sahiptir. Bu özellikler, anti-kanserojen, anti-enflamatuar, antiviral, antioksidan ve psikostimülan aktiviteler dahil olmak üzere genel sağlık ve hastalık direncine potansiyel faydaların yanı sıra lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve kılcal geçirgenliği inhibe etme becerisinin temelini oluşturur ve mitokondriyal biyogenezi uyarmaktadır (Li ve ark., 2016).

Lösemi hücre kültüründe pro-apoptoz genleri ile yapılan bir çalışmada, 50µM kuersetin uygulamasının genlerin promotor bölgelerindeki yüksek oranda metillenmiş bölgelerinde demetilasyona sebep olduğu rapor edilmiştir (Alvarez ve ark., 2018). Kuersetin ile bir başka çalışmada (Kedhari ve ark., 2019) insan serviks kanseri hücre hattında yapılmıştır. İki farklı dozda (25 µM ve 50 µM) kuersetin muamelesinin DNMT enzim aktivitesini düşürdüğü gözlenmiştir (Mihçioğlu, 2019).

Resveratrol (trans-3,4',5-trihydroxystilbene), kırmızı şarap, yaban mersini ve birçok kırmızı üzüm çeşidinde bulunmaktadır. Resveratrol, çok çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli rol oynayan doğal bir polifenoldür. Resveratrol antioksidatif, antienflamatuar, antikanser, antimikrobiyal, anti-nörodejeneratif ve östrojenik özellikler sergileyebilir (Malaguarnera, 2019).

Resveratrolün immünomodülatör rolü 18 yıl önce, concanavalin A (ConA), interleukin-2 (IL-2) veya alloantigenler tarafından indüklenen dalak hücrelerinin çoğalmasını nasıl engellediğini gösteren bir araştırma ile önerilmiştir (Gao ve ark., 2001). Resveratrol, çeşitli moleküler hedeflerle etkileşime girerek doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklığı düzenlemektedir (Švajger ve ark., 2012).

Resveratrolün kanser türlerinde DNMT enzimini inhibe edici etkisi olduğu bildirilmektedir. Meme kanseri olma riski yüksek olan 39 kadının dâhil edildiği bir çalışmada, grup kendi içinde üç alt gruba ayrılmış ve 12 hafta boyunca günde iki kez olmak üzere, birinci gruptaki kadınlara plasebo, ikinci gruptakilere 5 mg resveratrol, üçüncü gruba ise 50 mg

resveratrol verilmiştir (Farhan ve ark., 2019). Kanser ile ilişki olduğu bilinen 4 farklı gende serumda resveratrol seviyesi ile Ras ilişkili domain-1 (RASSF-1) genindeki metilasyon arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Farhan ve ark., 2019). Buna göre resveratrol seviyesi arttıkça bir tümör baskılayıcı gen olan RASSF-1 geninin metilasyonunda azalma gözlemlenmiştir (Mihçioğlu, 2019).

Kurkumin, zerdeçalda (*Curcuma longa*) bulunan, baharat olarak, gıda boyasında ve geleneksel bir bitkisel ilaç olarak kullanılan bir polifenoldür. Kurkuminin, antioksidan, antienflamatuar ve antikanser özellikleri, beyin fonksiyonunun iyileştirilmesi ve obezite ve diyabetin kontrolü gibi sağlık yararları olduğu gösterilmiştir. Hint ve Çin tıbbında terapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır (Zia ve ark., 2021).

Kurkuminin inaktif prometastatik ve proto-onkogenlerin ekspresyonunu kolaylaştırabilen etkili bir DNA hipometile edici ajan olabileceğine dair kanıtlar vardır (Meeran ve ark., 2010). Kurkumin ayrıca, lösemi hücrelerinden gelen genomik DNA'nın kurkumin tedavilerinden sonra global hipometilasyon göstermesi bakımından epigenomik etkilere sahiptir (Liu ve ark., 2005).

Valinluck ve Sowers tarafından yapılan çalışmalar, kurkuminin antiinflamatuar etkilere neden olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, DNA metilasyonunda 5-metilsitozini taklit eden halojenlenmiş sitozin ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Bu veriler, iltihaplanma ve kanserde de görülen epigenetik değişiklikler arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıt sağlamaktadır (Valinluck ve Sowers, 2007).

Kurkuminin, periferik kan lenfositlerinde ve kanser hücrelerinde MS-275 HDAC inhibitörü tarafından indüklenen histon hiperasetilasyonunu önlediğine dair göstergeler vardır (Marcu ve ark., 2006). Kurkuminin pankreas kanseri hücre çizgilerinde miRNA ekspresyon profilini değiştirdiği bulunmuştur. Karsinogenezde kurkuminin güçlü inhibe edici aktivitesini gösteren veriler, bunun kanserdeki terapötik yeteneklerini veya kemoprevansiyonda kullanımını göstermektedir (Marcu ve ark., 2006).

Kurkumin'i bir biyoaktif madde olarak kullanmanın bir sorunu, suda çözünmezliği ve kararsızlığının düşük biyoyararlanıma yol açmasıdır. Bununla birlikte, kurkuminin biyoyararlanımı, *rubus idaeus* (Çin böğürtleni ekstresinde bulunur) ve fosfatidilkolin (soya ve yumurta sarısında bulunur) gibi moleküler bileşikler gibi diyet faktörlerinin özellikleri kullanılarak kanserin kemoprevasyonunda veya tedavisindeki potansiyelini arttırabilmektedir (Zhang ve ark., 2011).

Meme kanseri hücre hattında farklı dozlarda (0, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 50 ve 100 µM) kurkumin muamelesinin tümör baskılayıcı gen olan glutatyon s-transferaz P (GSTP1) geninin metilasyonuna etkisi incelenmiştir (Hardy ve Tollefsbol, 2011). Çalışmanın sonucunda, 10 µM kurkumin muamelesinin GSTP1 geninin demetilasyonuna etkisi olduğunu ve bu genin reaktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir (Hardy ve Tollefsbol, 2011). Ancak 3 µM kurkumin ile muamele edilen hücrelerde promotor metilasyonunda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Hardy ve Tollefsbol, 2011). 20 ve 30 µM kurkumin uygulandığında GSTP1 protein ekspresyonunda bir azalma olduğu belirtilmiştir (Mihçioğlu, 2019).

Endokannabinoid Sistem ve Epigenetik

Kanabinoidler gibi bazı endokanabinoid sistem elemanlarının ekspresyonundan sorumlu genler, DNA metilasyonu ve transkripsiyon sonrası histon modifikasyonlarında da yer alabilen farklı transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenebilir (Wang ve ark., 2008).

Farklı EKS bileşenleri arasında, şimdiye kadar en çok KB1'in epigenetik regülasyonuna odaklanılmıştır. Bunun nedeni muhtemelen kannabinoid 1 reseptörünün farklı patolojik koşullarda ve farklı ilaçlara maruz kalındığında düzensiz olmasıdır (Boerner ve ark., 2012).

Kanabinoid 1'in DNA metilasyonu/demetilasyon veya histon modifikasyonları ile epigenetik düzenlenmesi, mRNA'nın farklı patolojik durumları (örneğin: obezite, diyabet, kolorektal kanser, şizofreni, parkinson ve huntington hastalıkları) göz önünde bulundurulduğunda önemli bir araştırma odağını temsil etmektedir (Boerner ve ark., 2012).

KB1 geni promotörünün DNA hipermetilasyonunun, kolon kanseri örneklerinde KB1 transkripsiyonunun aşağı regülasyonuna katkıda bulunduğu gözlenmiştir (Wang ve ark., 2008). Bu bulgular ayrıca, KB1'in kolon enflamasyonuna karşı içsel koruma sağladığı öne sürüldüğünden, azaltılmış KB1 ekspresyonunun kolorektal kanserin ilerlemesi ile ilişkisini desteklemektedir (Wang ve ark., 2008).

Boerner ve arkadaşları (Boerner ve ark., 2012), hem KB1 hem de KB2 ekspresyonunun iki modülatör tarafından epigenetik olarak düzenlenebileceğini gösterdi. Bunlar DNA hipometilasyonuna neden olan 5-aza-2'-deoksisitidin adlı bir DNMT inhibitörü ve histon hiperasetilasyonunu destekleyen bir histon deasetilasyon inhibitörü olan trikostatın A'dır. KB1 reseptörünü endojen olarak eksprese eden ancak KB2 reseptörünü ifade etmeyen SH-SY5Y hücrelerinin bu iki modülatörle tek tek veya 24 saat kombine inkübasyonu, KB1 ve KB2'nin mRNA seviyelerini değiştirmemiştir. Bununla birlikte, hücrelerin bu iki modülatör ile uyarılması, normalde susturulan KB2 reseptörü mRNA'nın önemli bir indüksiyonuyla sonuçlandı. Bu indüksiyon, her iki modülatör birlikte uygulandığında önemli ölçüde daha güçlüydü (Hansen ve ark., 2009).

DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu ve deasetilasyon gibi epigenetik modifikasyonların endokanabnoid sistemi üzerindeki etkisi, geç başlangıçlı alzheimer hastalığında belirgindir. Bu patolojide, FAAH geninin promoterinde azalmış DNA metilasyonunun bir sonucu olarak değiştiği bulunmuştur. En düşük metilasyon seviyeleri, en şiddetli bilişsel bozukluğu olan hastalarda gözlenmiştir. Bu da metillenmiş FAAH'ın Alzheimer hastalığı için yeni bir potansiyel terapötik hedef olduğunu düşündürmektedir (Hansen ve ark., 2009).

Endokanabnoid sistem ayrıca mide bulantısı ve kusmanın kontrolünde rol oynar. Homeostatik rolü bağırsak iltihabının kontrolüne kadar uzanır. Duyusal gangliyonlardaki KB1 reseptörler, iç organ hissini kontrol eder ve KB1'in transkripsiyonu, kronik stres koşulları altında epigenetik süreçler yoluyla modifiye edilir (Boerner ve ark., 2012).

Sharkey ve Wiley, kronik stresin DNA metilasyonunu ve ardından anti-nosiseptif KB1'in aşağı regülasyonunu indükleyebileceğini, pro-nosiseptif TRPV1'in histon asetilasyonunda bir bölgeye ve celspesifik bir şekilde eşzamanlı bir artışa neden olabileceğini ve bu da visceral hiperaljeziye yol açabileceğini öne sürdü. (Hildebrandt ve ark., 2003). Dahası, kronik stres aynı zamanda glukokortikoid reseptörünü kodlayan, KB1 reseptörünün transkripsiyonunun bir düzenleyicisi olan nr3c1 geninin promotörünün DNMT1 aracılı metilasyonundaki bir artış ve bu genin nosiseptif birincil afferent nöronlarda azalmış ekspresyonuyla ilişkilendirilmiştir (Boerner ve ark., 2012).

Endokanabnoid sistem aynı zamanda yeme bağımlılığı ve epigenetik eylemler yoluyla obezite patogenezinde de yer almaktadır. KB1 reseptörler, beyin çeşitli bölgelerinde glutamaterjik uyarıcı ve GABAerjik inhibe edici sinaptik girdileri modüle ederek, hoş yiyeceklerin pekiştirme ve motivasyon özelliklerinde önemli bir rol oynar. Bu anlamda, KB1'de azalmış DNA metilasyonu, glutamaterjik projeksiyon terminalleri üzerinde KB1 reseptörünün

yukarı regülasyonunu teşvik edebilir bu da, gıda alımını indükleyen uyarıcı glutamaterjik iletimin KB1'e bağlı inhibisyonuyla sonuçlanır (Boerner ve ark., 2012).

Endokannabinoid Sistem Tarafından Epigenetik Mekanizmaların Düzenlenmesi

Endokannabinoid sisteminin epigenetik mekanizmaları örneğin DNA metilasyonu, histon asetilasyonunu düzenleyebileceği bildirilmiştir. Dahası, KB1 aktivasyonunun çeşitli nörotransmitter sistemlerinde anahtar işlevler oynayan genlerin ekspresyonundaki değişiklikleri teşvik ettiği bildirilmiştir. Kannabinoidler mitokondriyal aktiviteye, yani oksidatif fosforilasyona, mitokondriyal stres yanıtı da dahil olmak üzere mito-nükleer denge için ayrıca histone asetilasyonu ve düzenli gen aktivasyonu için mutlak bir gereklilik olan asetil-koenzim A gibi metabolik ara maddelerin temini için büyük epigenetik etkilere sahip olabilmektedir. Son kanıtlar EKS'nin, iştah ve enerji mekanizmasının epigenetik modülasyona uğradığını ortaya koymuştur. Bu nedenle EKS, sağlık ve hastalık durumunun değerlendirilmesi, hastalığın tedavisi ve olası epigenetik tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel bir epigenetik hedefi temsil edebilir (Hildebrandt ve ark., 2003).

Endokannabinoid Sistem ve Epigenetiğin Beslenme Üzerine Etkileri

Gıdalardaki Endokannabinoidler

Araşidonik asit (AA), birkaç endokannabinoidin bir bileşenidir ve daha yüksek bitkiler bu yağ asidini içermediğinden, bu grupta endokannabinoidler bulunmaz. Bazı çalışmalarda bitter çikolatanın AEA içerdiği ileri sürülmüştür, ancak bu kakao bitkisinden kaynaklanmamaktadır (Jansma ve ark., 2020).

AEA ve 2-AG, hayvansal ürünlerde çok küçük miktarlarda, besleyici veya biyolojik önemi olmayan konsantrasyonlarda bulunur (Lu ve ark., 2020). Bununla birlikte, bazı kemirgen çalışmaları, doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde süt emmeye başlamada KB1 reseptörünün kritik bir rolü olduğunu ve 2-AG'nin süt içeriğinin, yavruya meme ucunu emmesi için bir uyarı sağlayabileceğini göstermektedir. KB1 reseptöründen yoksun fareler yine de süt emebilir; bu nedenle, herhangi bir sonuca varılmadan önce bu çalışmaların doğrulanması gerekir (Ben-Shabat ve ark., 2001).

AEA türdeşleri, örneğin PEA ve OEA, gıda alımını engelleyebilir ve birçok bitki besin maddesinde değişen seviyelerde bulunur; seviyeler depolamayla bile artabilir. Yine de, bu seviyeler iştah düzenlemesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmak için çok düşüktür. Bu nedenle, bu biyolojik bileşikler birçok gıda maddesinde doğal olarak bulunmasına rağmen, düşük konsantrasyonların alınmasıyla herhangi bir biyolojik etki üretme olasılığı düşüktür (Lu ve ark., 2020).

Endokannabinoid Sistem'in Beslenmeye Etkisi

İki ana endokannabinoid olan AEA ve 2-AG, linoleik asit ile birlikte (n-6) esansiyel yağ asitleri ailesine ait olan araşidonik asit (AA) türevleridir. Omega 6 yağ asidi eksikliğinin semptomları pullu cilt, azalmış büyüme ve artmış transepidermal su kaybını içerir. Bunların tümü, cildin O-asillenmiş seramidlerindeki linoleik asit eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Diyetle alınan linoleik asitten AA oluşumunda rol oynayan bir enzim olan 6-desaturazın ortadan kaldırılması, farelerin dokularında herhangi bir AA bulunmadan normal bir yaşama kabiliyetine ve yaşam süresine sahip olabileceğini göstermiştir (Maccarrone ve ark., 2010).

Dokulardaki linoleik asit ve AA diyetten kaynaklandığından, yüksek ve düşük çoklu doymamış yağ alımının dokuda endokannabinoid seviyelerini etkileyebileceği beklenen bir

sonuçtur. Bu nedenle, süt formülü AA'da eksik süt formülü ile emziren domuz yavrularını beslemek, domuz sütü tüketen domuz yavrularına kıyasla AEA ve 2-AG'nin beyin seviyelerini düşürdü (Maccarrone ve ark., 2010). AEA'nın ve özellikle 2-AG'nin artan beyin seviyelerinde kannabinoidlerin klasik farmakolojisi ile ilişkili analjezi, hipotermi ve hipomotilite dahil olmak üzere çeşitli davranışsal etkilere yol açtığı bilinmektedir. Uzun zincirli omega 3 yağ asitlerinin aşırı alımı sonucunda beyin AEA ve 2-AG seviyelerini düşürebilir ve diğer dokularda da seviyeleri de büyük ölçüde düşürebilmektedir (Matias ve ark., 2007).

Diyetteki araşidonat ve balık yağları tarafından beyin endokannabinoid seviyelerini etkilemek için gereken daha uzun süre, yetişkin beyninin yağ asidi bileşiminin oldukça stabil olmasıyla uyum içindeyken, diğer dokulardakiler diyet yağından daha kolay etkilenir. Şaşırtıcı bir şekilde, OEA, N-linoleoiletanolamin, AEA ve 2-AG'nin beyin seviyeleri, zeytinyağı ve/veya aspir yağı ile zenginleştirilmiş yüksek yağlı diyetler (%45 enerji) ile arttırılmıştır. Diyetteki doymamış yağların bu biyoaktif lipidlerin beyin seviyeleri üzerindeki uyarıcı etkisinin arkasındaki mekanizma bilinmemektedir (Meccariello ve ark., 2020).

Kısa süreli oruç tutmanın, gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayan beyin bölgelerinde 2-AG ve bazen AEA düzeylerini artırdığı bilinirken, beslenmenin bu düzeyleri düşürdüğü bilinmektedir. Bu, beyindeki gıda alımını düzenleyen sistemin bir parçası olarak endokannabinoidlerin rolünü destekler. Periferik organlarda, diyet araşidonat ve balık yağları beyinde olduğundan daha kolay endokannabinoid seviyelerini zıt yönlerde etkileyecektir (Matias ve ark., 2007).

Gıdanın yağ enerjisi ne kadar yüksek olursa, enerji alımının da o kadar yüksek olacağı iyi bilinmekte ve diyetle alınan yüksek yağ alımının neden olduğu OEA ve türdeşlerin azalmasının aşırı tüketime ve obeziteye yol açabilecek bir mekanizma olabileceği öne sürülmektedir (Meccariello ve ark., 2020).

Bu nedenle doku endokannabinoidleri, OEA ve türdeşleri; doku seviyelerine, dokuya, diyet bileşenine ve tüketildiği zaman çerçevesine bağlı olarak farklı yönlerdeki çeşitli diyet bileşenleri tarafından etkilenebilir. Beyin iştah merkezlerinde, gıda alımı endokannabinoid düzeylerini etkilerken, bağırsakta diyet yağı OEA ve benzerlerinin anorektik etkilerini tehlikeye atabilir (Meccariello ve ark., 2020).

Endokannabinoid Sistemin İştah Düzenleme ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkisi

Endokannabinoid sistem, leptin ve grelin gibi anoreksijenik ve oreksijenik aracılıları içeren karmaşık bir sinyalleme ağında hem merkezi hem de periferik seviyelerde gıda alımının ve enerji tüketiminin düzenlenmesine katılır. Bu kontrol mekanizmalarının kapsamı tam olarak net olmasa da son çalışmalar KB1'i iştah regülasyonu, insülin duyarlılığı ve lipid metabolizmasında birincil reseptör olarak çalışır bildirilmiştir. İştah kontrolü ve endokannabinoidler arasındaki bağlantı ilk olarak AEA enjeksiyonlarının KB1'i aktive ettiği ve aşırı yemeyi teşvik ettiği sıçanlarda gösterilmiştir; 2-AG enjekte edilen sıçanlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Ben-Shabat ve ark., 2001).

Di Marzo ve arkadaşları, farelere hipotalamusa etki eden anoreksijenik bir adipokin olan leptin enjekte etmenin, hipotalamusta hem AEA hem de 2-AG'de önemli bir düşüşe neden olduğunu göstermiştir. Kola ve arkadaşları yakın zamanda, farelere bağırsak tarafından üretilen oreksijenik bir peptit olan grelin enjekte edilmesinin hipotalamusta hem AEA hem de 2-AG'de artışa neden olduğunu göstermiştir. Kannabinoid 1 reseptörünü antagonize etmek, bu hormonların her ikisinin de iştah düzenleyici etkilerini ortadan kaldırmıştır. Endokannabinoidler, diğer birçok anoreksijenik ve oreksijenik faktörle etkileşime giriyor gibi

görünmekte ve merkezi bir kontrol mekanizmasında iştah düzenlemesinde endokannabinoid sistemi açıkça ima etmektedir (Behl ve ark., 2001).

Birkaç kanıt dizisi, endokannabinoidlerin gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki iletişimde de rol oynadığını göstermektedir. İlk olarak, KB1 reseptörleri, beyne vagal afferent sinyaller yoluyla tokluğun merkezi sinyalini artıran bir anoreksijenik peptid olan kolesistokinin eksprese eden aynı duodenal nöronlar üzerinde bulunmaktadır. İkincisi, farelerde besin yoksunluğu, KB1'in vagal nöronlar üzerindeki ekspresyonunu artırırken, yeniden besleme KB1'i düşük başlangıç seviyelerine düşürdü. Üçüncüsü, gıda yoksunluğu sıçan duodenumunda AEA konsantrasyonunu ve periferik AEA uygulaması gıda alımını artırmaktadır. Dördüncü olarak, kolesistokine aracılık eden vagal nöronlar bir nörotoksin olan kapsaisin ile elimine edildiğinde, AEA uygulaması hiperfajiyi desteklemede başarısız olmaktadır (Hansen ve ark., 2009). Bu gözlemler, endokannabinoid sistemin kolesistokinin sinyalini düzenlenmesi yoluyla iştahı etkilediğini göstermektedir. Beyindeki iştah kontrolüne ek olarak, endokannabinoidler periferik dokularda enerji metabolizmasına katılır. Yağ dokusu metabolizması ve hormon salgılanması, endokannabinoid sistemin agonize edilmesi ve antagonize edilmesinden önemli ölçüde etkilenir. Bir KB1 agonisti ile adipositlerin uyarılması, lipid damlacık birikimine, azalmış adiponektin konsantrasyonlarına, azalmış peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör γ aktivitesine ve artmış lipoprotein lipaz aktivitesine neden oldu (Di Marzo ve ark., 1998).

Tersine, adipoz doku leptin ile tedavi edildiğinde, hücre içi AEA ve 2-AG konsantrasyonları azalmış, bu da leptinin ve adipoz doku içindeki endokannabinoid sistemin potansiyel bir rolünü göstermektedir. Adipoz dokudaki endokannabinoid sistem, normal kilolu deneklere kıyasla obezde ve ayrıca adipoz doku lokasyonları arasında farklı şekilde düzenlenir. Obez farelerden alınan lingual, epididimal, retroperitoneal ve mezenterik yağ pedleri, KB1 antagonizmine farklı yanıt verir: epididimal yağ pedi, antagonist tarafından kitle değişikliklerine direnç gösterirken, diğer 3 lokasyon, antagonizmanın bir sonucu olarak kütleyi azaltmıştır (Behl ve ark., 2001).

Merkezi olarak obez insanlardan elde edilen yağ dokusu eksplantlarında, gluteal adipoz dokudaki endokannabinoid sistemi, normal kilolu insanlardan elde edilen eksplantlara kıyasla bozulmuş görünmüştür bu, azalmış reseptör üretimi ve endokannabinoidlerin sentezi ve degradasyonunda rol oynayan enzimlerle kanıtlanmıştır (Bouaboula ve ark., 1998).

Diğer yandan visceral ve abdominal yağ dokusu eksplantları hiperaktif göründü. Hiperaktif endokannabinoid sistem, eksplantlar veya adipositler bir KB1 agonisti tarafından uyarıldığında, GLUT4 taşıyıcısı tarafından artmış insülin tepkisi ve glikoz alımı ile sonuçlanırken, KB1 antagonizmi tam tersi ile sonuçlandı. Bu nedenle, insülin duyarlılığındaki farklılıklar, en azından kısmen, yağ kütlesindeki değişikliklerden sorumlu olabilir. Karaciğer metabolizması da endokannabinoid sistemden etkilenir Endokannabinoidler ve reseptörler de pankreas ve kasta bulunur. Juan-Picó ve arkadaşları hem KB1 hem de KB2 reseptörlerinin endokrin pankreasta mevcut olduğunu bildirdi; CB1, esas olarak beta olmayan hücrelerde ifade edilirken, KB2 adacık içindeki beta ve beta olmayan hücrelerde bulunmaktadır (Bouaboula ve ark., 1998).

Yapılan hayvan deneylerinde, pankreas adacıklarının 2-AG ile inkübasyonu, kalsiyum sinyallerinde değişikliklere neden oldu ve dolayısıyla KB2'ye bağlı bir şekilde insülin salgılanmasını azalttı (Boerner ve ark., 2012). Düşük miktarda olmasına rağmen, KB1 reseptörlerinin varlığı insan pankreasında da bildirilmiştir. Endokannabinoidlerin pankreastaki insülin baskılayıcı etkisinin KB1 veya KB2'nin veya her ikisinin aktivasyonu yoluyla gerçekleşip gerçekleşmediği hala belirsizdir (Di Marzo ve ark., 1998).

Genel olarak, KB1 reseptörleri antagonize edildiğinde veya devre dışı bırakıldığında vücut ağırlığı ve yağ kütleslerindeki azalmalar, gıda alımının azalması, glikoz tolerans testlerinin iyileştirilmesi, eksojen insülin enjeksiyonlarına iyileştirilmiş glisemik yanıt ve açlık glikoz ve insülin konsantrasyonlarının azalması ile ölçüldüğünde, insülin duyarlılığı ve metabolik sendromla ilişkili faktörler iyileştirilir (Escartín-Pérez ve ark., 2009).

Endokanabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Diyabet

Dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen temel hormonlardan biri olan insüline, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) biyolojik yanıtının azalması insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci, birçok organ sisteminde etkilleyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan karmaşık hücresel bir bozukluktur. Ayrıca, insülin salınımı, insülin etkisi veya bu etmenlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olan tip2 diyabet gelişiminin altında yatan temel sorunlardan biridir (Alptekin ve Keser, 2016). Kanabinoid reseptörlerin endojen ve/veya eksojen kaynaklı kanabinoidler tarafından uyarılarak adipoz dokuda, karaciğerde, pankreasta ve kas dokusunda etkili olması insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır (Alptekin ve Keser, 2016).

Endokanabinoid sistem yağ dokusu, karaciğer, pankreas ve iskelet kası dahil olmak üzere periferik organlarda yaygın olarak dağıtılır, böylece vücut ağırlığını kalori alımından bağımsız bir mekanizma ile kontrol eder. Yağ dokusunda, KB1 reseptörü aktivasyonu, yağ birikiminde rol alan enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini uyararak preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasını teşvik eder bu da artan adipogeneze yol açmaktadır (Maccarrone ve ark., 2010).

Endokanabinoidler lipoprotein lipazı ve yağ asidi sentazını aktive ederek hem bazal hem de insülin ile uyarılan glikoz alımını artırarak yağ asidi ve trigliserit biyosentezini artırır. Ayrıca adenilil siklaz ve AMPK aktivitesini inhibe ederek lipoliz ve yağ asidi oksidasyonunu bloke etmektedir (Maccarrone ve ark., 2010).

Endokanabinoidler ayrıca PPAR aktivasyonu yoluyla adiposit farklılaşmasını tetikler: AEA, ekspresyonu PPAR'ın kontrolü altında olan lipoprotein lipaz dahil olmak üzere çeşitli farklılaşmanın ayırt edici özelliklerini yukarı modüle eder. OEA ile tetiklenen iştah bastırıcı etkiler, PPAR'a bağlanma yoluyla da açıklanabilir. OEA beslenme koşullarında duodenum ve jejunumun mukozal tabakasında üretilir, böylece gıda alımını azaltır (Maccarrone ve ark., 2010).

Çeşitli bulgular, dokular tarafından insülin salgılanmasını ve glikoz alımını etkiledikleri için endokanabinoidlerin glikoz toleransında rol oynadığını göstermektedir. Farelerin langerhans adacıkları üzerinde yapılan çalışmalar, α hücrelerinin (hiperglisemik hormon glukagonu üreten) aksine hücrelerinin KB1 reseptöründen yoksun olduğunu, dolayısıyla KB2 reseptörünün uyarılmasının insülin salınımının inhibisyonundan sorumlu olduğunu göstermiştir (Juan-Picó ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada (Kim ve ark., 2011), KB1 uyarıldığında adipositlere GLUT4 tarafından taşınan glukoz miktarında artış olduğu, KB1 inhibe edildiğinde ise tam tersi bir durum olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak, obez bireylerde endokanabinoidlerin daha fazla miktarda olduğu ve KB1 aktivasyonunun hem nöral hem periferik dokularda oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Obezlerde endokanabinoid düzeyinin artmasına neden olan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bozulmuş FAAH ekspresyonunun veya aktivasyonunun bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir (Osei-Hyiaman ve ark., 2005).

Bu sonuçlar, adipoz dokudaki değişikliklerin insülin duyarlılığındaki farklılıkların bir parça nedeni olabildiğini, obez bireylerin tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşımalarında EKS'nin de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Alptekin ve Keser, 2016). EKS, adipoz doku, pankreas ve karaciğerdeki işlevlerinin yanında tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklardaki rolü nedeniyle sistemik insülin duyarlılığını belirleyen fizyolojik süreçleri kullanan iskelet kasında da çalışmaktadır. Buna bağlı olarak, EKS'nin kas dokusunda aşırı aktive olması ile beraber glukoz kullanımını ve oksidasyonunu azaltarak insülin direncine neden olduğu ifade edilmektedir (Maccarrome ve ark., 2010).

Obez farelerin kaslarında, KB1 antagonistinin oksijen tüketiminde ve glukoz kullanımında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Maccarrone ve ark., 2010). Ayrıca, KB1 antagonistine maruz bırakılan insan kas miyotüplerinde glukoz oksidasyonu ile ilişkili enzimlerin RNA ekspresyonlarında artış gözlenmiş, AEA eklenmesi ile bu etkilerin azaldığı belirlenmiştir (Liu ve ark., 2005).

Adipoz doku ile iskelet kası arasındaki insülin direncinin gelişmesine neden olan bu negatif ilişkinin kısmen EKS tarafından yürütüldüğü öne sürülmektedir (Alptekin ve Keser, 2016).

Yağ Asitlerinin Endokanabinoid Sistem Üzerine Etkisi

Endokanabinoidlerin, besin alımının düzenlenmesinde ve enerji dengesinin sağlanmasında kritik bir rolü olduğu gibi beslenme tarzının veya beslenme örüntüsünün de endokanabinoid düzeyi üzerinde etkileri bulunmaktadır (Maccarrome ve ark., 2010).

Doymuş yağ asitleri alımı ile insülin direnci gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmekle birlikte yüksek yağlı diyetle bağlı EKS'nin aşırı bir şekilde uyarılmasının da insülin direnci ve diyabet gelişme riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk etmeni olan insülin direnci, EKS'nin aktivasyonunun artması ile doğrudan ilişkilidir. Bu ilişkide, karaciğerde KB1'in aracılık ettiği insülin inhibisyonunun rolü olduğu ifade edilmektedir (Alptekin ve Keser, 2016).

Hipotalamik nöronlar, enerji depolarını kontrol eden hem katabolik hem de anabolik proteinleri sentezler. Ayrıca, insülin, glukokortikoidler, leptin ve ghrelin için reseptörlere sahiptirler; bunların tümü beslenme durumunda değişikliklere işaret eder. KB1 reseptörü bu oreksijenik veya anoreksijenik sinyallerin birçoğu ile ortak lokalize olur, böylece endokanabinoidlerin gıda alımı ve enerji harcamasının homeostatik ve hedonik kontrolünde açıkça yer aldığını gösterir (Maccarrome ve ark., 2010).

Gerçekten, endokannabinoid seviyeleri açlık sırasında artarken toklukta azalır; buna göre, KB1 reseptörü agonistlerinin hipotalamusa doğrudan enjeksiyonu hiperfajik etkiler uygularken, KB1 reseptörü antagonistleri iştahta bir azalmaya yol açar. Endokanabinoidlerin katılımı, obez hayvan modellerinde leptin eksikliği olan ob/ob fareler ve leptin reseptörü eksik db/db fareler hipotalamik seviyelerinin patolojik olarak yükseldiği ve leptin uygulamasının bu aşırı üretimi azaltabildiği bulgusuyla kanıtlanmıştır. Endokanabinoidler, gıda alımını ve enerji dengesini kontrol etmedeki rollerinin yanı sıra, açlık, tokluk ve özel beslenme tercihi gibi iştah düzenlemesiyle bağlantılı motivasyon süreçlerinde de yer almaktadır (Di Marzo ve ark., 2001).

Endokanabinoidlerin, KB1 reseptörüne bağlanması, gıdanın lezzetini artırır: merkezi sinir sistemi veya FAAH inhibisyonuna endokanabinoid mikroenjeksiyonu, KB1 reseptörü antagonistleri tarafından geri döndürülebilen bir etki, yüksek yağlı/sükroz diyetinin beslenmesini uyarmaktadır (Maccarrome ve ark., 2010).

Escart'in-P'erez ve arkadaşları (Escartín-Pérez ve ark., 2009) KB1 reseptörü agonisti arakidonil-2'-kloroetilamid, alan sıçanların ön besleme süreleri kısalttığı için hiperfajik hale geldiklerini ve bunun sonucunda karbonhidrat içeren yiyeceklerin tercih edildiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık Koch Δ 9-THC uygulamasının yüksek yağlı diyet tüketimini artırdığını buldu (Koch ve Matthews, 2009).

Endokannabinoidler, gıda alımını etkileyen peptitlerin salınımını kontrol etmenin yanı sıra, ek bir mekanizma yoluyla farklı hipotalamik ağları modüle eder: Hem uyarıcı (glutamat aracılı) hem de inhibe edici (γ -aminobütirik asit aracılı) nörotransmitter salınımını inhibe ederek presinaptik nöronlarda geriye doğru hareket ederler. Bu nedenle, endokannabinoidlerin, (postsinaptik nöronlardan salınan) presinaptik KB1 reseptörüne bağlanması, glutamat salınımını inhibe ederek kortikotropin salgılayan hormon salınımını azaltır, ayrıca γ -aminobütirik asit salınımını inhibe ederek melanin yoğunlaştıran hormon üreten nöronları uyarır. Glukokortikoidler endokannabinoid sentezini ve salınımı uyarırken, leptin sentezi ve salınımı inhibe ettiğinden, iki etkiden hangisinin ortaya çıktığı hormon seviyelerine bağlıdır (Maccarrome ve ark., 2010).

Ghrelin, hipotalamustaki endokannabinoid içeriğini artırır ve bu da mideden ghrelin salınımını artmasına sebep olmaktadır. Her iki sinyalin oreksijenik etkisine, hipotalamusta AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesinin uyarılması ve karaciğer ve yağ dokusunda aktivitenin inhibisyonu aracılık etmektedir. Bu nedenle, bu enzimin hem merkezi hem de çevresel modülasyonu, endokannabinoidler ve ghrelin tarafından tetiklenen artan gıda alımı ve lipid depolamasını açıklayabilir (Maccarrome ve ark., 2010).

Sonuç olarak, hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, dokulardaki endokannabinoid düzeylerinin membran fosfolipidlerinin yapısındaki öncü araşidonik asidin bulunmasından ve diyet yağ asitlerinden önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir (Alptekin ve Keser, 2016).

Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hem biyosentez hem de degrade enzimlerinin ekspresyonlarındaki disregülasyon, pankreas ve subkutan yağ dokuda gözlenen endokannabinoid düzeylerindeki değişikliklerin en azından bir kısmından sorumlu gibi görülmektedir (Alptekin ve Keser, 2016).

Obezitenin ve hipergliseminin EKS enzimleri üzerindeki etkilerinin altında yatan temel neden, endokannabinoid düzeylerini kontrol eden leptin, insülin, glikokortikoidler ve muhtemelen ghrelin gibi metabolik hormonların düzeylerindeki ve aktivitelerindeki değişiklikler olabilir. Ayrıca besin tüketimini veya eksikliğini takiben ince bağırsakta AEA düzeylerindeki değişiklikler, anabolik veya katabolik enzimlerin aktivitesindeki değişikliklerden ziyade biyosentetik substratın varlığı ile ilişkilidir. Bu durumun beyinde ve adipoz dokuda da benzer olması, diyetin yağ asidi bileşiminin periferik endokannabinoid düzeylerini etkilediği hipotezini desteklemektedir (Alptekin ve Keser, 2016).

Endokannabinoid Sistem'in Obezite ile İlişkisi

Obezite, bozulmuş enerji homeostazı, yağ dokusunun düzensiz genişlemesi ve endokrin hormonal işlev bozukluğunun eşlik ettiği çok yönlü bir metabolik sendromdur. Beslenmede yer alan tüm uyaranlar, çeşitli besinlerin gıda alımını ve metabolik aktivitesini sağlamada önemli bir rol oynayan hipotalamus tarafından merkezi olarak kabul edilir, böylece yeterli vücut ağırlığını korur. Şimdiye kadar, enerji dengesini modüle etmede endokannabinoidlerin oynadığı rol, hem merkezi hem de çevresel alanlarda iyice yerleşmiştir (Rusconi ve ark., 2020).

Birkaç veri, endokannabinoid sistemin aşırı aktivitesinin obez bir fenotipi teşvik ettiğini göstermektedir. Aslında, endokannabinoid seviyeleri obezitenin başlangıcından önce artar, bu

da hiperaktif bir endokannabinoid sistemin metabolik bozuklukların bir sonucu olmaktan çok bir nedeni olabileceğini gösterir. Bu kanıt, insanlarda artan yağlanma ile endokannabinoid katabolizmasını azaltan FAAH yanlış anlam polimorfizmi arasında sıkı bir ilişki olduğunu gösteren epidemiyolojik ve genetik verilerle de desteklenmektedir. Alternatif olarak, endokannabinoidlerin uyguladığı uzun süreli etkiler, NAPE-PLD'nin artan aktivitesinden ve/veya öncü AA'nın artan kullanılabilirliğinden kaynaklanabilir. Buna göre, KB1 reseptörün farmakolojik blokajı veya genetik ablasyonu, kemirgenlerde gıda alımını azaltır ve fizyolojik metabolik parametreleri (lipidlerin plazma seviyeleri gibi) geri yükleyerek kilo kaybına yol açar. Karaciğerde, KB1 reseptörün aktivasyonu de lipogenezi artırır ve yağ asidi oksidasyonunu azaltmaktadır. Bu, yüksek yağlı diyet veya kronik etanol tüketiminden sonra gözlemlenen steatozun ortaya çıkmasına katkıda bulunmalıdır (Pagano ve ark., 2007).

Her iki durum da endokannabinoid biyosentez ve hepatik KB1 ekspresyonunu artıran çoklu doymamış yağ asitlerinin doku seviyelerini artırır, böylece karaciğerdeki endokannabinoid miktarını iyileştirir. Sonuç olarak, aşırı aktif endokannabinoid sinyali, azalmış apolipoprotein E aracılı trigliserid klirensi ile birlikte plazma trigliserit seviyelerinde bir artışa neden olmaktadır (Scheen ve ark., 2006).

Endokannabinoidlerin hiperaktivitesi depoya özgü görünmektedir: Örneğin, obez bireylerden alınan visceral ve abdominal yağ dokusu eksplantları hiperaktifken, gluteal yağ dokusu azalmış KB1 aktivitesini göstermektedir (Scheen ve ark., 2006).

Obezitede endokannabinoid sistem düzensizliğini açıklayan moleküler mekanizmaları anlamak, özellikle endokannabinoidler ve oreksijenik/anoreksijenik sinyaller arasındaki ince ayarlı çapraz konuşmanın ışığında, önemli bir konudur. Hatalı çalışan leptin sinyali olan hayvanlarda yapılan araştırmalar, leptinin farklı dokulardaki endokannabinoid miktarı ile sıkı bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Gerçekten de yapılan çalışmalar, leptin sinyali bozulduğunda endokannabinoid seviyelerinin arttığını göstermektedir. Tersine, aktif leptin sinyali, hipotalamustaki azalmış AEA ve 2-AG seviyeleri ile paraleldir (Scheen ve ark., 2006).

Son olarak endokannabinoid sistem, insülin direnci ve iltihaplanma dahil olmak üzere obezite ile ilgili komplikasyonlara da dahil olabilir, böylece tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir. Gerçekte, tamamen farklılaşmış adipositlerde, KB1'in endokannabinoidlere bağlanması, bir insülin duyarlılaştırıcı ve anti-enflamatuar sitokin olan adiponektinin sentezini ve salınmasını inhibe eder; bunun yerine ekspresyonu insülin direncini indükleyen hormonlar tarafından düzenlenen insüline benzer etkilere sahip bir sitokin olan visfatinin sentezini ve salınmasını uyarır (Rangasamy ve ark., 2013).

Obez hastalarda endokannabinoid sistem aşırı aktivasyonuna sıklıkla interlökin-6 dahil olmak üzere artmış enflamatuar sitokin salınımının eşlik ettiği gözlemi, potansiyel bir kısır döngünün ortaya çıkabileceği ve dolayısıyla aterojenik enflamasyona ve azalmış insülin duyarlılığına katkıda bulunma olasılığını ortaya koymaktadır (Rangasamy ve ark., 2013).

Sonuç

Vücuttaki metabolik sistemleri düzenlemede endokannabinoidlerin önemi gittikçe daha belirgin hale geldi, çünkü KB1 ve KB2'nin yıllar önce keşfedilmesine rağmen düzenleyici kontrollerinin kapsamı ve hassas mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Reseptör agonistlerinin ve antagonistlerinin geliştirilmesiyle kolaylaştırılan araştırmalar, endokannabinoid sistemin çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki potansiyel rolüne odaklanmıştır.

Son çalışmalar endokannabinoid sistemin düzenleyebileceğini göstermiştir:

- (a) kemik oluşumu ve osteoporoz;
- (b) vasküler inotropi ve kan basıncı;
- (c) iltihaplanma, bağışıklık ve trombüs oluşumu;
- (d) iştah ve besin alımı doğrudan beyinde ve dolaylı olarak ince bağırsak ve vagus sinir sinyalleri yoluyla;
- e) karaciğerde ve adipozda yağ birikimi ve oksidasyon;
- (f) pankreasta insülin üretimi ve kas ve yağda glikoz alımı.

Diyetin endokannabinoid sistemi ne ölçüde etkilediği, yeni ortaya çıkan bir araştırma alanıdır. Oruç tutma ve yeniden beslenme, en azından hayvan çalışmalarında, beyindeki ve ince bağırsaktaki endokannabinoid seviyeleri üzerinde nispeten güçlü bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yağ asitleri gibi belirli diyet bileşenlerinin endokannabinoid sistemi etkileyip etkileyemeyeceği belli değildir.

İki temel endokannabinoid, AEA ve 2-AG, araşidonik asitten sentezlenir, bu da işlevlerinin hücrel araşidonik asit ile yakından bağlantılı olduğunu ve diyet manipülasyonuna duyarlı olabileceğini gösterir. Bugüne kadar yapılan birkaç çalışma, tamamen tutarlı olmasa da, diyetdeki araşidonik asidin kendi başına endokannabinoid üretimini destekleyebileceğini, balık yağı ve omega 3 yağ asitlerinin ise endokannabinoid üretimini engelleme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Endokannabinoidlerin beyin ağlarını ve sinaptik iletimi, postsinaptik nöronlardan sentezlendikleri ve salındıkları ve presinaptik terminalde KB1 reseptörüne bağlandıkları retrograd bir sinyal yoluyla düzenledikleri açıkça belgelenmiştir. Sonuç olarak, presinaptik terminallerde nörotransmitterlerin salınması veya geri alınması, oldukça seçici bir yapı şeklinde modüle edilir.

Böyle bir retrograd sinyal, endokannabinoidlerin ağrı başlangıcını, psikomotor davranışı, hafızayı, uyanma/uyku döngülerini, termojenezi ve iştahı modüle etmesine izin verir. Endokannabinoidlerin çevresel fonksiyonları kontrol etme yeteneği, özellikle bu etkilerin altında yatan farklı mekanizmalar ışığında büyük ilgi görmüştür. Gerçekten de, endokannabinoidlerin üreme süreçlerini modüle ettiği, kardiyovasküler ve bağışıklık fonksiyonlarını düzenlediği, iştahı, gıda alımını ve enerji dengesini kontrol ettiği çalışmalar sonucunda iyi bilinmektedir. EKS, nöronal fonksiyonun düzenlenmesinde, özellikle nörogelişimsel mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte, Endokannabinoid sisteminin epigenetik değişikliklerle modülasyonunun altında yatan mekanizmalar (örneğin, DNA metilasyonu/demetilasyon, histon modifikasyonları) ve bunun tersi, özellikle nörogelişimi nasıl etkileyebilecekleri, büyük ölçüde gözden kaçmıştır.

Endokanabinoid sistemi, DNA metilasyonu veya histon modifikasyonları gibi spesifik mekanizmaları düzenleyerek epigenetik bir eylemi teşvik edebilir ve bu da, gelişen sinir sisteminde anahtar rol oynayan genlerin ifadesinde değişikliklere neden olabilir.

Ek olarak, epigenetik mekanizmalar ayrıca, sırasıyla tip 1 ve 2 kanabinoid reseptörlerini kodlayan KB1 ve KB2 gibi endokanabinoid sistemiyle ilişkili genleri inhibe ederek endokanabinoid sistemini düzenleyebilir. Bu anlamda, endokanabinoid sistemi ile bu epigenetik modifikasyonlar arasındaki yakın düzenleyici etkileşim, nörogelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir ve bozulması, nörogelişimle ilgili bozuklukların başlamasına yol açabilir.

Bütün bunlar göz önüne alındığında, özellikle beynin en savunmasız olduğu aşamada, endokanabinoid sistem ile epigenetik mekanizmalar arasındaki bu karmaşık etkileşimin altında yatan mekanizmaları anlamak için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

(Alptekin ve Keser, 2016) Alptekin, İ. M., & Keser, A. (2016). Endokanabinoid Sistem, İnsülin Direnci ve Yağ Asitleri Arasındaki İlişki. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(2), 144-153.

Alvarez, M. C., Maso, V., Torello, C. O., Ferro, K. P., & Saad, S. T. O. (2018). The polyphenol quercetin induces cell death in leukemia by targeting epigenetic regulators of pro-apoptotic genes. *Clinical epigenetics*, 10(1), 1-11.

Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106.

Behl, T., Chadha, S., Sachdeva, M., Sehgal, A., Kumar, A., Venkatachalam, T., ... & Bungau, S. (2020). Understanding the Possible Role of Endocannabinoid System in Obesity. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 106520.

Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M. H., Vogel, Z., ... & Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*, 353(1), 23-31.

Berger, A., Crozier, G., Bisogno, T., Cavaliere, P., Innis, S., & Di Marzo, V. (2001). Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acyl ethanolamines in piglets. *Proceedings of the national Academy of sciences*, 98(11), 6402-6406.

Boerner, C., Martella, E., Hoell, V., & Kraus, J. (2012). Regulation of opioid and cannabinoid receptor genes in human neuroblastoma and T cells by the epigenetic modifiers trichostatin A and 5-aza-2'-deoxycytidine. *Neuroimmunomodulation*, 19(3), 180-186.

Bouaboula, M., Hilairat, S., Marchand, J., Fajas, L., Le Fur, G., & Casellas, P. (2005). Anandamide induced PPAR γ transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *European journal of pharmacology*, 517(3), 174-181.

Cardenas, A., Rifas-Shiman, S. L., Agha, G., Hivert, M. F., Litonjua, A. A., DeMeo, D. L., ... & Baccarelli, A. A. (2017). Persistent DNA methylation changes associated with prenatal mercury exposure and cognitive performance during childhood. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.

Carr, T. P., Jesch, E. D., & Brown, A. W. (2008). Endocannabinoids, metabolic regulation, and the role of diet. *Nutrition research*, 28(10), 641-650.

Di Marzo, V., Goparaju, S. K., Wang, L., Liu, J., Bátkai, S., Járαι, Z., ... & Kunos, G. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 410(6830), 822-825.

Di Marzo, V., Sepe, N., De Petrocellis, L., Berger, A., Crozier, G., Fride, E., & Mechoulam, R. (1998). Trick or treat from food endocannabinoids. *Nature*, 396(6712), 636-636.

Dupont, C., Armant, D. R., & Brenner, C. A. (2009, September). Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 5, p. 351). NIH Public Access.

Escartín-Pérez, R. E., Cendejas-Trejo, N. M., Cruz-Martínez, A. M., González-Hernández, B., Mancilla-Díaz, J. M., & Florán-Garduño, B. (2009). Role of cannabinoid CB1 receptors on macronutrient selection and satiety in rats. *Physiology & behavior*, 96(4-5), 646-650.

Farhan, M., Ullah, M. F., Faisal, M., Farooqi, A. A., Sabitaliyevich, U. Y., Biersack, B., & Ahmad, A. (2019). Differential methylation and acetylation as the epigenetic basis of resveratrol's anticancer activity. *Medicines*, 6(1), 24.

Gao, X., Xu, Y. X., Janakiraman, N., Chapman, R. A., & Gautam, S. C. (2001). Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochemical pharmacology*, 62(9), 1299-1308.

Gomes, T. M., da Silva, D. D., Carmo, H., Carvalho, F., & Silva, J. P. (2020). Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. *Pharmacological Research*, 162, 105237.

Hardy, T. M., & Tollefsbol, T. O. (2011). Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 3(4), 503-518.

Hildebrandt, A. L., Kelly-Sullivan, D. M., & Black, S. C. (2003). Antiobesity effects of chronic cannabinoid CB1 receptor antagonist treatment in diet-induced obese mice. *European journal of pharmacology*, 462(1-3), 125-132.

Hansen, H. S., & Diep, T. A. (2009). N-acylethanolamines, anandamide and food intake. *Biochemical pharmacology*, 78(6), 553-560.

Jansma, J., Brinkman, F., van Hemert, S., & El Aidy, S. (2020). Targeting the endocannabinoid system with microbial interventions to improve gut integrity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110169.

Juan-Picó, P., Fuentes, E., Bermúdez-Silva, F. J., Diaz-Molina, F. J., Ripoll, C., de Fonseca, F. R., & Nadal, A. (2006). Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β -cell. *Cell calcium*, 39(2), 155-162.

Kedhari Sundaram, M., Hussain, A., Haque, S., Raina, R., & Afroze, N. (2019). Quercetin modifies 5' CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*, 120(10), 18357-18369.

Kim, J., Li, Y., & Watkins, B. A. (2011). Endocannabinoid signaling and energy metabolism: a target for dietary intervention. *Nutrition*, 27(6), 624-632.

Koch, J. E., & Matthews, S. M. (2001). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol stimulates palatable food intake in Lewis rats: effects of peripheral and central administration. *Nutritional Neuroscience*, 4(3), 179-187.

Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.

Liu, H. L., Chen, Y., Cui, G. H., & Zhou, J. F. (2005). Curcumin, a potent anti-tumor reagent, is a novel histone deacetylase inhibitor regulating B-NHL cell line Raji proliferation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(5), 603-609.

Liu, Y. L., Connoley, I. P., Wilson, C. A., & Stock, M. J. (2005). Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep ob/Lep ob mice. *International journal of obesity*, 29(2), 183-187.

Lu, H. C., & Mackie, K. (2020). Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.

Maccarrone, M., Gasperi, V., Catani, M. V., Diep, T. A., Dainese, E., Hansen, H. S., & Avigliano, L. (2010). The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annual review of nutrition*, 30, 423-440.

Malaguarnera, L. (2019). Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*, 11(5), 946.

Marcu, M. G., Jung, Y. J., Lee, S., Chung, E. J., Lee, M. J., Trepel, J., & Neckers, L. (2006). Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Medicinal chemistry*, 2(2), 169-174.

Martin, D. A., & Bolling, B. W. (2015). A review of the efficacy of dietary polyphenols in experimental models of inflammatory bowel diseases. *Food & function*, 6(6), 1773-1786.

Matias, I., & Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27-37.

Meccariello, R., Santoro, A., D'Angelo, S., Morrone, R., Fasano, S., Viggiano, A., & Pierantoni, R. (2020). The epigenetics of the endocannabinoid system. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 1113.

Mechoulam, R., Berry, E. M., Avraham, Y., Di Marzo, V., & Fride, E. (2006). Endocannabinoids, feeding and suckling—from our perspective. *International Journal of Obesity*, 30(1), S24-S28.

Meeran, S. M., Ahmed, A., & Tollefsbol, T. O. (2010). Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clinical epigenetics*, 1(3-4), 101-116. Meeran, S. M., Ahmed, A., & Tollefsbol, T. O. (2010). Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clinical epigenetics*, 1(3-4), 101-116.

Merdol, T. K. (2018). DNA Metilasyonu ve Beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(2), 103-106.

Mıhçıoğlu, D. (2019). Epigenetik Mekanizmaların Besinlerin Biyoaktif Bileşenleri ile İlişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(3), 102-108.

Osei-Hyiaman, D., DePetrillo, M., Pacher, P., Liu, J., Radaeva, S., Bátkai, S., ... & Kunos, G. (2005). Endocannabinoid activation at hepatic CB 1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *The Journal of clinical investigation*, 115(5), 1298-1305.

Pagano, C., Pilon, C., Calcagno, A., Urbanet, R., Rossato, M., Milan, G., ... & Vettor, R. (2007). The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), 4810-4819.

Pandey, R., Mousawy, K., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. (2009). Endocannabinoids and immune regulation. *Pharmacological research*, 60(2), 85-92.

Rangasamy, S., D'Mello, S. R., & Narayanan, V. (2013). Epigenetics, autism spectrum, and neurodevelopmental disorders. *Neurotherapeutics*, 10(4), 742-756.

Ruby, M. A., Nomura, D. K., Hudak, C. S., Mangravite, L. M., Chiu, S., Casida, J. E., & Krauss, R. M. (2008). Overactive endocannabinoid signaling impairs apolipoprotein E-mediated clearance of triglyceride-rich lipoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(38), 14561-14566.

Rusconi, F., Rubino, T., & Battaglioli, E. (2020). Endocannabinoid-Epigenetic Cross-Talk: A Bridge toward Stress Coping. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6252.

Scheen, A. J., Finer, N., Hollander, P., Jensen, M. D., Van Gaal, L. F., & RIO-Diabetes Study Group. (2006). Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *The lancet*, 368(9548), 1660-1672.

Sharkey, K. A., & Wiley, J. W. (2016). The role of the endocannabinoid system in the brain–gut axis. *Gastroenterology*, 151(2), 252-266.

Sugiura, T., Kobayashi, Y., Oka, S., & Waku, K. (2002). Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 66(2-3), 173-192.

Stoffel, W., Holz, B., Jenke, B., Binczek, E., Günter, R. H., Kiss, C., ... & Addicks, K. (2008). $\Delta 6$ -Desaturase (FADS2) deficiency unveils the role of $\omega 3$ - and $\omega 6$ -polyunsaturated fatty acids. *The EMBO journal*, 27(17), 2281-2292.

Valinluck, V., & Sowers, L. C. (2007). Inflammation-mediated cytosine damage: a mechanistic link between inflammation and the epigenetic alterations in human cancers. *Cancer research*, 67(12), 5583-5586.

Zhang, F., Koh, G. Y., Jeansonne, D. P., Hollingsworth, J., Russo, P. S., Vicente, G., ... & Liu, Z. (2011). A novel solubility-enhanced curcumin formulation showing stability and maintenance of anticancer activity. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(7), 2778-2789.

Zia, A., Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A. M., & Samarghandian, S. (2021). The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111119.

Wang, D., Wang, H., Ning, W., Backlund, M. G., Dey, S. K., & DuBois, R. N. (2008). Loss of cannabinoid receptor 1 accelerates intestinal tumor growth. *Cancer research*, 68(15), 6468-6476.

Megaloblastik Anemi Kan Şekeri Regülasyonunu Etkiler Mi?

Bünyamin AYDIN

Giriş

Diyabetes Mellitus (DM), tüm dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin çoğundan uzun dönem içerisinde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Bu komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi de glisemik kontrol ile ilişkilidir. Glikolize proteinler diyabetik hastalarda glisemik kontrolün göstergesi olarak kullanılır. Glikolize proteinler içerisinde en sık kullanılan ve kronik komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinen glikozile hemoglobin (HbA1c) 'dir. HbA1c DM tanısı ve takibinde kullanılmaktadır (1).

Yetişkinlerde bulunan hemoglobin tipleri arasında hemoglobin A (HbA) (%95-98), hemoglobin A2 (HbA2) (%2-3) ve fetal hemoglobin (HbF) (%1) bulunur. Ayrıca elektroforez ile tanımlanabilen HbA0, HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c, HbA' nın alt tipleridir. HbA1c, HbA1' in %70-90' ını temsil eder ve HbA1' in glikozillenmiş formudur (2). Eritrositler (RBC) glukozu serbest geçirgen olduğundan HbA1c oluşma hızı, RBC' lerin dolaşımında bulunduğu sürece ortamda var olan glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır. RBC' lerin yaşam süresi yaklaşık 2-3 ay olduğuna göre HbA1c 2-3 ay boyunca maruz kalınan ortalama glukoz düzeyini gösterir (3).

B 12 vitamini eksikliği en sık olarak gıdaya bağlı kobalamin malabsorpsiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta yapılan büyük araştırmalarda B12 vitamini eksikliği prevalansının yaş aralığına göre değiştiği, 20-39 yaşındakilerin en az %3'ünü, 40-59 yaşındakilerin %4'ünü ve 60 yaş ve üzeri olanların %6'sını etkilediği gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde eksiklik çok daha yaygındır (4).

Son üç aylık ortalama kan şekeri seviyesinin klinik bir göstergesi olarak kullanılan HbA1c, DM tanısı ve takibinde kullanılan laboratuvar tetkiklerinden birisidir. (5,6). ADA kılavuzuna göre, diyabetin komplikasyonlarını önlemek için HbA1c seviyesinin %6,5'in altında tutulması önerilmektedir.

Patogenez

HbA1c testindeki teknik hataları ortadan kaldırmak için ulusal standartlar mevcut olsa da yapılan çalışmalar ırk, yaş, diyet, ilaç ve eşlik eden hastalıklar gibi faktörlerin de HbA1c seviyelerini değiştirebileceğini göstermiştir (2). Demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı nutrisyonel anemilerde ve anormal hemoglobinopatilerde (HbF ve HbS gibi) hatalı yüksek HbA1c seviyeleri olabilirken, hemolitik anemilerde yanlış düşük HbA1c seviyeleri görülebilmektedir (7). Hemoglobinin glikolizasyonu geri döndürülemez bir işlemdir. Dolayısıyla eritrositte (RBC) HbA1c seviyeleri hücre yaşı ile artacaktır (3). B12 vitamini eksikliği anemisi artmış RBC sağ kalım süresine neden olduğu için yanlış yüksek HbA1c düzeylerine neden olabileceği ileri sürülmektedir (3,8).

Uluslararası Uzman Komitesi klinisyenleri diyabetik hastaların takibinde, RBC' lerin turnoverini etkileyebilecek her türlü durumdan haberdar olunması konusunda uyarmıştır (9). HbA1c'nin hematolojik inceleme ve anemi indekslerinden elde edilen bilgilere dayalı olarak

yorumlanması, yanlış veya eksik tanının önlenmesine yardımcı olabilir ve anemisi olan hastalarda HbA1c, glisemik kontrolün bir parametresi olarak dikkatle değerlendirilmelidir (10).

Bu Alanda Yapılmış Çalışmalar

Literatürlerde B12 eksikliği ile HbA1c arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. İlk çalışma 1990 yılında Gram-Hansen ve ark. tarafından yapılmış olup, hem demir (n=10) hem de vitamin B12 (n=10) eksikliği anemisi olan hastalarının tedavi sonrası HbA1c konsantrasyonlarında anlamlı düşme olduğunu bildirmişlerdir (11). Capoor ve ark. ise 30 demir eksikliği anemisi (DEA), 30 vitamin B12 eksikliği anemisi olan hastaları, 30 kontrol grubu ile bazal HbA1c düzeyini karşılaştırmışlardır. DEA ve vitamin B12 eksikliği olan hastaların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek HbA1c değerlerine sahip olduğunu saptamışlardır (12). Yine benzer bir çalışmada 60 DEA' lı, 60 vitamin B12 eksikliği anemili hasta, 60 kontrol grubu ile bazal HbA1c konst karşılaştırılmıştır. Vitamin B12 eksikliği anemisi ve DEA grubunda daha yüksek HbA1c saptanmıştır (13). Yapılan farklı bir çalışmada ise 100 DEA, 100 vitamin B12 eksikliği anemisi olan hastalar tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası değerleri 100 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış vitamin B12 eksikliği anemisi ve DEA tedavisinden sonra HbA1c nin anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır (14).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği anemisinin tedavisi ile HbA1c düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada Vit B12 replasmanı ile sağlanan her 0.94 g/dL lik Hgb artışının, %0.24' lük bir HbA1c düşüşüne karşılık geldiği saptanmış olup anemi ne kadar derin ise HbA1c' nin yanlış yüksekliğinin o kadar fazla olacağı belirtilmiş ve klinisyenler bu konuda uyarılmıştır. DM tanısı ve takip kriteri olarak anemik hastalarda HbA1c nin güvenilirliğinin azaldığı gösterilmiştir (15).

Sonuç

Vitamin B12 eksikliği anemisi ile yapılan çalışmalarda B12 replasman tedavisi ile HbA1c düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Anemi ne kadar derinde HbA1c deki aldatici yükselik o kadar fazla olabilmektedir. HbA1c düzeyine göre DM tanısı veya tedavi kararı verilmeden önce vitamin B12 eksikliği anemisinin düzeltilmesi, hastaların yanlış DM tanısı almasını ve kan şekeri regüle olmayan diyabetik hastalardaki tedavi değişikliklerinin önüne geçebilir. Vitamin B12 eksikliği olan diyabetik hastalara HbA1c yüksekliğine göre ek tedavi vermek hastalarda hipoglisemi riskini artıracak hem de devlet ekonomilerine ek ilaç maliyetleri getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Krishnamurti U, Steeffes MW. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2001;47(7):1157-65.
2. Hanas R, John G: International HBA1c Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1903–4.
3. Saudek CD, Rastogi R, Derr RL. Assesment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. *J Assoc Physicians India* 2005;53(4):299-304.
4. Allen, Lindsay H. “How common is vitamin B-12 deficiency?.” *The American journal of clinical nutrition* vol. 89,2 (2009): 693S-6S.
5. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1):6-15.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):14-31.
7. Vikøren TB, Berg JP, Berg TJ. Sources of error when using haemoglobin A1c. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(4):417-21.
8. Hellman R. When are HbA1c values misleading? *AACE Clin Case Rep.* 2016;2(4):377-79.
9. International Expert Committee. International Expert Committee report on therole of A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327-34.
10. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 8371-78.
11. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med.* 1990;227:133–136.
12. Capoor DS, Chaturvedi DS, Manglunia DA, Singla DA, Gupta DA, Sharma DK. Impact of iron and vitamin B12 anemia at glycosylated hemoglobin level: a case-control study. *IOSR-JDMS.* 2017; 16:1-4.
13. Bansal, R. K, Agarwal K, Goyal M, Sharma V. Study of iron and vitamin b12 deficiency anaemia at glycosylated hemoglobin level: a case control study. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research.* 2019; 8(3): 211-16.
14. Pilla R, Palleti SK, Rayana R, Skss SR, Abdul Razzack A, Kalla S. Glycated Haemoglobin (HbA1c) Variations in Nondiabetics With Nutritional Anemia. *Cureus.* 2020 Nov 13;12(11):e11479.
15. Aydin B, Cansu GB, Ozlu C. Relationship between glycosylated hemoglobin and vitamin B12 deficiency anemia. *North Clin Istanbul.* 2022;9(5):459-463.

Yanık Rehabilitasyonunda Güncel Yaklaşımlara Anatomik Bir Bakış

Rukiye ÇİFTÇİ¹

GİRİŞ

Fizik, elektrik, radyoaktif maddeler gibi etkenlerle doku bütünlüğünün bozulması ile karakterize yaraya yanık denir. Bu yaranın büyüklüğüne ve derinliğine bağlı olarak vücut sıvı, elektrolit kaybeder. Her yıl 486.000'den fazla insan ciddi yanıklar için tıbbi tedavi görüyor (Association, 2016) ve dünya genelinde 180.000 kişi yaralanmaları nedeniyle ölüyor. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlandığı şekliyle yanık yaralanması, 'öncelikle ısı veya radyasyon, radyoaktivite, elektrik, sürtünme veya kimyasallarla temastan kaynaklanan deri veya diğer organik doku yaralanmasıdır (Aghakhani et al., 2015). Bu yaralanmalar, ölümcül olmasalar bile, çoğu ev veya işyeri ortamında olmak üzere, hastaneye yatış morbiditesinin ve uzun süreli hastanede kalış süresinin önde gelen nedenidir. Türkiye'de her yıl 70.000 kişi yanık merkezinde ya da hastanede tedavi gerektirecek şekilde yanmaktadır. Termal yanıklar sonucunda her yıl yaklaşık 40.000 kişi hastanede bakım ve tedavi altına alınmaktadır. Yanıkların %75'i alev ile meydana gelirken, en sık görülen ev yanıklarının nedeni sigara olduğu belirtilmektedir (Parry, Esselman, & Association, 2011).

Koruyucu örtüsü kaybolur. Zararlı bazı mikroorganizmaların vücuda girmesiyle çok ciddi hayati sorunlar ortaya çıkar. Yanık tedavisi sadece bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve nonfonksiyonel de olsa doku bütünlüğünün sağlanması değildir. Çünkü; ağır yanıklarda başından itibaren sistemli bir rehabilitasyon programı uygulanmazsa hastanın sağlığı tehlikeye girecektir. Yanık hastalarında tekrar tekrar çeşitli düzeltici ameliyatlara gereksinim duyulabilir. Yanık rehabilitasyon ekibi yanıkla uğraşan genel cerrah, plastik cerrah, fiziyatrist, iş uğraşı terapisti, fizyoterapist, psikolog, sosyal hizmet uzmanı gibi elamanlardan oluşmaktadır. Yanık tedavisi ve rehabilitasyonu için yanık tedavi ve rehabilitasyon üniteleri oluşturmak ve iş birliği içinde çalışmak gerekir (Bartlett, Simonton, Allyn, Martinez, & Feinberg, 1978).

Yanık etkeni ile ilk karşılaşan ve etkilenen organ deridir. Deri kalınlığının %5'ini epidermis, %95'ini dermiş oluşturur. Dermiş uzanan kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri gibi epidermis eklerinin çevresinde epitel hücreleri bulunur. Yanıkta epitalizasyon bu hücrelerin rejenerasyonu ile olur (Association, 2016; Bartlett et al., 1978; Boswick Jr, 1987).

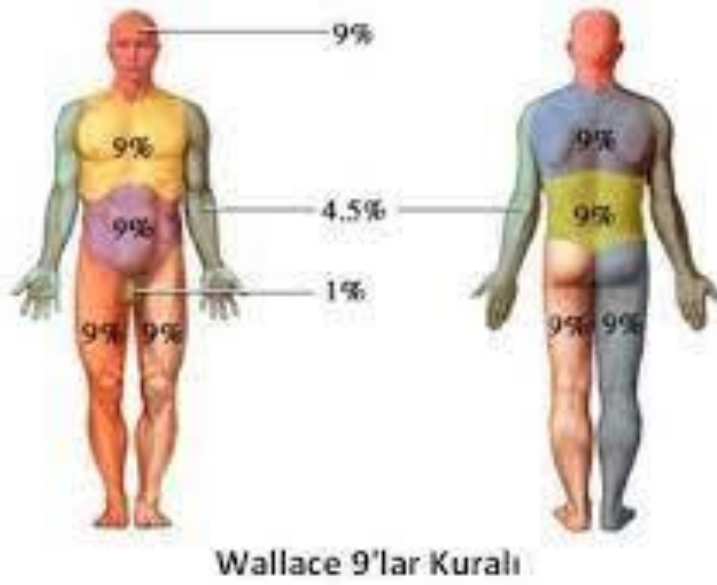
YANIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Yanığın şiddetini belirlemede yanığın genişliği, yanığın derinliği ve yanan vücut bölgesi değerlendirilir.

1. Yanığın genişliği:

Erişkinlerde "dokuzlar kuralı" genel bir fikir verebilir. Çocuklar için daha hassas diyagramların kullanılması daha uygun olacaktır. Pratik hesaplamada, hastanın parmakları bitişik olarak elin ayası ile birlikte yüzeyi, toplam vücut yüzey alanının %1'i olarak kabul edilebilir (Şekil 1).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi,



Şekil 1: Dokuzlar kuralı (Bartlett et al., 1978).

2. Yanık Dereceleri: Yanık tedavisinin daha etkili bir şekilde planlanması için yanıklar değişik şekilde tasnif edilir.

Yanıklar, pratik uygulamada yüzeysel ve derin dermal yanıklar olarak ayrılır.

Yüzeysel yanıklarda dermis kaybı yoktur veya çok azdır. Birinci derece ve yüzeysel ikinci derece olan bu yanıklar sıklıkla 3 hafta içinde sekelsiz olarak iyileşirler.

Derin dermal yanıklarda dermis kısmen veya tamamen etkilenmiştir. Dermis hasarı ve derin dokuların tutulumuna göre derin ikinci derece, üçüncü ve dördüncü derece yanıklar olarak sınıflanır. Bunlar sıklıkla 3 haftadan uzun sürede iyileşecek yanıklardır ve yine sıklıkla cerrahi girişim gerektirirler.

Birinci derece: Bu tür yanıkta epidermis sağlamdır, eritem vardır, örn. güneş yanıkları

İkinci derece: Epidermis bütünlüğü bozulmuş, dermisin üst tabakalarına sınırlı ise yüzeysel ikinci derece, dermisin alt (retiküler) tabakaları tutulmuş ise derin ikinci derece yanık oluşmuştur. Yüzeysel çok ağrılı iken derin ikinci derecede daha az ağrı ve künt bası hissi hakimdir.

Üçüncü derece: Dermisin tüm katları tutulur. Deri sert, basık, soluk, ağrısızdır, tromboze damarlar izlenir, klasik yanık eskarı vardır.

Dördüncü derece: Cildin tüm katları, cilt altı yağ ve derin yapılar (kas, tendon, vb) tutulur, kömürleşmiş görünüm vardır (Bartlett et al., 1978; Boswick Jr, 1987).

Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi üç evreden oluşur:

1. İltihabi (enflamasyon) evre.
2. Proliferasyon (fibroplazia) evresi.
3. Matürasyon (olgunlaşma) evresi.

İltihabi evre yaranın karakterine bağılı olarak 5 gün, proliferasyon evresi 5-15 gün, matürasyon evresi ise yılları kapsayabilir. Yaralanmayı takiben damar duvarında vazokonstrüksiyon, ardından histamin, kinin, prostaglandin gibi doku hormonlarına bağılı olarak vazodilatasyon gelişir. Bunun sonucunda kapiller permabilite artar. Yara zeminine şekilli damarlar ve plazma sızar. Bunlar pıhtılaşma ürünü olan fibrin lifleri ile yara zeminini doldurur. Yara sahasına gelen lökositler mikroorganizmalara karşı yarayı korur. Üçüncü günden sonra yara tabanında yeni bir hücre görülmeye başlar; bu hücre fibroblastdır. Fibroblastlar yara iyileşmesinin temel yapı elemanı olan kollejen lifleri üreterek yara evresi devreye girer. Üçüncü haftadan itibaren ortmdaki fibroblastlar azalır, üretilen kollejen lifler düzenli ve çapraz birimler haline gelmeye başlar. Böylece matürasyon evresine geçilmiş olur. Matürasyon evresi ilerledikçe nedbe (skar) dokusu sertleşir ve güçlenir. Bu süre iki yıla kadar devam edebilir (Demling & Way, 1994; Parks, Evans, & Larson, 1978).

Proliferasyon evresinde, açık yara zemininde görülen kırmızı renk granülasyon dokusuna aittir. Bu doku kapiller damarlar, kolejen lifleri ve iltihabi hücrelerden kurulu bir ünitler topluluğudur. Yarada anjiyogenez (damarlanma) ve yara iyileşmesinin geliştiğini gösterir.

Kapalı yaranın epitel ile örtülmesi (epitelizasyon) iki günde tamamlanır. Epitelizasyon kapalı yaralarda çevre epitel hücrelerinin göçüyle oluşur.

Defekti geniş ve derin açık yanık yaraları kendiliğinden kaybolmaz. Çünkü epidermis ekleri kaybolur. Ancak yaranın olduğu yerde deri mobilse organizma kontraksiyon mekanizmasını kullanarak bu defekti kapamaya çalışır. Ancak kontraksiyon yardımıyla kapanan defekt üzerindeki nedbe çirkin görünümlü ve nonfonksiyeneldir.

Birinci derece yanıklar arkalarında hiçbir fonksiyonel ve estetik kusur bırakmadan düzelir. İkinci derece yanıkların yüzeysel olanlarında minimal skar dokusu ve renk değişikliği meydana gelir. İkinci derecede derin ve üçüncü derece yanıklar ise aralarında ağır fonksiyonel ve estetik kusur bırakır. Yanık yarası ne kadar geç kapanır veya ne kadar geç greftlenirse bu kusurlar o derece belirgin olur. Yanık yaralarının enfekte olması yanık zemininde gelişecek skarın azmasına yardım edecektir. Yanıkta yetersiz bir tedavi, yanığın derinliğinin artmasına neden olacaktır (Demling & Way, 1994).

YANIK REHABİLİTASYONU

Yanık rehabilitasyonunun temel amacı; eklem hareketini devam ettirmek, kas kitlesi kaybını önlemek ve deformitenin önüne geçmektir. Rehabilitasyon programı erken başlanmalıdır.

Tıbbi bakımdaki ilerlemeler ağır yanıklı hastaların bile yaşamasını ve topluma dönüşünü sağlamıştır. Yanıkta rehabilitasyon çalışmaları şu amaçları içerir:

- a) Hareket kısıtlılığının oluşmasına engel olmak ve ya meydana gelmiş olanı tedavi etmek,
- b) Estetik ve fonksiyonel kusurları en aza indirmek,
- c) Zayıflama ve özellikle kas kitlesi kaybının önüne geçmek,
- d) Hastayı bir an önce işine, okuluna ve normal günlük aktivitesinin başına döndürmek.

Yanıkta her hastanın rehabilitasyonu kendine özgü olmakla beraber tüm rehabilitasyon çalışmalarının ortak ilkeleri vardır:

- a) Rehabilitasyona erken başlamak,

- b) İlk gün mümkün olan aktif hareketler tüm vücut bölgelerine yapılmalıdır,
- c) Bakım programları hastayı uzun süre yatağa bağlamamalı,
- d) Enfeksiyonla mücadele,
- e) Kontraktürlerin önlenmesi,
- f) Psikolojik desteğin sağlanması olarak sıralanır (Boswick Jr, 1987).

BASINÇ GIYSİLERİ

Nedbeleri düzleştirmek ve yakın zamanda iyileşmiş yara ve yakın zamanda iyileşmiş yara ve greftlere vasküler destek sağlamak amacıyla, çeşitli basınç uygulamaları kullanılır. Giysiler sonraları daha ince, daha küçük ve kuru olmakla birlikte, başlangıçta hantal ya da ıslak giysiler üzerine elastik bandajlar kullanılmaktadır.

Tüm ödem çözüldüğü zaman, hastadan uzun dönem basınç giysileri için ölçü alınabilir. Eğer bir yanık 2-3 haftadan daha kısa sürede iyileşirse, uzun süreli basınca ihtiyaç yoktur. Yanık %90 iyileştiği zaman, hazır basınç giysilerinin kullanımına başlanabilir. Hazır giysi giyilmeden önce, geride kalan açık alanların üzerine, genellikle kuru ya da yağlı gazlı bez uygulanır. Nedbeleşme sürecinin devamı nedeniyle, nedbe matür haline gelinceye kadar 23 saat boyunca basınç giysileri giyilmelidir (Bartlett et al., 1978; Boswick Jr, 1987; Parks et al., 1978).

POZİSYONLAMA

Yanmış ekstremitenin elevasyonu, ödem kontrolünde çok önemlidir. Bu, özellikle sıvı volümlerinin değişken olduğu iyileşmenin resültasyon fazı süresince kritiktir ve kasfonksiyonu ve aktivite düzeyi eski haline gelinceye kadar önemini korur. Hasta istirahatte ise, yanık yarası tipik kontraktür pozisyonunun tersine, tam olarak uzatılmış şekilde pozisyonlanmalıdır. Pozisyonlar, sinir ve kas gibi yumuşak dokulara ek bir basıncı ya da travmayı minimele indirmek için kullanılmalıdır. Yatak istirahatinde olan hastalar, yüksek hava akımlı yatak kullanıyor olsalar bile, deride ilave bozuklukların oluşmasını engellemek için her 2 saatte bir pozisyon değiştirilmelidir (Boswick Jr, 1987).

SPLİNTLEME

Kontraktürleri önlemek ve nedbe dokusuna germe ve basınç uygulamak amacıyla postoperatif immobilizasyon için splintleme kullanılır. Postoperatif immobilizasyon için eğer splintlemeye ihtiyaç varsa, splint ameliyathanede uygulanmalı ve alttaki deri greftinin durumuna ve kalınlığına bağlı olarak 5-7 gün boyunca çıkartılmamalıdır. Başlangıç egzersizlerinin 5. Dakikası içinde aktif hareket açıklığı sağlanabildiği zaman, splintlemenin daha fazla sürdürülmemesi gerektiği belirtilmektedir. Eğer harekete geçme ve hareket etme sırasında zorluk varsa gece splinti gereklidir. Eğer yanıklı hasta koopere değilse ve iyi tanımlanmış hareket defisitleri varsa, uzun süre splintleme endikedir.

Statik splintler, greftleme sonrası immobilizasyon süresince belli bir pozisyonun ya da egzersiz veya aktivite ile kazanılan hareket açıklığının devamını sağlayabilirken, dinamik splintler skar dokusu ve yumuşak dokuya yavaş ve sürekli bir germe sağlarlar (Esselman, Thombs, Magyar-Russell, & Fauerbach, 2006; Parks et al., 1978).

HAREKET AÇIKLIĞI VE GERME

Kısa ve sık egzersiz seansları, uzun periyotlardan daha iyidir. Eğer egzersiz ve aktivite gün boyunca sık sık yapılırsa kontraktür önlenmesinde etkili olabilir. Yanık birden fazla eklemi kaplamışsa, yara ya da nedbenin tümüyle tam olarak esnetilebilmesini kolaylaştırmak için, tek

tek eklemleri germenin yanında kombine germe önemlidir. Eğer mümkünse aktif hareket açıklığı pasif hareket açıklığına tercih edilmelidir. Çünkü aktif hareket açıklığı, hastaların kendi kaslarını aktif olarak kullanmalarını sağlar. Kontrakte olan nedbe dokusunun çekimine karşı koymak için, antagonist kasların kuvvetine ihtiyaç vardır. Pasif germeler yavaş yapılmalıdır, hiçbir zaman deride soluklaşmaya yol açacak gerginlik noktasını geçmemelidir (Boswick Jr, 1987).

AMBULASYON VE MOBİLİTE

Herhangibi bir nedenle yatak istirahati, derin ven trombozu ve yatak yaraları gibi komplikasyon risklerine maruz bırakır. Yanakta hayatta kalanlar, gün boyunca mümkün olduğu kadar çok yatak dışında kalmaya teşvik edilmelidir. Ayak tabanı etkilenmiş olsa bile, yanık alt ekstremiteler için tam yük aktarımı esastır. Yük aktarımı aktif kas fonksiyonu gerektirir, bu derin venöz dönüşü aktive eder (Gray et al., 1982).

FONKSİYONEL EĞİTİM

Hastanın daha önceki günlük rutininin bilinmesi, hastanede yattığı sıradaki gelişmeler için uygun bir tedavi planlanmasında yardımcıdır. İş, hobiler, bitirilen okul düzeyi ve kişisel ilgi alanları uygun ve kullanılabilir olduğu yerlerde, tedavi programı ile birleştirilmelidir. Beslenme, giyinip-soyunma ve kişisel hijyen gibi temel ihtiyaçların başarıyla yerine getirilmesi, hastanın ilerlemesine ve kendini iyi hissetmesine katkıda bulunur (Korp, Richard, Hawkins, Renz, & Blackbourne, 2011).

HASTA EĞİTİMİ

Rehabilitasyon programından iyi bir sonuç alabilmek için hastanın katılımında sağlanmalı ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir. Hasta yakınları genel olarak yanık yaraları kapanır kapanmaz skar dokusu gelişiminin bittiğine inanırlar. Oysa skar dokusundaki kontraktıl kuvvetler skar dokusu gelişimini durduruncaya kadar devam eder. Bu kontraktıl kuvvetler iki yıla kadar sürer. Egzersizler bunlara karşı koyan en iyi yöntemdir.

Hasta, varsa açık yarası konusunda bilgilendirilmelidir. Yeni greftlenmiş sahaların su ve sabunla yıkanması ve günde iki kez lanolin-vazelin karışımı kremler sürülmesi derinin kalitesini düzeltir. Güneş ışınlarına maruz kalmamaya özen gösterilmesi gerekir. Derin masaj ve friksiyon skarı minimize etmekte, ödemi ve deri kontraktürünü azaltmakta etkilidir (Korp et al., 2011; Parry et al., 2011; Richard, Staley, Miller, & Warden, 1996).

YANIK TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Günümüzde yanık tedavisinde teknolojik yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. En popüler yöntemlerden biri oyun teknolojilerinin kullanılması olmuştur (Nintendo Wii™, Xbox Kinect™, Playstation Move™, vb.). Sağlık için ciddi oyunlar, sadece eğlence sonuçlarını değil, sağlıkla ilgili sonuçları yönlendirmek için kullanılan dijital oyunlar olarak tanımlanır (Johnson et al., 2016). Bu oyunlar, rehabilitasyon egzersizleri sırasında hareket açıklığı üzerinde önemli etkiler bırakmış olup seanslar sırasında ağrı yönetimi üzerinde olumlu etkiler göstermiştir (Yohannan et al., 2012). Bu faydalar çoğunlukla, hastaların günlük ev yaşamlarının günlük görevleri (yani mutfak eşyaları ile yemek yeme ve saç tarama) için gerekli olan ve oyun mekaniğine göre tasarlanmış karşılaştırılabilir fonksiyonel hareketlerden kaynaklanmaktadır.

Gelişen bir teknoloji olarak Sanal Gerçeklik (SG), yanık iyileşme süreçlerine dahil edilmiştir. Çalışmalar, SG teknolojisinin gücünün hastalar için ağrıyı önemli ölçüde azalttığını ve hareket açıklığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu alanda hastalara yardım

etmek için kullanılan çeşitli teknolojik yöntemler olmuştur. Müzik ve film gibi pasif dikkat dağıtma yöntemleri ve son yıllarda video oyunları gibi daha etkileşimli yöntemler dahil edilmiştir (Jeffs et al., 2014).

KAYNAKLAR

Aghakhani, Kamran, Abdolkarimi, Leila, Memarian, Azade, Hosseini, Rozita, Mehrpisheh, Shahrokh, Abdolkarimi, Fateme, & Heidari, Mansoreh. (2015). Epidemiology of occupational burn injuries and its effect on patients referred to Motahari Hospital in Tehran during 2010 to 2012. *Razi Journal of Medical Sciences*, 21(128), 66-71.

Association, American Burn. (2016). Burn incidence fact sheet. *Chicago, IL: The ABA*. Available online at: <http://ameriburn.org/who-we-are/media/burn-incidence-fact-sheet>.

Bartlett, Robert H, Simonton, Shirley, Allyn, Patricia A, Martinez, Sue, & Feinberg, Steven D. (1978). Rehabilitation following burn injury. *Surgical Clinics of North America*, 58(6), 1249-1262.

Boswick Jr, John A. (1987). Comprehensive rehabilitation after burn injury. *Surgical Clinics of North America*, 67(1), 159-166.

Demling, Robert H, & Way, LW. (1994). Burn and other thermal injuries. *Current surgical diagnosis and treatment*.

Esselman, Peter C, Thombs, Brett D, Magyar-Russell, Gina, & Fauerbach, James A. (2006). Burn rehabilitation: state of the science. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 85(4), 383-413.

Gray, Darryl T, Pine, Richard W, Harnar, Timothy J, Marvin, Janet A, Engrav, Loren H, & Heimbach, David M. (1982). Early surgical excision versus conventional therapy in patients with 20 to 40 percent burns: a comparative study. *The American Journal of Surgery*, 144(1), 76-80.

Jeffs, Debra, Dorman, Dona, Brown, Susan, Files, Amber, Graves, Tamara, Kirk, Elizabeth, . . . Swearingen, Christopher J. (2014). Effect of virtual reality on adolescent pain during burn wound care. *Journal of burn care & research*, 35(5), 395-408.

Johnson, Daniel, Deterding, Sebastian, Kuhn, Kerri-Ann, Staneva, Aleksandra, Stoyanov, Stoyan, & Hides, Leanne. (2016). Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature. *Internet interventions*, 6, 89-106.

Korp, K, Richard, R, Hawkins, D, Renz, E, & Blackbourne, LH. (2011). Refining “functional” in burn recovery outcomes. *J Burn Care Res*, 32(Suppl 2), S160.

Parks, Donald H, Evans, E Burke, & Larson, Duane L. (1978). Prevention and correction of deformity after severe burns. *Surgical Clinics of North America*, 58(6), 1279-1289.

Parry, Ingrid, Esselman, Peter C, & Association, Rehabilitation Committee of the American Burn. (2011). Clinical competencies for burn rehabilitation therapists. *Journal of burn care & research*, 32(4), 458-467.

Richard, Reg, Staley, Marlys, Miller, Sidney, & Warden, Glenn. (1996). To splint or not to splint—past philosophy and present practice: part I. *The Journal of burn care & rehabilitation*, 17(5), 444-453.

Yohannan, Sam K, Tufaro, Patricia A, Hunter, Hope, Orleman, Lauren, Palmatier, Sara, Sang, Canace, . . . Yurt, Roger W. (2012). The utilization of Nintendo® Wii™ during burn rehabilitation: a pilot study. *Journal of burn care & research*, 33(1), 36-45.

Travmatik Beyin Hasarı (TBH) ve Ağrı Yönetimi

Yavuz Fatih YAVUZ¹
Umut Ogün MUTLUCAN²

Giriş

Travmatik beyin hasarı(TBH), basit künt bir travmadan penetran yaralanmalara dek giden geniş bir yelpazeyi kapsar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.7 milyon kişi, özellikle 15-19 yaş arası adölesanlar ve 65 ve üzeri yaşlılar en büyük risk taşıyan gruplardır. Frontal ve temporal alanlar en çok etkilenen bölgeler olarak görülmüştür. Hafif travmatik beyin hasarı(hTBH), diğer ismiyle konküzyo, öncelikle benign bir lezyon olarak biliniyordu. Fakat daha sonradan nöropsikolojik açıdan etkileri görüldüğünde, özellikle atlet ve askeri personelde dikkat çekmeye başlamıştır. Orta ve ciddi TBH ise travma ilişkili sakat kalım ve ölümün başlıca sebebidir.

Erkek/Kadın oranı 2:1 saptanan TBH'da semptomatoloji ise oluşan etki ve sonuç ile doğrudan ilişkilidir. Patofizyolojik olarak düşünülürse, Monro-Kellie hipotezine göre total intrakranial volüm kranium rigid ve genişleyemez olduğundan sabit kalır.(beyin dokusu, venöz kan, arterial kan hacmi, beyin omurilik sıvısı) Hematom gibi ekstra bir koponentin doğması hususunda, diğer komponentler etkiyi nötralize etmek için küçülür. Serebral perfüzyon basıncı(CPP), ortalama arteriyel basınçtan(MAP) intrakranial basıncın(ICP) çıkarılmasıyla bulunur ve CPP düşerse sedkonder beyin hasarı oluşabileceğinden(infarkt ve iskemik) tedavi ve yönetimde en önemli kısım bu hasarı engellemektir.

2015 yılında Amerikan Psikiyatri dergisinde yayınlanan bir araştırmaya göre askeri alanda dağıtımdan üç ay sonraki süreçten dokuz ay sonraki sürece dek son otuz günlük major depresif epizod, post travmatik stres bozukluğu, generalize anksiyete bozukluğu ve intihar vakalarının %12,9 dab 16,8' e yükseldiği görülmüştür.

Post-konküzyon sendromları olan kişilerde görülen somatik semptomlar ile özellikle baş ağrısı, baş dönmesi, kognitif bozukluk ve anksiyete, irritabilite, uyku bozuklukları gibi nöropsikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı artar. Görüldüğü üzere semptomların çeşitliliği hayat kalitesini farklı açılardan etkilemekte ve beraberinde ruhsal problemler doğurmaktadır. Dolayısıyla semptomların asıl yönetiminde kafa travmasının ana yönetiminin yanında bu bozuklukların da değerlendirilmesi ve baştan itibaren hastanın bakım kalitesinin artırılmasında önce gelen semptomların giderilmesi önem taşır.

TBH olan hastada en sık rastlanan ve yukarıdaki problemlerde önemli rol oynayan semtom ise ağrıdır. Baş ağrısı ise en sık rastlanan ağrı tipi olarak karşımıza çıkıyor.(Post-Travmatik Headache, PTH). Hafif TBH'dan sonra en çok hayat kalitesini etkileyen ve dirençli olan septom olan baş ağrısı için 2006 yılında Lew ve arkadaşları ilk yıl içerisinde TBH geçiren hastaların %18 ila 33'ünde bu semptomun hala devam ettiğine; hastaneye yatışı olan hastalardan da %58'inin travma sonrası ilk 1 yılda hala baş ağrısı çektiğine ve bu ağrının migren benzeri baş ağrısı olduğuna işaret etmektedir (Lucas et al., 2014). Tüm PTH'ların da aynı

¹ Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

² Uzman Doktor, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

olmadığını söyleyebiliriz ve migren benzeri olan tip en kötü prognozlu seyreden tip olarak karşımıza çıkıyor (Kontos et al., 2013).

Bir diğer yandan bilinen patofizyolojinin çoğunun ilk 30 günde iyileştiğini bilmemize rağmen neden refraktör kalıyor ve ne yapabiliriz sorusunu sormamız gerekli.

Aynı anda TBH ve ağrı yönetiminde başarıya ulaşmak, bu konudaki efektif çalışmaların ve terapötik ajanların değerlendirilmesindeki yetersizlikten kaynaklanıyor. akut ve dirençli PTH vakalarını yönetirken mümkün olduğunca dirençli PTH gelişmemesi için erken dönemde efektif tedavi yapmak gerekir. Dirençli post konküzyo sendromu semptomları olan emosyonel stres, fiziksel işlevsizlik ve otonomik semptomlardan kaçınmak primer önem taşımaktadır (Kamins, 2021). Farmakolojik ajanlar(NSAIDs, Antidepresanlar, Triptanlar) ve Non-Farmakolojik yöntemler olarak öne çıkanları ikiye ayırabiliriz. (Kognitif Rehabilitasyon, Egzersiz) Uzun vadede etkileri gösterilememiş bu yaklaşımlarda her sınıftan bir yöntemin kombinasyon olarak kullanılması daha avantajlı görülmüştür (Mehalick & Glueck, 2018).

Akut PTH Tedavi Metodları

Geleneksel metodlara göre baş ağrısının baskılanması, daha ciddi semptomları maskeleyebilir ve hastanın erken mobilizasyonunu bozabilirdi. Ek olarak hastaların %80'i 4 haftada toparlıyorsa neden yan etkileri olabilecek ve etkisi belli olmayan ilaçlar veriyoruz? Burada cevap ise iyi bir dinlenme sürecinden sonra (yaklaşık 24-48 saat), eşik değerinin altında erken başlanan aktivitenin ki gerek fiziksel gerek kognitif olsun, hastanın prognozunda yararlı olduğu gösterilmiştir. Ağrıya erken müdahale edilmesi, aktiviteden kaçınma davranışını ve hastanın ağrıyı eksajere ederek prognozu kötüleştirilmesini ve emosyonel stres yaratmasını engellediği öngörülebilir (Vangronsveld et al., 2008).

Friedman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ciddi baş ağrısı olan hastalar arasında metoklopramid ve difenhidramin verilen 21 hastanın 20'sinin ağrısının hafiflediğini ama geçmediğini, 7 sinin taburculuktan sonra ağrısının olduğunu ve ¼'ü nün ise 1 hafta sonra hala dirençli ağrısı olduğunu görüyoruz (Friedman et al., 2018). Chan ve arkadaşları ise 8 ve 21 yaşları arası olup hTBH'si olan ve travmadan sonra 2 haftası dolmayan 254 hastanın ketorolaki metoklopramid, proklorperazine, klorpromazine, ve/veya ondansetron ile intravenöz yapılan tedavisinde %86'lık bir başarı oranından bahsederken, %52'sinin taburculuk öncesi tamamen ağrısının geçtiğini vurguluyor (Chan et al., 2015). Migren atak tedavisine benzeyen bu iki grubun(anti-inflamatuvarlar ve fenotiyazinler)

Hedefe yönelik tedavide patofizyolojiyi hedeflememiz gereklidir. Akut PTH semptomları, özellikle baş ağrısı, sensöryal hassasiyet, bulantı, baş dönmesi, brain fogging denilen algı ve muhakemede yavaşlama, duygudurum bozuklukları bir metabolik kaskad ile ilişkilidir (Giza CC, 2014). Travma yaratacak yeterli akselerasyon-deselerasyon hasarından hemen sonra sodyum, kalsiyum ve potasyumun mekanik porasyon ile yapısal değişikliklere uğrar. Bu homeostazi sağlamak için ATP bağımlı pompa ve kanalların ihtiyacından ötürü erken glikoliz olur. Serebral iyon dinamikleri değişir ve mitokondriyal disfonksiyon ile sonuçlanan bu durum yeni araştırmalarda kreatin ya da ketonlar gibi ATP sağlayacak kaynakların araştırılmasında önemli rol oynamaktadır. İyon dinamikleri ile beraber geniş bir alanda salınan glutamat, kortikal depresyona yol açar (Hartings et al., 2009).

Trigeminovasküler sistem etkilenebilir ve tıpkı migren atağı gibi bir durum ortaya çıkar. Bu noktada glutamat ile ilgili olan ilaçlar(Topiramet gibi) önem kazanmaktadır. Topiramet yan etki profilinden ötürü geri plana atılsa dahi Memantin NMDA glutamat reseptör inhibitörü olarak rol alıp kognitif etkileri artırdığı ve yan etki profilinin uygun olduğundan ötürü ideal ilaç olabilir (Noruzzadeh et al., 2016). Magnezyum da NMDA reseptör blokajı yaparak migrende rol oynayabileceği öngörülen ilaçlardandır (Hoffmann & Charles, 2018).

Mikroglial aktivasyonun inflamatuvar komponenti ve sitokinlerin aktivasyonu ile ağrı sentiyal moleküllerinin salınımı işlemi bu tarafı da hedef haline getirmiştir. [P maddesi, Kalsitonin geni ilişkili peptit(CGRP) ve pitüiter adenilat siklaz aktive polipeptit(PACAP)] (Kamins & Charles, 2018) . CGRP salınımı migrende kilit rol oynayan bir nöropeptit oluşu ile PTH için önemli rol oynar (Charles, 2018). Hayvan çalışmaları TBH sonrasında CGRP'nin akut salınımı ağrı ve ışık hassasiyeti ile ilişkili bulunmuş ve bu artışa yönelik tedaviler ise bu semptomları hafifletmiştir (Daiutolo et al., 2016).

Son yapılan PTH araştırmalarından hayvanlarda gözlenen CGRP artışı için 2.saatte ve 7 gün sonra verilen Anti-CGRP antikorlarının allodininin tamamını ve ışık hassasiyetinin bir kısmını engellemekte başarılı olduğu fakat 10. günde verilirse etkisinin azaldığı, desensitizasyon geliştiği, dolayısıyla erken tedavinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Navratilova et al., 2019).

CGRP elevasyonu triptanlar, gepantlar(CGRP antagonistleri), CGRP monoklonal antikorları ve NSAID(Non-Steroid Anti-inflamatuvarlar) ile hedeflenilebilir. Migren fenotipinde acil efektif çalışmalar yapılması gereklidir. Risk düşük olduğunda ise kortikosteroidler, NSAIDs, ve frovatriptan 5-7 gün kullanımı gibi uzun süreli triptanlar PTH için efekti olabilir.

Persistent PTH Tedavi Metodları

Persistan PTH gelişimi için en önemli atlanılanlardan biri hastaya ilacı verip ek destek sunmamaktır. Bu süreç multi-disipliner bir takım içerisinde çok yönlü olacak şekilde işlemelidir.

Nöropsikologlar hastanın kognitif ve emosyonel durumunu belirlemede kilit rol oynar ve klinik psikologlar bu süreçte başa çıkma metodları hakkında hastaya yön gösterici olmalıdır. Anksiyete ve depresyon sık görüldüğünden tanınmalı ve bu iki sürecin baş ağrısını artırdığı ve kötü prognozlu olduğu unutulmamalıdır (Ashina et al., 2012; Goldstein, 2019).

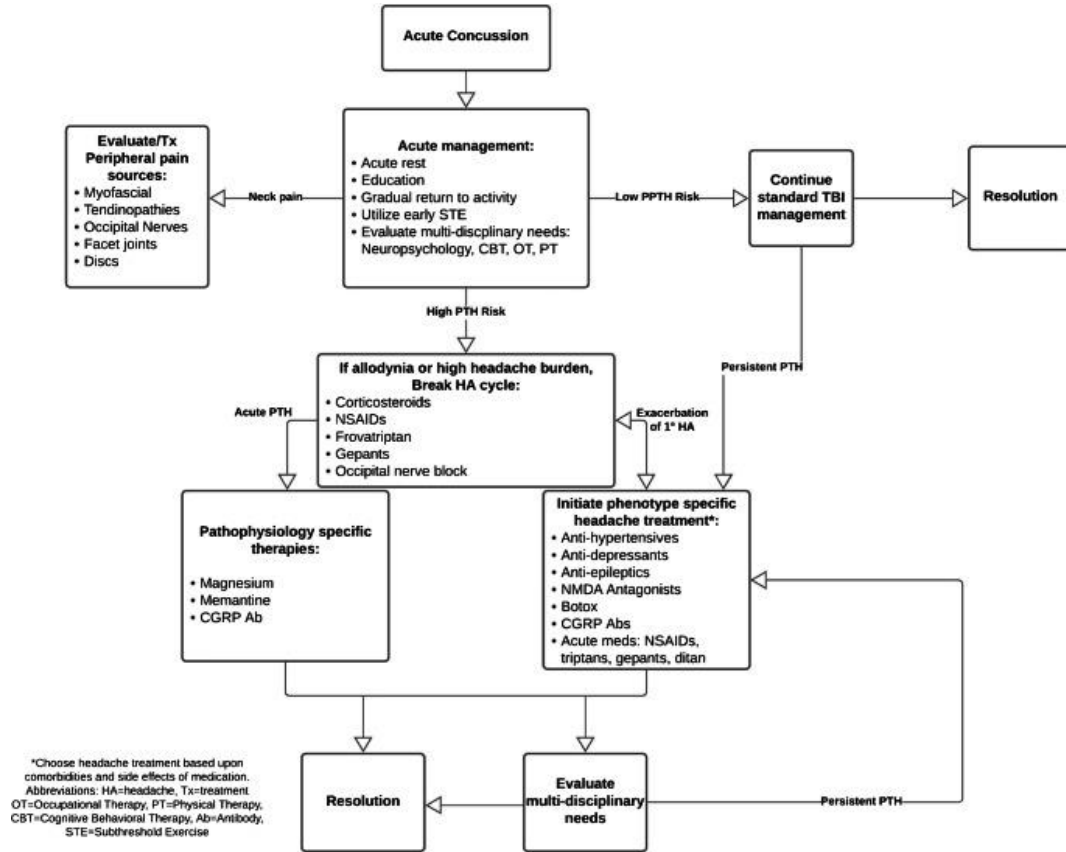
Ağrının ekzajere edilmesi süreci uzatarak persistan PTH'a yol açabilir ve PTSD gibi bazı kaygı bozuklukları PTH gibi(sensöryal disfonksiyon dahil) taklit edebilir (Naugle et al., 2020). Hastanın bu süreçte fiziksel aktiviteden korkması(Kinezyofobi) veya kognitif aktiviteden korkması(Kognifobi) ve kaçınması anlamlı bir şekilde maluliyet doğurup süreçte en önemli faktörlerden biri olarak öngörülmüştür. Eşik değerinin altında egzersizler akut ve persistan PTH sürecinde anlamlı etkili iken, yapılan bir araştırmada özellikle fizyoterapist/mesleki terapist ile kademeli olarak artan aerobik egzersiz ile birleştirilen kognitif davranışsal terapi ise başarılı bulunmuştur. Aerobik egzersizin migren yükünü azalttığı ve brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gibi beyin nörovasküler yapısını düzenleyen endojen molekülleri artırdığı gözlenmiştir (Song & Chu, 2021).

Multidisipliner ve çok yönlü yaklaşım ve kombinasyonlar ile baş ağrılarının persistan olması engellenilebilir. Eğer hasta, spor yapmayı sevmiyorsa, uyuyamıyorsa, önceden sevdiği sporu yapamıyorsa, sosyallikten kaçınma davranışı sergiliyorsa ve total olarak hayattan keyif alamıyorsa persistan baş ağrısı kaçınılmaz olacaktır.

Nöromodülasyon aygıtları(tekrarlı sinir uyarıcıları, non-invasive vagus stimulatörleri, supra-orbital sinir stimulatörler, vs.) primer baş ağrısında önemli gelişme kaydetmiştir. Trigeminal sistemi içerdiği belirtilen PTH' de ise bu aygıtların kullanımı ve araştırılması çığır açıcı olabilir.

PTH yönetimi ve takibinde açıkta kalan ve değerlendirilmesi gereken noktaların olduğu görülmüştür. Özellikle acil serviste akut dönemdeki tedaviler üzerine yoğunlaşılması anlamlı olabilir. Kognitif yeniden yapılandırma, aerobik yeniden kondisyon kazanma, uyku

Şu anki bilgilerle önerilen tedavi algoritması aşağıda oluşturulmuştur:



Şekil 1. Ağrı Yönetim Algoritması

KAYNAKÇA

- Ashina, S., Serrano, D., Lipton, R. B., Maizels, M., Manack, A. N., Turkel, C. C., . . . Buse, D. C. (2012). Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*, 13(8), 615-624. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0479-9>
- Chan, S., Kurowski, B., Byczkowski, T., & Timm, N. (2015). Intravenous migraine therapy in children with posttraumatic headache in the ED. *Am J Emerg Med*, 33(5), 635-639. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.01.053>
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*, 17(2), 174-182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
- Daiutolo, B. V., Tyburski, A., Clark, S. W., & Elliott, M. B. (2016). Trigeminal Pain Molecules, Allodynia, and Photosensitivity Are Pharmacologically and Genetically Modulated in a Model of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 33(8), 748-760. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4087>
- Friedman, B. W., Babbush, K., Irizarry, E., White, D., & John Gallagher, E. (2018). An exploratory study of IV metoclopramide+diphenhydramine for acute post-traumatic headache. *Am J Emerg Med*, 36(2), 285-289. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.034>
- Giza CC, H. D. (2014). New metabolic cascade. *Neurosurgery*, 75.
- Goldstein, L. (2019). The Role of Psychology in Pediatric Concussion. *Semin Pediatr Neurol*, 30, 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.03.012>
- Hartings, J. A., Strong, A. J., Fabricius, M., Manning, A., Bhatia, R., Dreier, J. P., . . . Co-Operative Study of Brain Injury, D. (2009). Spreading depolarizations and late secondary insults after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 26(11), 1857-1866. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.0961>
- Hoffmann, J., & Charles, A. (2018). Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*, 15(2), 361-370. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0616-5>
- Kamins, J. (2021). Models for Treating Post-traumatic Headache. *Curr Pain Headache Rep*, 25(8), 52. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00970-3>
- Kamins, J., & Charles, A. (2018). Posttraumatic Headache: Basic Mechanisms and Therapeutic Targets. *Headache*, 58(6), 811-826. <https://doi.org/10.1111/head.13312>
- Kontos, A. P., Elbin, R. J., Lau, B., Simensky, S., Freund, B., French, J., & Collins, M. W. (2013). Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *Am J Sports Med*, 41(7), 1497-1504. <https://doi.org/10.1177/0363546513488751>
- Lucas, S., Hoffman, J. M., Bell, K. R., & Dikmen, S. (2014). A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia*, 34(2), 93-102. <https://doi.org/10.1177/0333102413499645>
- Mehalick, M. L., & Glueck, A. C. (2018). Examining the relationship and clinical management between traumatic brain injury and pain in military and civilian populations. *Brain Inj*, 32(11), 1307-1314. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1495339>
- Naugle, K. M., Carey, C., Evans, E., Saxe, J., Overman, R., & White, F. A. (2020). The role of deficient pain modulatory systems in the development of persistent post-traumatic headaches following mild traumatic brain injury: an exploratory longitudinal study. *J Headache Pain*, 21(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01207-1>

Navratilova, E., Rau, J., Oyarzo, J., Tien, J., Mackenzie, K., Stratton, J., . . . Porreca, F. (2019). CGRP-dependent and independent mechanisms of acute and persistent post-traumatic headache following mild traumatic brain injury in mice. *Cephalalgia*, 39(14), 1762-1775. <https://doi.org/10.1177/0333102419877662>

Noruzzadeh, R., Modabbernia, A., Aghamollaii, V., Ghaffarpour, M., Harirchian, M. H., Salahi, S., . . . Tafakhori, A. (2016). Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*, 56(1), 95-103. <https://doi.org/10.1111/head.12732>

Song, T. J., & Chu, M. K. (2021). Exercise in Treatment of Migraine Including Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 25(3), 14. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00929-w>

Vangronsveld, K. L. H., Peters, M., Goossens, M., & Vlaeyen, J. (2008). The influence of fear of movement and pain catastrophizing on daily pain and disability in individuals with acute whiplash injury: a daily diary study. *Pain*, 139(2), 449-457. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.019>

Bir Devlet Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporu (Çözger) Amacıyla Başvuran Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Erdal Görkem GAVCAR

Giriş

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'ne göre engellilik; kişinin belirli aktiviteleri yapmasını (aktivite sınırlaması) ve çevrelerindeki dünya ile etkileşimini (katılım kısıtlamaları) zorlaştıran herhangi bir vücut veya zihin durumu olarak tanımlanmaktadır. Bireyleri etkileyen pek çok engel türü mevcuttur. Bunlara örnek olarak; görüş, hareket, düşünme, hatırlama, öğrenme, iletişim, işitme, akıl sağlığı ve sosyal ilişkiler verilebilir (Centers for Disease Control, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye göre engelliliğin üç boyutu mevcuttur. Bunlardan ilki, bir kişinin vücut yapısı/işlevi veya zihinsel aktivitesinde bozulma olmasıdır. İkincisi, görme, duyma veya problem çözmede zorluk gibi aktivite kısıtlamalarını, üçüncüsü ise; çalışma, sosyal ve eğlence faaliyetlerine katılma, sağlık ve koruyucu hizmetlerden yararlanma gibi normal günlük faaliyetlere katılımı kısıtlılıkları içermektedir (World Health Organization, 2001).

Aile içinde engelli bir çocuğun olması, aile içindeki fertlerin birbirleri ile olan etkileşimlerinin doğal sonucu olarak, başta anne ve baba olmak üzere tüm aile fertlerinin görev ve sorumluluklarını önemli düzeyde etkilemektedir. Engelli çocuğun günlük bakım ihtiyaçları normal çocuklardan farklıdır. Çünkü engelli çocuklar günlük ihtiyaçlarını yerine getirebilmek için başkalarına ihtiyaç duyabilmektedirler. Bu durum ailelerin engelli çocuklarına bakım verirken güçlük yaşamalarına neden olmaktadır (Akkok & ark., 1992; Kahrman & Bayat, 2008).

02.12.2022 tarihli DSÖ açıklamasında, dünya genelinde tahminen 1.3 milyar insanın (her 6 kişiden biri/ nüfusun %16'sının) önemli ölçüde engellilik yaşadığı belirtilmektedir. Bu sayının bulaşıcı olmayan hastalıklardaki artış ve insanların daha uzun süreli yaşamasına bağlı olarak arttığı vurgulanmaktadır (World Health Organization, 2022). Ülkemizde, Devlet İstatistikleri Enstitüsü'nün 2002 yılında yaptığı çalışmaya göre engelli birey oranı %12.29 olarak saptanmıştır. 0-9 yaş grubunda toplam engelli oranı 4.15 iken 10-19 yaş grubunda ise 4.63 olarak belirtilmektedir (Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı, 2004). Ülkemizde son yıllarda Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı bünyesinde kamu ve kurum ve kuruluşlarındaki engelli sağlık kurulu raporlarını esas alan "Ulusal Engelli Veri Sistemi" oluşturulmuştur. 2022 Ocak ayı raporunda bu sisteme kayıtlı 2.511.950 birey bulunmaktadır. Ağır engelli sayısı 775.012 olarak belirtilmektedir. 0-19 yaş grubunda ise 381.129 engelli birey bulunmaktadır (Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2022).

Çocuklar gelişimleri açısından farklılıklar göstermektedirler. Özel gereksinime sahip olan çocukların gerek fiziksel özellikleri gerekse eğitsel kapasiteleri bireye özel eğitim programları ile desteklenmelidir. Özel eğitimlerin amacı; belirli alanlarda eksikliği/yetersizliği olan çocukları desteklemek, yetersizliğin engele dönüşmesini engellemek, güçlük yaşadığı alanlarda çocuğu geliştirmek, bireyi kendi kendine yetebilen bir hale getirerek günlük aktivitelere ve sosyal hayata katılımını arttırmak, üstün yeteneğe sahip olan çocukların ise bu

yeteneklerini en üst seviyeye çıkarmak için çocuklara yardımcı olmaktır. Özel eğitimler çocuğun gereksinimlerine göre bireysel farklılıkları göz önüne alınarak planlanmalıdır (Ataman, 2003; Kayhan & Öztürk, 2020).

Ülkemizde çocuk ve ergenler için sağlık kurulu raporları 20.02.2019 tarih ve 30692 sayılı resmi gazetede yayınlanan “Çocuklar için Özel Gereksinim (ÇÖZGER) Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” hükümlerince düzenlenmektedir. Birden fazla uzmanlık dalını ilgilendiren gereksinim tespitinde kurul, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ya da yan dal uzmanları/göz hastalıkları uzmanı/kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı/çocuk cerrahisi uzmanı/çocuk nörolojisi uzmanı/çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı/fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı/ortopedi ve travmatoloji branşlarından en az dört uzman hekim, kurul başkanı ve ÇÖZGER yetkili hekimi olmak üzere en az 6 daimi üyeden oluşmaktadır. ÇÖZGER kapsamında düzenlenen raporlara engel oranı yazılmamaktadır. Engel oranı yerine “Özel Gereksinimi Vardır” (ÖGV), “Hafif Düzeyde Özel Gereksinimi Vardır” (Hafif ÖGV), “Orta Düzeyde Özel Gereksinimi Vardır” (Orta ÖGV), “İleri Düzeyde Özel Gereksinimi Vardır” (İleri ÖGV), “Çok İleri Düzeyde Özel Gereksinimi Vardır” (Çok İleri ÖGV), “Belirgin Özel Gereksinimi Vardır” (BÖGV), “Özel Koşullu Gereksinimi Vardır” (ÖKGV) şeklinde ifadeler belirtilmektedir. Ağır engelli olarak kabul edilen ifadeler Çok İleri ÖGV, BÖGV ve ÖKGV’dir. ÇÖZGER kapsamında çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanının kanaat oluşturabileceği üç tane değerlendirme alanı bulunmaktadır. Bunlar; bilişsel gelişim alanı, çocuk ve genç psikiyatrisi alanı ve dil-konuşma-iletişim gelişimi alanıdır. Çocuk ve genç psikiyatrisi başlığı altında; şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, otizm spektrum bozukluğu ya da yaygın gelişimsel bozukluklar, organik beyin hasarına bağlı bilişsel-ruhsal işlevler, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozukluğu-obsesif kompulsif bozukluk-post travmatik stres bozukluğu, özgül öğrenme güçlüğü tanıları yer almaktadır. Dil-konuşma-iletişim gelişimi başlığı altında ise; alıcı ya da anlatım dili gelişimi, konuşma sesi bozuklukları, çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu, sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu, ses bozuklukları, işaret dili ile iletişim kurması gereken çocuk ve gençler tanı başlıkları yer almaktadır. Eğer çocuğun bilişsel gelişim alanında eksikliği var ise ICD kodu R62.0 olan “Gecikmiş Dönüm Noktası” tanısının kullanılması gerekmektedir. ÇÖZGER kapsamında atipik otizm tanısı kaldırılarak otizm spektrum bozukluğu bir bütün olarak tek bir tanı adı altında toplanmıştır. Ayrıca ÇÖZGER’de dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı tanı başlıkları içerisinde kaldırılmıştır (30692 Sayılı Resmi Gazete, 2019).

Engelli nüfusa sunulan yaşam kalitesinin düzeyi, toplumun eğitim, sağlık ve ekonomik kalkınma düzeyi göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde kayıt sistemlerindeki yetersizlik engelli nüfusun tam olarak tespit edilmesini zorlaştırmaktadır. Engelliliğin önlenmesi ve rehabilitasyon süreçlerinin sürdürülebilmesi için uygun şartlarda toplanmış ayrıntılı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilen bu veriler ülkemizin engellilik politikalarını belirlemekte yol gösterici olacaktır (Şahin, Altun & Kara, 2014).

Bu amaçlarla çalışmamızda Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesine 01.01.2022-31.12.2022 dönemi içerisinde ÇÖZGER kapsamında başvuran 510 çocuk ve ergenin sosyodemografik ve klinik özellikleri incelenerek literatüre katkı sunulması planlanmaktadır.

Gereç Yöntem

01.01.2022-31.12.2022 tarihleri arasında Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi’ne ÇÖZGER kapsamında başvuran 0-18 yaş arasındaki 510 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.12.2022 tarihli ve 2022.12.05 sayılı toplantı ile izin alınmıştır. Olguların değerlendirilmesi “Çocuklar için Özel Gereksinim (ÇÖZGER) Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik”

hükümlerince yapılmıştır. Olguların bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Hastanemize ÇÖZGER kapsamında başvuran her birey 8 uzman hekimden oluşan heyetçe değerlendirilmektedir. Bu heyette; çocuk sağlığı hastalıkları uzmanı, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı, çocuk cerrahisi uzmanı (hastanemizde çocuk cerrahisi uzmanı olmadığı zamanlarda genel cerrahi uzmanı değerlendirme yapmaktadır), ortopedi ve travmatoloji uzmanı, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı, göz hastalıkları uzmanı, nöroloji uzmanı ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı yer almaktadır. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları açısından değerlendirmede bakım veren ile yapılan görüşme ve psikiyatrik muayenenin yanında standart değerlendirme araçları da kullanılarak tanılar desteklenmektedir. Bu amaçla kliniğimizde görevli çocuk gelişimi uzmanlarımız tarafından 6 yaş altındaki çocukların gelişim düzeyini değerlendirmek için Denver II gelişim testi, yine kliniğimizde görevli psikologlarımız tarafından 6-16 yaş arasındaki çocuk/gençlerin bilişsel değerlendirmesi için Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R), 16-18 yaş arası ergenlerin bilişsel gelişiminin değerlendirilmesi için ise KENT EGY testi yapılmaktadır. Değerlendirmeler sonucu koyulan tanımlar DSM-5 tanı kriterlerine göre belirlenmektedir.

Veriler SPSS 26.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Deskriptif veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilmiş ve değişkenler arasındaki ilişki kıkare testi ile değerlendirilmiştir. İki den fazla değişken arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testi ile incelenmiş ve post hoc analiz olarak Tamhane's T2 testi kullanılmıştır. Tüm veriler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

DENVER II Gelişimsel Tarama Testi: Denver II gelişimsel tarama testi çocukların 6 yaşına kadar olan dönemlerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından geliştirilen test, 1992 yılında revize edilerek DENVER II ismi ile yayınlanmıştır. Ülkemizde 2009 yılında Yalaz ve ark. tarafından standardize edilmiştir (Yalaz, Anlar & Bayoğlu, 2016). Test toplamda 134 madde içermekte ve dört alanda çocuğun gelişimini değerlendirmektedir. Bunlar; kişisel-sosyal gelişim alanı, ince motor gelişim alanı, dil gelişimi ve kaba motor gelişimdir (Topsakal, 2019).

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R): Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen ölçeğin yeniden gözden geçirilmiş versiyonudur. WISC-R iki alt testten oluşmaktadır. Bunlar sözel ve performans alt testleridir. Ayrıca ölçekten toplam zeka puanı da elde edilebilmektedir. Sözel alt testler; genel bilgi, aritmetik, yargılama, sayı dizeleri ve benzerliklerden oluşmaktadır. Performans alt testleri ise; küplerle desen, resim düzenleme, resim tamamlama, şifre ve parça birleştirmeden oluşmaktadır. 1995 yılında Savaşır ve Şahin tarafından 6-16 yaş aralığı için standardizasyonu yapılmıştır (Savaşır & Şahin, 1995).

KENT-EGY: Kent Grace tarafından 1941 yılında geliştirilen test bireylerin sözel zeka becerilerini ölçen, bilgiye ve dile dayalı, zaman sınırlaması olmayan bir testtir. Zeka puanı, zeka yaşı/takvim yaşı x 100 formülü ile hesaplanmaktadır. Test 10 sorudan oluşmaktadır. Her doğru yanıt 1 puan ile değerlendirilmektedir (Porteus, 1959; Saygi, 2019)

Bulgular

Çalışmaya, 01.01.2022-31.12.2022 tarihleri arasında Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesine ÇÖZGER kapsamında başvuran 510 olgu dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 201 (%39.4) kız çocuk/ergen, 309 (%60.6) erkek çocuk/ergen olduğu görülmektedir. Erkek/kız oranı 1.53 olarak bulunmuştur. Hastaların yaşlarının ortalaması ise 8.74 ± 4.28 (0.25-17) yıldır. ÇÖZGER kapsamında değerlendirilen çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanı dışında kalan eş tanıya sahip 139 (% 27.3) hastanın olduğu ve sahip

oldukları hastalıkların sistemsel dağılımının ise; 51 hastanın nörolojik eş tanıya, 29 hastanın genetik ek tanıya, 19 hastanın ortopedik ek tanıya sahip oldukları görülmektedir. ÇÖZGER'e başvuran hastaların ilk rapor başvurusu mu yoksa rapor yenileme amaçlı başvuru mu olduğu açısından bakıldığında 206 (%40.4) hastanın ilk rapor, 304 (%59.6) hastanın ise rapor yenileme amaçlı ÇÖZGER'e başvurduğu görülmektedir. ÇÖZGER kapsamında değerlendirilen ve çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanında özel gereksinime sahip hastalara düzenlenen raporların süresinin ortalamasının 1.97 ± 0.46 yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Sosyodemografik veriler ve bazı klinik verilerin dağılımı

Cinsiyet	n / %	
	Kadın	201 / 39.4
	Erkek	309 / 60.6
	Toplam	510 / 100
Yaş	Ort.± SS (min-maks)	
	Kadın	9.24 ± 4.19 (0.25-17)
	Erkek	8.42 ± 4.31 (0.50-17)
	Toplam	8.74 ± 4.28 (0.25-17)
Eşlik eden ek hastalıklar	n / %	
	Nörolojik Hastalık	51 / 33.1
	Genetik Sendromlar	29 / 18.8
	Ortopedik Hastalıklar	19 / 12.3
	Endokrin Sistem Hastalığı	14 / 9.0
	Görme Kaybı	12 / 7.7
	İşitme Kaybı	11 / 7.1
	Metabolik Hastalıklar	8 / 5.1
	Kardiyak Hastalık	3 / 1.9
	Hematolojik Hastalıklar	3 / 1.9
	Dermatolojik Hastalık	2 / 1.2
	Kas Hastalıkları	1 / 0.6
	Solunum Sistemi Hastalıkları	1 / 0.6
	Toplam	154 / 100.0
Rapor Durumu	n / %	
	İlk rapor başvurusu	206 / 40.4
	Rapor yenileme başvurusu	304 / 59.6
	Toplam	510 / 100.0
Rapor süresi (yıl)	Ort.± SS (min-maks)	
	Rapor süresi (yıl)	1.97 ± 0.46 (0.5-3)

Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin ÇÖZGER gereksinim alanı kapsamında dağılımına bakıldığında; 197 hastanın bilişsel alandan tanıya sahip olduğu, 185 hastanın dil-konuşma-iletişim alanından tanıya sahip olduğu, 167 hastanın çocuk ve genç psikiyatrisi alanından tanıya sahip olduğu, 79 hastanın ise çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanından özel gereksinime sahip olmadığı görülmektedir. Hastaların tanısal dağılımına baktığımızda; gecikmiş dönüm noktasına sahip 197 hasta mevcuttur. Bunların 29'unun (%14.7) sınır zeka, 106'sının (%53.8) hafif düzeyde zeka geriliği, 51'inin (%25.9) orta düzeyde zeka geriliği, 11'inin ise (%5.6) ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği olarak saptanmıştır. OSB tanısına sahip 69 hasta, ÖÖB tanısına sahip 97 hasta, alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanısına

sahip 103 hasta, konuşma sesi bozukluğuna sahip 70 hasta, sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğuna sahip 7 hasta, çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu tanısına sahip 6 hasta, psikotik bozukluk tanısına sahip 1 hasta olduğu görülmektedir (Tablo 2). Daha önceden çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kapsamında tanısı olan 45 hastanın çalışma kapsamında yapılan ÇÖZGER değerlendirmesinde tanılarının ortadan kalktığı saptanmıştır. Ortadan kalkan tanılarının dağılımı ise; 5 hastada gecikmiş dönüm noktası tanısı, 8 hastada ÖÖB güçlüğü tanısı, 4 hastada OSB tanısı, 24 hastada konuşma sesi bozukluğu tanısı, 1 hastada alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanısı, 2 hastada çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu tanısı, 1 hastada da post travmatik stres bozukluğu tanısının kaldırıldığı görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Özel gereksinim alanlarına göre tanıların dağılımı ve kaldırılan tanıların dağılımı

Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-1	Bilişsel Alan		n / %
	Sınır Zeka		29 / 14.7
	Hafif düzeyde zeka geriliği		106 / 53.8
	Orta düzeyde zeka geriliği		51 / 25.9
	Ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği		11 / 5.6
	Toplam		197 / 100.0
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-2	Dil-Konuşma-İletişim Alanı		n / %
	Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik		103 / 55.4
	Konuşma sesi bozukluğu		70 / 37.6
	Sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu		7 / 3.77
	Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu		6 / 3.23
	Toplam*		186 / 100.0
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-3	Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Alanı		n / %
	Özgül öğrenme güçlüğü		97 / 58.0
	Otizm spektrum bozukluğu		69 / 41.4
	Şizofreni ve benzeri durumlar		1 / 0.60
	Toplam		167 / 100.0
Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanındaki özel gereksinim alanları-4	n / %		
	Tanı yok		79 / 15.5
Daha önceki raporlarında tanısı olup çalışma	Kaldırılan Tanılar		
	n / %		
	Gecikmiş dönüm noktası		5 / 11.1
	Özgül öğrenme güçlüğü		8 / 17.9
	Otizm spektrum bozukluğu		4 / 8.9

kapsamında kaldırılanlar ve kaldırılan tanıları	Konuşma sesi bozukluğu	24 / 53.3
	Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	1 / 2.2
	Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	2 / 4.4
	Post travmatik stres bozukluğu	1 / 2.2
	Toplam	45 / 100

* 1 hasta Dil-Konuşma-İletişim alanındaki iki farklı alandan da oran aldığı için toplam sayı ile Dil-Konuşma-İletişim alanından oran alan hasta sayısı arasında 1 fark oluşmuştur.

Hastaların çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıklarının değerlendirme alanlarında yer alan tanılarının ilk tanı koyulma yaşları da tanılara göre değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda; gecikmiş dönüm noktası tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 5.62 ± 3.28 (0.25-15), OSB tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 3.67 ± 2.03 (1-15), ÖÖB tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 8.01 ± 1.78 (4-14), konuşma sesi bozukluğu tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 5.97 ± 2.01 (0.25-11), alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 3.37 ± 1.90 (0.25-11), çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu olguların tanı yaşı ortalamasının 6.83 ± 2.92 (4-11) olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: ÇÖZGER kapsamında sahip olunan tanıların ilk tanı koyulma yaşının tanılara göre dağılımı

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kapsamında değerlendirilen tanıların ilk koyulma yaşı (yıl)	Ort.± SS (min-maks) (yıl)
Gecikmiş dönüm noktası	5.62 ± 3.28 (0.25-15)
Otizm spektrum bozukluğu	3.67 ± 2.03 (1-15)
Özgül öğrenme bozukluğu	8.01 ± 1.78 (4-14)
Konuşma sesi bozukluğu	5.97 ± 2.01 (0.25-11)
Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	3.37 ± 1.90 (0.25-11)
Sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu	5.14 ± 2.73 (3-11)
Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	6.83 ± 2.92 (4-11)
Şizofreni ve benzeri durumlar	14 (14)

Hastalık tanılarının cinsiyetlere göre farklılık gösterip göstermediği de değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda OSB tanısının varlığı/yokluğu, gecikmiş dönüm noktası tanısının varlığı/yokluğu ile cinsiyet değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. OSB tanısı erkek cinsiyette daha fazla görülürken ($p=0.00$), gecikmiş dönüm noktası tanısı kızlarda daha fazla görülmektedir ($p=0.00$). Ayrıca eşlik eden ek hastalıkların dağılımının cinsiyet açısından incelenmesine bakıldığında sadece işitme kaybı durumunun kızlarda istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.02$) (Tablo 4).

Tablo 4: Tanı-cinsiyet ve tanı-ek hastalık arasındaki ilişki

ÇÖZGER kapsamındaki tanılar ile cinsiyet arasındaki ilişki	Kadın		Erkek		Toplam		X ²	p
Gecikmiş dönüm noktası	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	17.316	0.000
	100	101	97	212	197	313		
Otizm spektrum bozukluğu	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	8.795	0.003
	16	185	53	256	69	441		
Özgül öğrenme bozukluğu	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.409	0.522
	41	160	56	253	97	413		
Konuşma sesi bozukluğu	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.024	0.877
	27	174	43	266	70	440		
Alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	1.594	0.207
	35	166	68	241	103	407		
Sosyal (pragmatik) iletişim bozukluğu	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.349	0.709
	2	199	5	304	7	503		
Çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	1.315	0.411
	1	200	5	304	6	504		
X ² testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.								
ÇÖZGER kapsamındaki tanılar ile ek hastalık varlığı/yokluğu arasındaki ilişki	Kadın		Erkek		Toplam		X ²	p
Nörolojik Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	3.176	0.075
	26	175	25	284	51	459		
Genetik Sendromlar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	1.952	0.162
	15	186	14	295	29	481		
Ortopedik Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.507	0.476
	6	195	13	296	19	491		
Endokrin Sistem Hastalıkları	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.708	0.400
	4	197	10	299	14	496		
Görme Kaybı	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.026	0.871
	5	196	7	302	12	498		
İşitme Kaybı	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	5.226	0.029
	8	193	3	306	11	499		
Metabolik Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.382	0.718
	4	197	4	305	8	502		
Kardiyak Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	2.438	0.061
	3	198	0	309	3	507		
Dermatolojik Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.094	0.759
	1	200	1	308	2	508		
Kas Hastalıkları	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.652	0.419
	0	201	1	308	1	509		
Hematolojik Hastalıklar	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.939	0.565
	2	199	1	308	3	507		
Solunum Sistemi Hastalıkları	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	0.652	0.419
	0	201	1	308	1	509		
X ² testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.								

Gecikmiş dönüm noktası tanısında sahip olan hastaların zeka seviyelerinin düzeylerine göre tanı alma yaşları arasındaki ilişki incelenmiştir. Sınır zeka-hafif düzeyde zeka geriliği- orta düzeyde zeka geriliği- ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği zeka düzey grupları ile ilk zeka geriliği tanısı alınan yaş incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Sonrasında yapılan post hoc analiz sonucunda; sınır zekanın ağır/çok ağır zeka geriliğine göre daha yüksek yaşta tanı aldığı, hafif düzeyde zeka geriliğinin orta düzeyde zeka geriliği ve ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğine göre daha yüksek yaşta tanı aldığı, orta düzeyde zeka geriliğinin hafif düzeyde zeka geriliğine göre daha düşük yaşta, ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğine göre ise daha yüksek yaşta tanı aldığı, ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğinin ise sınır zeka, hafif düzeyde zeka geriliği ve orta düzeyde zeka geriliğine göre daha düşük yaşlarda tanı aldığı ortaya konulmuştur (Tablo5).

Tablo 5: Zeka düzeyi sınıfı ile ilk tanı konulan yaş arasındaki ilişki

Tanı yaşı	Zeka Düzeyi Sınıflaması	N	Ortalama Değer	df	p
	Sınır zeka	29	5.56 ± 3.18 (0.25-10)	3	0.000
	Hafif düzeyde zeka geriliği	106	6.71 ± 3.11 (0.25-15)		
	Orta düzeyde zeka geriliği	51	4.31 ± 2.76 (0.25-12)		
	Ağır/Çok ağır düzeyde zeka geriliği	11	1.25 ± 0.64 (0.25-2)		
	Toplam	197	5.62 ± 3.28 (0.25-15)		
Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.					
	Zeka Düzeyi Sınıflaması	Ortalama Fark	SS	p	95% Confidence Interval
Sınır zeka	Hafif düzeyde zeka geriliği	-1.14	0.66	0.43	-2.97/0.68
	Orta düzeyde zeka geriliği	1.25	0.70	0.40	-0.68/3.18
	Ağır/Çok ağır düzeyde zeka geriliği	4.31	0.62	0.00	2.57/6.06
Hafif düzeyde zeka geriliği	Sınır zeka	1.14	0.66	0.43	-0.68/2.97
	Orta düzeyde zeka geriliği	2.39	0.49	0.00	1.08/3.71
	Ağır/Çok ağır düzeyde zeka geriliği	5.46	0.35	0.00	4.49/6.43
Orta düzeyde zeka geriliği	Sınır zeka	-1.25	0.70	0.40	-3.18/0.68
	Hafif düzeyde zeka geriliği	-2.39	0.49	0.00	-3.71/-1.08
	Ağır/Çok ağır düzeyde zeka geriliği	3.06	0.43	0.00	1.89/4.24
Ağır/Çok ağır düzeyde zeka geriliği	Sınır zeka	-4.31	0.62	0.00	-6.06/-2.57
	Hafif düzeyde zeka geriliği	-5.46	0.35	0.00	-6.43/-4.49
	Orta düzeyde zeka geriliği	-3.06	0.43	0.00	-4.24/-1.89

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların ÇÖZGER'den almış oldukları özel gereksinim düzeylerinin dağılımına bakıldığında; ÖGV alan 272 hasta olduğu, hafif ÖGV alan 3 hastanın olduğu, orta ÖGV alan 102 hastanın olduğu, ileri ÖGV alan 7 hastanın olduğu, çok ileri ÖGV alan 45 hastanın olduğu, BÖGV alan 3 hastanın olduğu, ÖKGV alan 81 hastanın olduğu, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kapsamında herhangi bir oran almayan ise 79 hasta olduğu değerlendirilmiştir. Ayrıca cinsiyet açısından alınan özel gereksinimler karşılaştırıldığında ÖKGV'de cinsiyetler arası istatistiksel fark mevcut olup ve erkeklerde daha fazla olduğu (p=0.01), çok ileri ÖGV'nin ise kızlarda daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0.00) (Tablo 6).

Tablo 6: Özel gereksinim düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımı

ÇÖZGER kapsamında alınan özel gereksinim düzeyleri	Cinsiyet						X ²	p
	Kadın		Erkek		Toplam			
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok		
ÖGV*	104	97	168	141	272	238	0.33	0.56
Hafif ÖGV	3	198	0	309	3	507	4.63	0.06
Orta ÖGV	47	154	55	254	102	408	2.37	0.12
İleri ÖGV	4	197	3	306	7	503	0.93	0.44
Çok ileri ÖGV	26	175	19	290	45	510	6.97	0.00
BÖGV**	3	198	0	309	3	507	4.63	0.06
ÖKGV***	22	179	59	250	81	429	6.05	0.01
Özel gereksinimi yok	28	173	51	258	79	431	0.61	0.43
X ² testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır. *ÖGV: özel gereksinimi vardır. **BÖGV: belirgin özel gereksinimi vardır. ***ÖKGV: özel koşullu gereksinimi vardır.								

Hastaların bilişsel gelişimlerini değerlendirmede kullanılan yardımcı araçlarının kullanım miktarını bakıldığında 185 hastada WISC-R testi, 33 hastada KENT EGY testi, 89 hastada Denver II gelişim testi uygulanmış ve geçerli sonuç elde edilmiştir. WISC-R testi 118 hastada hastanın teste koopere olamaması ya da ikiden fazla alt testten puan alamadığı için test puanının hesaplanamamasından dolayı yaş olarak kullanılabilmesine rağmen uygulanamamıştır. WISC-R testi uygulanan 185 hastadan elde edilen test sonuçlarının ortalaması sözel zeka 75.84 ± 19.65 (40-134), performans zeka 81.65 ± 18.97 (42-134), toplam zeka 77.26 ± 19.22 (40-138) olarak bulunmuştur. KENT EGY testi uygulanan hastalardan elde edilen puanların ortalaması ise 82.30 ± 18.31 (50-107) 'dır. Denver II testi uygulanan hastalardan 78'inde kişisel sosyal gelişim alanında, 84'ünde dil bilişsel gelişim alanında, 64'ünde kaba motor gelişim alanında, 70'inde ise ince motor gelişim alanında akranlarına göre gerilik olduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Bilişsel değerlendirme araçlarından elde edilen sonuçlar

WISC-R		
	WISC-R	n / %
	Yapılan	185 / 36.3
	Yapılmayan	207 / 40.5
	Sonucu Hesaplanamayan	118 / 23.2
	Toplam	510 / 100.0
	WISC-R Sonuçları	
	Ort. ± SS(min-maks)	
	Sözel zeka	75.84 ± 19.65 (40-134)
	Performans zeka	81.65 ± 18.97 (42-134)
	Toplam zeka	77.26 ± 19.22 (40-138)
DENVER II		
	DENVER II	n / %
	Yapılan	89 / 17.4
	Yapılmayan	418 / 82.6
	Toplam	510 / 100.0
	DENVER II Sonuçları	
	n / %	
	Kişisel-sosyal gelişim alanında gerilik	78 / 84.8
	Dil-bilişsel gelişim alanında gerilik	84 / 92.3
	Kaba motor gelişim alanında gerilik	64 / 70.3
	İnce motor gelişim alanında gerilik	70 / 76.9
KENT EGY		
	KENT EGY	n / %
	Yapılan	33 / 6.4
	Yapılmayan	477 / 93.6
	Toplam	510 / 100.0
	KENT EGY Sonuçları	
	Ort. ± SS(min-maks)	
	Zeka puanı	82.30 ± 18.31 (50-107)

Tartışma

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet olarak dağılımı; 201 (%39.4) kız çocuk/ergen, 309 (%60.6) erkek çocuk/ergenin olarak saptanmış ve erkek/kız oranı 1.53 olarak bulunmuştur. Olguların yaş ortalaması ise 8.74 ± 4.28 olarak hesaplanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda ÇÖZGER kapsamında başvuran erkek olguların kız olgulardan daha yüksek olduğu, çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamalarının 8.63 ± 3.9 , 9.10 ± 4.60 ve 7.88 ± 4.5 şeklinde olduğu görülmektedir (Güller & Yaylacı, 2021; Kayhan & Öztürk, 2020; Terzioğlu

& ark., 2022). Bazı çalışmalarda da erkek/kız oranının mevcut çalışmaya benzer şekilde 1.5 (Terzioğlu & ark., 2022) ve 1.4 (Yektaş & Kaplan, 2017) olarak bulunmuştur. Elde edilen cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması sonuçlarının literatürü destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık alanını ilgilendiren tanı alanlarının okul süreçleri ile yakın ilişki içinde olduğu düşünüldüğünde de başvuran olguların yaş ortalamasının ilköğretim dönemine uygun olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

ÇÖZGER kapsamında çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık alanının dışında, hastaların eşlik eden tanıları incelendiğinde en sık eşlik eden hastalık grubunun nörolojik hastalıklar olduğu, sonrasında ise genetik sendromların geldiği görülmektedir. Yapılmış çalışmalarda elde edilen bulguya uyumlu olarak eşlik eden en sık iki tanının nörolojik ve genetik hastalıklar olduğu belirtilmiştir (Kayhan & Öztürk, 2020; Şahin, Altun & Kara, 2014; Terzioğlu & ark., 2022). Bazı çalışmalarda ise ilk sırada hareket gelişim alanını (fizik tedavi ve rehabilitasyon-ortopedi) ilgilendiren ek tanıların olduğu saptanmıştır (Güller & Yaylacı, 2021; Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). Bu duruma örneklem sayısı ve örneklem grupları arasındaki farklılıklar neden olmuş olabilir.

ÇÖZGER'e başvuran 206 (%40.4) hastanın ilk rapor, 304 (%59.6) hastanın ise rapor yenileme için başvurduğu görülmektedir (Tablo 1). Güller ve Yaylacı tarafından yapılan araştırmada, mevcut çalışmayı destekler nitelikte başvuranların %65'nin rapor yenileme, %30.9'unun ise ilk kez rapor başvurusu yaptığı saptanmıştır (Güller & Yaylacı, 2021). Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık alanını ilgilendiren tanı alanlarının uzun vadeli eğitim ve destek gerektiren süreçler olduğu için rapor yenileme başvurularını daha çok olması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

ÇÖZGER başvurusu sonrasında verilen raporların geçerlilik süreleri incelendiğinde ise ortalama olarak 1.97 ± 0.46 yıl olduğu ortaya koyulmuştur. Yapılan literatür incelemesinde bu tür veri içeren çalışmaya rastlanılmamıştır. ÇÖZGER yönetmeliğinin temel ilkeler bölümünde ÇÖZGER'in geçerlilik süresinin mutlaka belirtilmesi gerektiği, süre belirlenirken çocuğun ve bakım verenlerin rapor düzenleme süreçlerine ilişkin zorlukları, talepleri ve ayrıca ÇÖZGER veren kurumların iş gücü kaybının dikkate alınmasının gerektiği, ayrıca yine aynı bölümde çocuğun durumunun nadiren iki yıl kadar kısa sürede değişeceği, bu nedenle yönetmeliğin Ek-2 bölümünde belirtilen durumlar dışında en az iki yıl süreli verilebileceği belirtilmektedir (30692 Sayılı Resmi Gazete, 2019). Çalışmadan elde edilen sonucun yönetmelik içeriği ile uyumlu olduğu görülmektedir.

ÇÖZGER kapsamında çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlık alanını ilgilendiren gereksinim alanlarına göre hastaların dağılımına bakıldığında; ilk sırada bilişsel gereksinim alanının olduğu, bu alanı sırasıyla dil-konuşma iletişim alanı ve çocuk ve genç psikiyatrisi alanının izlediği görülmektedir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir (Güller & Yaylacı, 2021). Başka bir çalışmada da tanı dağılımından elde edilen veriye göre ilk sırada bilişsel gereksinim alanı mevcutken ikinci sırada çocuk psikiyatrisi alanı, üçüncü sırada ise dil-konuşma iletişim alanının yer aldığı gösterilmiştir (Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). Bazı çalışmalarda ise dil-konuşma- iletişim alanından özel gereksinim verilmediği görülmektedir (Kayhan & Öztürk, 2020; Terzioğlu & ark., 2022). Dil-konuşma-iletişim alanı çocuk psikiyatrisi dışında başka uzmanlık alanlarının da özel gereksinim verilebildiği bir alandır (30692 Sayılı Resmi Gazete, 2019). Literatürdeki çalışmalar arasında farklı sonuçların oluşmasına, özellikle dil-konuşma-iletişim alanının değerlendirilmesi konusunda hastanelerin çalışma düzenleri arasındaki farklılıkların neden olabileceği düşünülebilir.

Tanı bazında dağılıma bakıldığında ise en sık koyulan tanı gecikmiş dönüm noktası (197 hasta) olarak bulunmuştur. Gecikmiş dönüm noktasının kendi içinde dağılımı ise; 29'unun

(%14.7) sınır zeka, 106'sının (%53.8) hafif düzeyde zeka geriliği, 51'inin (%25.9) orta düzeyde zeka geriliği, 11'inin ise (%5.6) ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği şeklindedir. Koyulan tanı sıklığında ikinci sırada, alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik (103 hasta), üçüncü sırada ise özgül öğrenme güçlüğü (97 hasta) gelmektedir. Hastaların 79'unda ise çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanlarından özel gereksinimi olmadığı saptanmıştır. ÇÖZGER kapsamında değerlendirme sonuçları sunan çalışmalarda mevcut çalışma sonucunu destekler şekilde en sık gecikmiş dönüm noktası tanısının koyulduğu görülmektedir (Güller & Yaylacı, 2021; Kayhan & Öztürk, 2020; Terzioğlu & ark., 2022). Bir çalışmada ise en sık tanının ÖÖB olduğu saptanmıştır (Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). Zeka gerilikleri içinde en sık hafif düzeyde zeka geriliği olduğu alan yazında birçok çalışmada gösterilmiştir (Başgöl & Saltık, 2012; Kayhan & Öztürk, 2020; Şahin, Altun & Kara, 2014; Yektaş & Kaplan, 2017; Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). Hastalıkların tanısız anlamda dağılımı açısından mevcut çalışmanın genel olarak literatürle uyumlu olduğu değerlendirilmiştir. Daha önceden çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kapsamında tanısı olan 45 hastanın çalışma kapsamında yapılan ÇÖZGER değerlendirmesinde tanılarının ortadan kalktığı saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada daha önceden çocuk psikiyatrisi alanından tanısı alan 17 olgunun mevcut değerlendirmeleri ile tanılarının kalktığı gösterilmiştir (Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). Her ne kadar çocuk psikiyatrisi alanını ilgilendiren tanılarının rehabilitasyonu süreç alan bir durum olsa da uygun rehabilitasyon, öğretmen ve aile destekleri ile bazı çocuklar tanı gruplarının dışına çıkabilmektedir. Gelecek çalışmalarda bu alana da vurgu yapılarak alınan eğitsel sonuçların olumlu yansımaları hakkında farkındalık oluşturulmalıdır.

Hastaların çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıklarının değerlendirme alanlarında yer alan tanılarının ilk tanı koyulma yaşları da tanılara göre değerlendirilmiştir (Tablo 3). Gecikmiş dönüm noktası tanısına sahip hastaların ilk tanı koyulma yaş ortalaması 5.62 ± 3.28 olarak bulunmuştur. Çalışmanın diğer sonuçlarında da belirtildiği gibi hafif düzeyde zeka geriliği tüm zeka gerilikleri içerisinde %85 oranında en sık zeka geriliği şekli olarak karşımıza çıkmaktadır ve genellikle ilk fark edilme yaşı akademik hayatın başladığı ilkökul döneminde denk gelmektedir (Irmak Taşdemir, 2020). Çalışmada elde edilen sonucun ilkökul başlangıç yaşı olan 6 yaş civarında olması alan yazın bilgilerini destekler nitelikte olmakla birlikte, olguların sağlık kurulu başvurusu yapan bireyler olması, toplum örneklemine göre daha fazla miktarda orta ve ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliği tanılarını içerebileceği de göz önüne alındığında tanı yaşı bir miktar daha düşük olarak bulunmuş olabilir. OSB tanılı olguların ilk tanı koyulma yaş ortalaması 3.67 ± 2.03 olarak saptanmıştır. Otizmlili olgularda belirtiler genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık 2/3'ü iki yaşından önce iletişim becerilerindeki eksiklikler nedeniyle başvurmuştur (Kılıçaslan & Kütük, 2020). DSM-V kriterlerinin yaş ve zekadan bağımsız olması amaçlanmış olsa da bebekler ve küçük çocuklarda otizm tanısı koymak daha zordur. Bu nedenle günümüzde tanı koyma yaşı ortalama 3 yaş civarındadır (Barbaro & Dissanayake, 2009; Kılıçaslan & Kütük, 2020). Ülkemizde 213 OSB'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada tanı yaşı ortalama 33.14 ay olarak bulunmuştur (Yeşil Mete, Ömercioğlu & Özmert, 2021). Mevcut çalışmada elde edilen OSB ortalama tanı yaşı olan 3.67 alan yazın verilerine göre yüksek bir yaş olarak değerlendirilebilir. Bu duruma; ailelerin OSB konusunda farkındalığının az olması, ülkemizin bölgeleri arasındaki sosyokültürel farklar ve ailelerin çocukların OSB tanısı ile sağlık kurulu raporu almasının çocuklarının geleceği ile ilgili olumsuz durum oluşturacağı kaygılarından ötürü rapora başvurmakta gecikmeleri yol açmış olabilir. OSB hakkında ve OSB'de erken tanı ve özel eğitime erken başlamanın faydaları konusunda ailelerin farkındalıklarının artırılması, çocukların rehabilitasyondan maksimum faydalanım sağlaması konusunda büyük önem taşımaktadır.

ÖÖB tanılı olguların tanı yaşı ortalaması 8.01 ± 1.78 olarak bulunmuştur (Tablo 3). DSM-V tanı kriterlerinin C maddesinde "öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar ancak

etkilenen okul becerileri ile ilgili gerekler, kişinin sınırlı yeterliliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir” şeklinde belirtilmektedir (American Psychiatric Association, 2013). Mevcut çalışmada elde edilen sonuç DSM-V kriterleri ile uyumlu olarak ilköğretim birinci/ikinci sınıf yaşlarına denk gelmektedir. Konuşma sesi bozukluğu tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 5.97 ± 2.01 , alıcı ya da anlatım dili gelişiminde gerilik tanılı olguların tanı yaşı ortalamasının 3.37 ± 1.90 , çocukluk dönemi başlangıçlı konuşmada akıcılık bozukluğu olguların tanı yaşı ortalamasının 6.83 ± 2.92 olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Konuşma sesi bozukluğunda, ileri derecede bozukluğu olanlarda tanı iki yaşa kadar erken dönemde koyulabilse de genellikle dört yaşında koyulmaktadır (Koyuncu, 2019). Kekemelik durumunun genellikle 24. ve 48. aylar arasında başladığı, nadiren 6 yaşından sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir (Mutluer, 2020). Çocukların normal gelişim süreçlerinde 9.aya kadar babıldamanın olmaması, 18.aya kadar basit yönergeleri anlamaması, 2 yaşa kadar konuşmanın henüz başlamaması, 3 yaşa kadar cümle kurmanın henüz başlamaması, 4-5 yaşa geldiğinde henüz basit öykü anlatamıyor oluşu dil değerlendirmesi açısından ayrıntılı muayene gerektirmektedir (Marrus & Hall, 2017; Mutluer, 2020). Ayrıca toplumumuzda “babası da geç konuşmuştu” söylemi ile çocuğun sorunlu alanlarının normalize edildiği de görülmektedir (Mutluer, 2020). Bu sebeple toplumumuzda çocuğun tek kelime konuşmasının 2 yaş civarı oluşmamasına rağmen bekleme ve 3 yaş civarı cümle kurmanın başlamaması ile muayene için başvurma eğiliminin olduğu, konuşma sesi bozukluğu ve kekemeliğin çok fazla önemsenmediği ve anaokulu/ilkokul çağında problemler yaratmadan önce değerlendirilme için başvurulmadığı düşünülmektedir. Bu sebeplerden ötürü dil-konuşma-iletişim alanındaki tanıların alan yazın verilerine göre daha geç yaşlarda tanı alarak gecikmeli şekilde rehabilitasyona başladığı düşünülmektedir. Bu konuda ebeveynlerin farkındalıklarının artırılması önem arz etmektedir.

ÇÖZGER kapsamında değerlendirilen tanıların cinsiyetlere göre farklılık gösterip göstermediği de değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarda OSB tanısının varlığı/yokluğu, gecikmiş dönüm noktası tanısının varlığı/yokluğu ile cinsiyet değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (Tablo 4). OSB tanısı erkeklerde daha fazla görülmektedir. 1990-2019 yılları arasında 204 ülkeyi kapsayan bir çalışmada OSB’nin erkeklerde daha fazla olduğu, 1990’dan 2019 yılına kadar olan sürede erkek/kadın oranının zaman içinde azaldığı bildirilmiştir (Solmi & ark., 2022). Başka bir meta analiz çalışmasında OSB’nin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Qiu & ark., 2020). Ülkemizdeki alan yazına bakıldığında, bir çalışmada OSB’nin erkeklerde daha yüksek olduğunun saptandığı (Terzioğlu & ark., 2022), başka bir çalışmada ise OSB, hafif düzeyde zeka geriliği ve sınır zekanın erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü ortaya koyulmuştur (Yıldız & Tarakçıoğlu, 2020). OSB tanısında cinsiyet farklılıklarının sebepleri hakkında çok az şey bilinmesine rağmen bazı yazarlar klinik bulguların erkeklerde kız çocuklara göre daha belirgin gözükmesi nedeniyle kız çocuklarının yetersiz tanı aldığını düşünmektedirler (Evans & ark., 2019; Loomes & ark., 2017). Mevcut çalışmadan elde edilen OSB’nin erkeklerde daha fazla görüldüğü bulgusunun literatürle uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Mevcut çalışmada gecikmiş dönüm noktası tanısı kızlarda daha fazla olarak saptanmıştır. Yapılan bir kohort çalışmasında ağır/çok ağır zihinsel engellilikte erkeklerden 1.8 kat daha fazla kadın olduğu belirtilmiştir (Heikura & ark., 2003). Toplum temelli çalışmaları içeren bir meta analiz çalışmasında da hem çocuk-ergen hem de erişkin yaş grubunda zeka geriliğinin erkeklerde daha fazla görüldüğü, çocuk-ergen yaş grubunda erkek/kadın oranının 0.4 ile 1.0 arasında değiştiği belirtilmektedir (Maulik & ark., 2011). Gerek ulusal gerekse uluslararası alan yazın incelendiğinde zihinsel yetersizliğin erkeklerde daha sık görüldüğünü ortaya koyan daha fazla çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışmada kız çocuk/ergenlerde zihinsel yetersizliğin daha fazla görüldüğünün saptanması ilginç bir bulgu olarak

değerlendirilebilir. Ülkemiz birbirinden farklı sosyokültürel ve ekonomik özellikler barındıran birçok bölgeye sahiptir. Özellikle zeka gerilikleri arasında en sık görülen hafif düzeyde zeka geriliğinde sosyokültürel özelliklerin etkili olduğu belirtilmektedir (Irmak Taşdemir, 2020). Örneklemeler arasındaki bu farklılıklardan dolayı literatürden farklı sonuç elde edildiği değerlendirilebilir. Ülkemizin değişik bölgelerinde yapılacak çalışmalar ile daha kapsamlı ve karşılaştırılabilir sonuçların elde edileceği düşünülmektedir.

Cinsiyet açısından eşlik eden tanılar arasındaki farklılık incelendiğinde sadece işitme kaybının kızlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Daha önce yapılmış bir çalışmada sadece genetik hastalıklarda cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ve erkek çocuklarda daha fazla saptandığı belirtilmiştir (Terzioğlu & ark., 2022). İşitme kaybının kızlarda daha fazla görüldüğü sonucu işitme kaybına sahip vaka sayısı az olduğu için ihtiyatla ele alınmalıdır. Bu bağlam açısından sonraki çalışmalarda daha büyük örneklemelerde araştırmaların yapılması uygun olacaktır.

ÇÖZGER kapsamında değerlendirilen ve gecikmiş dönüm noktası tanısına sahip olan hastaların zeka seviyelerinin düzeyleri ile (sınır/hafif/orta/ağır-çok ağır) tanı alma yaşları arasındaki ilişki incelendiğinde sınır zekanın ağır/çok ağır zeka geriliğine göre daha yüksek yaşta tanı aldığı, hafif düzeyde zeka geriliğinin orta düzeyde zeka geriliği ve ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğine göre daha yüksek yaşta tanı aldığı, orta düzeyde zeka geriliğinin hafif düzeyde zeka geriliğine göre daha düşük yaşta, ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğine göre ise daha yüksek yaşta tanı aldığı, ağır/çok ağır düzeyde zeka geriliğinin ise sınır zeka, hafif düzeyde zeka geriliği ve orta düzeyde zeka geriliğine göre daha düşük yaşlarda tanı aldığı saptanmıştır. Zeka geriliğinin seyri birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Bunların bazıları zeka geriliğinin düzeyi, bağlantılı hastalıklar, aile desteği ve bireyin psikolojik işlevselliği olarak belirtilmektedir (Güzel, 2009). Belirtilerin ortaya çıkma yaşı ve karakteristik tanı koydurucu özelliklerin başlangıcı etiyolojiye ve beyin disfonksiyonunun şiddetine göre değişmektedir. Hafif düzeyde zeka geriliği olguların %85'ini oluştururken, okul öncesi çocuklarda yaşlılarından farklılık gözlenmeyebilmektedir (Irmak Taşdemir, 2020). Orta düzeyde zeka geriliği olan bireylerde eşlik eden bozukluklar daha fazla görülmektedir (Güzel, 2009). Bu bireylerde, okul öncesi dönemde dil ve okul öncesi becerileri yavaş gelişmektedir (Irmak Taşdemir, 2020). Bu sebeplerle, orta düzey zeka geriliği tanısı çoğunlukla okul öncesi dönemde koyulmaktadır (Güzel, 2009). Bu bireylerin yetişkin dönemde bakıma gereksinim duyması sık görülen bir durum olarak belirtilmektedir. Ağır/Çok ağır zeka geriliği olan bireyler için tanı daha çok bebeklik ve çocukluğun ilk dönemlerinde koyulmaktadır. Genel olarak bu bireylerin destek ve gözetime ömür boyu ihtiyaçları olmaktadır (Güzel, 2009). Çalışmadan elde edilen sonuçların alan yazın bilgileri ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Olguların ÇÖZGER'den almış oldukları özel gereksinim düzeylerinin dağılımına bakıldığında; hastaların en sık ÖGV aldığı, bunu sırasıyla orta ÖGV ve ÖKGV'nin izlediği saptanmıştır. Bu durumun çalışmanın tanısız dağılımı ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Çünkü ÇÖZGER yönetmeliği kapsamında ÖÖB'nun karşılığı ÖGV, dil-konuşma-iletişim alanındaki tanılarının karşılığı çok büyük çoğunlukla ÖGV'dir (30692 Sayılı Resmi Gazete, 2019). Bu durum ÖGV'nin en sık gereksinim düzeyi olmasını açıklamaktadır. Ayrıca, Aktaş Terzioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da mevcut çalışmada olduğu gibi sonuç elde edilmiştir (Terzioğlu & ark., 2022). Özel gereksinim düzeyleri ile cinsiyetler arasındaki farklılık incelendiğinde ÖKGV ve çok ileri ÖGV de cinsiyetler arası fark olduğu ve ÖKGV'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü, çok ileri ÖGV'nin ise kızlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. OSB'nin ÇÖZGER'deki karşılığının ÖKGV olması (30692 Sayılı Resmi Gazete, 2019) ve gerek literatür verileri gerekse mevcut çalışmanın sonucunda da görüldüğü gibi OSB'nin anlamlı olarak erkeklerde daha sık görülmesinden kaynaklı olduğu olarak bu sonucun elde edildiği değerlendirilmiştir. Çok ileri ÖGV'nin ise çoğunlukla gecikmiş dönüm noktası

tanısında kullanıldığı, gecikmiş dönüm noktası tanısının mevcut çalışmada kızlarda daha fazla saptandığının ortaya konulduğu göz önüne alındığında, elde edilen çok ileri ÖGV'nin kızlarda istatistiksel olarak daha fazla olduğu sonucunun beklenen bir sonuç olduğu değerlendirilebilir.

Çalışmada bazı kısıtlılıklarda mevcuttur. Tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak planlanması kısıtlılıklardan biri olarak değerlendirilebilir. 2019 yılı öncesi düzenlenmiş raporların elektronik sistemde yer almaması nedeniyle incelen birkaç değişkenin aileye sorularak öğrenilmesi gerekmiştir. Bu durumda hatırlamada olası hatalar faktörü nedeniyle bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmanın katılımcı sayısının iyi düzeyde olması bu alanda ülkemizdeki istatistiksel verilere katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları ve çocuk-ergenlerle ilgilenen tüm hekimlerin, özel gereksinimi olduğunu düşündüğü çocukların eğitim ve sosyal haklarını sağlamak adına, çocuklara gerekli rehberlik ve yönlendirmeyi yapması gerekmektedir. Bu sebeple ÇÖZGER ile ilgili hekimlerin bilgi düzeylerinin artırılması gerekmektedir. Ayrıca ebeveynler açısından farkındalık düzeylerini arttırıcı eğitimler düzenlenmesi çocukların erken yaşta rehabilitasyona başlaması açısından büyük önem arz etmektedir. Gelecekte, çok merkezli ve daha fazla olgunun dahil edildiği çalışmalar yapılarak bu alandaki istatistiksel verilerin güçlendirilmesi ve ülkemizi daha kapsayıcı sonuçlar elde edilmesi planlanmalıdır. Mevcut çalışmada elde edilen sonuçların, ülkemizde yapılacak çalışmalara katkı sunacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

30692 Sayılı Resmi Gazete, (2019). Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. (10/02/2023 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-1.htm> adresinden ulaşılmıştır).

Akkok, F., Aşkak, P., Karancı, A.N. (1992). Özürlü Bir Çocuğa Sahip Anne-Babalardaki Stresin Yordanması. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilim. Fakültesi Özel Eğitim Derg. 1(2), 8–12.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association: Washington, DC.

Ataman, A. (2003). Özel Gereksinimli Çocuklar ve Özel Eğitime Giriş. Gündüz Eğitim ve Yayıncılık: Ankara.

Barbaro, J., Dissanayake, C. (2009). Autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood: a review of the evidence on early signs, early identification tools, and early diagnosis. J. Dev. Behav. Pediatr. 30(5), 447–459. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181ba0f9f>

Başgöl, S., Saltık, S. (2012). Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Özürlü Çocuk Heyeti'nin 2010 yılı verileri. Göztepe Tıp Derg. 27(2), 45–49. doi:10.5222/J.GOZTEPETRH.2012.045

Centers for Disease Control (2020). Disability and Health Overview. (10/02/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/disability.html> adresinden ulaşılmıştır).

Evans, S.C., Boan, A.D., Bradley, C., Carpenter, L.A. (2019). Sex/gender differences in screening for autism spectrum disorder: Implications for evidence-based assessment. J. Clin. Child Adolesc. Psychol. 48(6), 840–854. <https://doi.org/10.1080/15374416.2018.1437734>

Güller, B., Yaylacı, F. (2021). Çocuklar için özel gereksinim raporuna geçiş sonrası bir yıllık sağlık kurulu verilerinin değerlendirilmesi. Klin. Psikiyatr. Derg. 24(2), 207–216. <http://doi.org/10.5505/kpd.2020.02438>

Güzel, E. (2009). Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine başvuran zeka geriliği tanısı alan hastaların özellikleri. Çukurova Üniversitesi, Adana.

Heikura, U., Taanila, A., Olsen, P., Hartikainen, A.-L., von Wendt, L., Järvelin, M.-R. (2003). Temporal changes in incidence and prevalence of intellectual disability between two birth cohorts in Northern Finland. Am. J. Ment. Retard. 108(1), 19–31. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2003\)108<0019:TCIAP>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2003)108<0019:TCIAP>2.0.CO;2)

Irmak Taşdemir A. (2020). Entellektüel Yeti Yitimi (Zihinsel Engellilik). Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, Durak FS, Kandemir H, Yazıcı KU, Ünsel Bolat G, Kavurma C, Kılıçaslan F. (Ed.). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi 1: Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar (227-236) Ankara: Akademisyen Kitapevi

Kahriman, İ., Bayat, M. (2008). Özürlü çocuğa sahip ebeveynlerin yaşadıkları güçlükler ve algıladıkları sosyal destek düzeyleri. Öz-Veri Derg. 5(1), 1175–1194.

KAYHAN, M., ÖZTÜRK, Y. (2020). Bir Üniversite Hastanesine Çocuklar İçin Özel Gereksinim Raporuna Başvuran Olguların Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri. Osmangazi Tıp Derg. 42(2), 240–248. <https://doi.org/10.20515/otd.661980>

Kılıçaslan F, Kütük MÖ. (2020). Otizm Spektrum Bozuklukları. I Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, Durak FS, Kandemir H, Yazıcı KU, Ünsel Bolat G, Kavurma C, Kılıçaslan F. (Ed.). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi 1: Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar (259-275). Ankara: Akademisyen Kitapevi

Koyuncu, Z. (2019). Konuşma ve Dile Özgü Nörogelişimsel Bozukluklar. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg. 11(Ek sayı), 40–46. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.76598>.

Loomes, R., Hull, L., Mandy, W.P.L. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 56(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>

Marrus, N., Hall, L.(2017). Intellectual disability and language disorder. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. 26(3), 539–554. <https://doi.org/10.1016%2Fj.chc.2017.03.001>

Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D., Dua, T., Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. Res. Dev. Disabil. 32(2), 419–436. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>

Mutluer T. İletişim Bozuklukları. (2020). Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ, Kütük MÖ, Işık Ü, Kılıçoğlu AG, Durak FS, Kandemir H, Yazıcı KU, Ünsel Bolat G, Kavurma C, Kılıçaslan F. (Ed.). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi 1: Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar (237-258) Ankara: Akademisyen Kitapevi

Şahin N, Altun H, Kara, B. (2014). Özürlü Çocuk Sağlık Kurulu Raporlarının Değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi, 15(1), 48–53.

Porteus, S.D. (1959). Recent maze test studies. Br. J. Med. Psychol. 32(1), 38–43. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00465.x.

Qiu, S., Lu, Y., Li, Yan, Shi, J., Cui, H., Gu, Y., Li, Yong, Zhong, W., Zhu, X., Liu, Yunkai, Cheng, Y., Liu, Yawen, Qiao, Y. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res. 284, 112679. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112679>

Savaşır, I., Şahin, N. (1995). Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) uygulama kitapçığı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği.

Saygi, G. (2019). Okuma Yazma Güçlüğü Yaşayan Öğrencilerin Odyolojik Bulguları. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi.

Solmi, M., Song, M., Yon, D.K., Lee, S.W., Fombonne, E., Kim, M.S., Park, S., Lee, M.H., Hwang, J., Keller, R., Koyanagi, A., Jacob, L., Dragioti, E., Smith, L., Correll, C.U., Fusar-Poli, P., Croatto, G., Carvalho, A.F., Oh, J.W., Lee, S., Gosling, C.J., Cheon, K.-A., Mavridis, D., Chu, C.-S., Liang, C.-S., Radua, J., Boyer, L., Fond, G., Shin, J. Il, Cortese, S. (2022). Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. Mol. Psychiatry 27(10), 4172–4180. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01630-7>

Terzioğlu, M.A., Büber, A., Tanriverdi, Ç., Şenol, H. (2022). Çocuklar için özel gereksinim raporu başvurusu olan olguların özel gereksinim düzeyleri. Pamukkale Tıp Derg. 15(1), 77–85. <https://doi.org/10.31362/patd.915273>

Topsakal, G.N. (2019). Kekemeliği olan okul öncesi çocuklarda Denver II Gelişimsel Tarama Testi, TİFALDİ testi bulgularının ve ebeveyn tutumunun değerlendirilmesi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi.

Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, (2022). Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni

Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı (2004). Türkiye Özürlüler Araştırması. Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara.

World Health Organization (2022). Disability. (10/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> adresinden ulaşılmıştır).

World Health Organization (2001). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). (10/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health> adresinden ulaşılmıştır).

Yalaz, K; Anlar, B; Bayoğlu, B. (2016). Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türkiye Standardizasyonu, 2.Baskı. ed. Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği Yayınları

Yektaş, Ç., Kaplan, S.E. (2017). Bir Üniversite Hastanesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Birimi'ne başvuran hastaların sağlık kurulu raporlarının değerlendirilmesi. Konuralp Med. J. 9(3), 228–232. <https://doi.org/10.18521/ktd.346073>

Yeşil Mete, A.; Ömercioğlu, E.; Özmert, E. (2021). Çocuk Hekimi Gözüyle Otizm Spektrum Bozukluğu: Gelişimsel Pediatri Polikliniğinde Osb Tanısı Alan Vakaların İncelenmesi, In: Otizm Araştırmalarında Güncel Eğilimler. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara, p. 44.

Yıldız, D., Tarakçıoğlu, M.C. (2020). Çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) almak için başvuran hastaların klinik özellikleri, eş tanılarının incelenmesi, yeni değişen ÇÖZGER yönetmeliğine göre aldıkları tanı ve özür oranlarının eski tanı ve özür oranları ile karşılaştırılması. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg. 12(2), 144–150. <http://doi.org/10.5222/iksstd.2020.14632>

Yapay Zeka Destekli Sağlık Teknolojileri

Ayşe Banu BİRLİK¹

Giriş

Tıp bilimindeki gelişmeler sayesinde dünya genelinde beklenen yaşam süresinde artış gözlenmektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerine olan talebin artmasına ve sağlık sistemlerinin daha fazla iş gücüne ihtiyaç duymasına sebep olmaktadır (Dicuonzo & ark., 2022). Klinik karar destek sistemleri, elektrokardiyogramların yorumlanması, hastalıkların teşhisi ve karmaşık hastalık vakalarında doktorların teşhis hipotezleri oluşturması gibi konularda kural tabanlı yaklaşımların kullanımı, yirminci yüzyılın ortalarında başarılı bir şekilde önerilmiş ve geliştirilmiştir (Yu, Beam, & Kohane, 2018). Yapay zeka (Artificial Intelligence - AI) gibi teknolojilerin kullanımı, sağlık hizmetlerindeki zorlukların üstesinden gelmek için umut verici bir uygulama alanı oluşturmaktadır. Bu teknolojiler, sağlık hizmetlerinin yeni teknolojik sınırlarını keşfetmelerine ve benimsemelerine yardımcı olmaktadır (Massaro, 2023). AI zekanın özelliklerini simüle etmeyi ve sistematik olarak tasarlamayı amaçlayan felsefe, matematik ve bilgisayar bilimlerinde kökleri olan geniş bir bilimsel disiplindir. Makine öğrenimi (Machine Learning - ML), AI'nın bir alt disiplini ve bilgisayar programlarının verilerdeki örneklerden öğrenerek tahmin gücü ilişkilerini belirleyebilmesini sağlar. Bu disiplin, istatistiksel modellerin bilgisayarlar aracılığıyla verilere uygulanması yoluyla gerçekleştirilmektedir (Panch, Szolovits, & Atun, 2018). ML uzun vadeli çözümler sağlayabilen ve dünyanın dört bir yanındaki bilim insanlarına ve araştırmacılara yardımcı olabilecek, değerli özelliklere sahip algoritmalar, yöntemler ve modeller sunar.

Sağlık hizmetlerinde yapay zeka ilk olarak uzman tıbbi bilgiye ve sağlam karar kurallarına dayalı olarak kullanılmıştır. Ancak günümüzde, yapay zeka sağlık hizmeti verilerini anlamak ve değerlendirmek için karmaşık etkileşimleri hesaba katan makine öğrenimi yöntemlerini kullanmaktadır (Deo, 2015). Sağlık hizmetleri alanında ML'nin en yaygın kullanım alanlarından biri, belirli bir hastanın tedavi protokollerinin başarılı olacağını öngören kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımını, geçmiş hasta verilerine dayandırmaktır (Manne & Kantheti, 2021). AI kullanımı, sağlık uzmanlarının rutin görevlerinden kurtulmasına yardımcı olarak hayat kurtarıcı riskli durumların zamanında ve etkin bir şekilde tespit edilmesini sağlayabilir (Jiang & ark., 2017). Ayrıca sağlık hizmetleri alanında yapay zeka kullanımı, tahmin modelleri yoluyla sağlık hizmetleri planlamasını ve programlamasını destekleyen güçlü yönetim araçları sunabilir. Genel olarak, bu alanlarda yapay zeka kullanımı, diğer sektörlerde olduğu gibi yeni büyüme fırsatları sunabilir, çalışma yöntemlerimizi değiştirebilir ve iş verimliliğimizi artırabilir (Perkmann & Schildt, 2015). Tüm bunlar, gelişmiş bir hasta deneyimi sağlayarak, nüfus sağlığını iyileştirerek, kişi başına maliyetleri düşürerek ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının memnuniyetini artırarak sağlık hizmeti kaynaklarını optimize etmeyi hedeflemektedir (Bodenheimer & Sinsky, 2014). Bu hedeflere ulaşmak, AI teknik yönlerinin ötesine geçerek, kurumsal yönetim faktörlerini de içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirir (Lebcir & ark., 2021). Yenilikçi süreçlerin sağlık yönetiminde geliştirilmesi ve sağlık tahmin sistemlerinin tanıtılması,

¹ Öğr. Gör., Beykoz Üniversitesi

klinik ve bakım faaliyetlerini desteklemek için önemlidir ve bakım hizmetlerinde bilginin daha verimli kullanımını sağlayabilir. Sağlık hizmetlerinde dijital dönüşüm, iş süreçlerinde değişiklikleri teşvik ettiği gibi verimlilik iyileştirmeleri için de bir fırsat sunar ve yeni iş modellerinin geliştirilmesi için bir sıçrama tahtası olabilir. Son zamanlarda, akademik ve profesyonel alanlarda yeni teknolojilerdeki gelişmeler giderek daha fazla tartışılmaktadır (Benzidia, Makaoui, & Bentahar, 2021; Y. K. Dwivedi & ark., 2021). AI, gelişmekte olan birçok teknoloji arasında kilit bir rol oynamaktadır ve sağlık hizmetleri gibi farklı paydaşlar için önemli bir değer yaratabilir (Dicuonzo & ark., 2022).

Büyük veri analizi yoluyla sağlık hizmetlerini kişiselleştirmek için kritik bir araç olan yapay zeka özellikle kanser, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar gibi karmaşık hastalıkların tedavisinde büyük bir fark yaratabilir. (Benzidia & ark., 2021; Komal & ark., 2021). Daha spesifik bir şekilde yapay zeka hastaların fiziksel ve epidemiyolojik özelliklerine ilişkin verileri kümeleyerek ML yoluyla, olası hastalık sonuçlarının anında ve otomatik olarak tanımlanmasını sağlayabilir (Reddy, 2018). Son yıllarda, dünya genelindeki sağlık kuruluşları, çeşitli uygulamalar için bilgi teknolojilerinin değerini giderek daha fazla takdir etmektedir. Hastanelerde, yapay zeka ve veri bilimi gibi teknolojilerin kullanımı, sadece hasta bakımını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarının maliyetlerini ve iş yükünü de azaltarak verimlilik sağlamaktadır (Yang & ark., 2022). Büyük veri ve AI arasındaki iş birliği, mevcut büyük miktardaki veriyi analiz ederek anlamlı sonuçlar çıkarmaya yardımcı olur. Bu sayede sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastaların sağlık durumları hakkında daha doğru ve ayrıntılı bilgiye sahip olabilirler. Bu bilgi, hastalıkların erken teşhisi, tedavisi ve önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Ek olarak, veri analizi yoluyla sağlık hizmeti sağlayıcıları, kaynakları daha etkin ve verimli bir şekilde yönetebilirler. Günümüzde toplanan veri miktarı sürekli olarak artmakta ve bu verilerin işlenmesi için daha fazla makine öğrenimi, derin öğrenme ve doğal dil işleme kullanımı gerekmektedir (Agarwal & Saxena, 2021). Bu teknolojiler, insan sağlığına önemli katkılar sağlayarak daha iyi hastalık teşhisi, tedavisi ve bakımı sağlamak için sağlık hizmetlerinde kullanılabilir. Ayrıca, bu teknolojilerin kullanımı, sağlık hizmetlerinde daha fazla otomasyon ve verimlilik artışına neden olabilir (Saxena & ark., 2021).

ML, hastanelerde ve diğer sağlık kuruluşlarında toplanan büyük miktardaki verileri etiketleyip erişilebilir hale getirerek hastalara daha iyi hizmet sunmaya yardımcı olur (Şekil 1). Ayrıca, ML sayesinde hastaneler kaynaklarını daha verimli kullanabilirler. Bu teknoloji, örneğin, hastane kayıtlarının dijitalleştirilmesi ve otomatik olarak analiz edilmesi yoluyla, hastalık teşhislerinin daha hızlı ve doğru bir şekilde yapılmasını sağlayabilir (Obermeyer & Emanuel, 2016). **ML, sağlık hizmetlerinde büyük bir potansiyele sahiptir ve sağlık sektörünün geleceğinde devrim yaratan "Modern Tıp" olacağı tahmin edilmektedir** (Rashid & Kathuria, 2021).



Şekil 1. Klinik Karar Verme Mevcut İlerleme

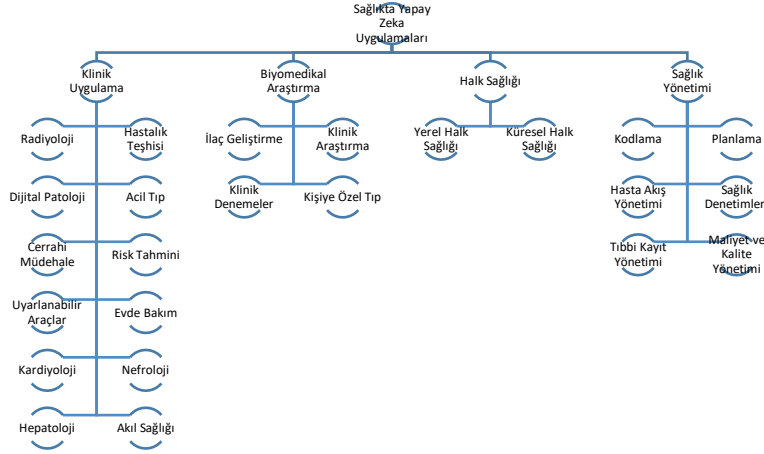
Sağlık sistemleri, küresel olarak birçok zorlukla karşı karşıyadır. Bunlar arasında artan hastalık yükü, yaşlanma ve epidemiyolojik geçişin neden olduğu çoklu hastalık ve sakatlık, sağlık hizmetlerine daha fazla talep, daha yüksek toplumsal beklentiler ve artan sağlık

harcamaları yer almaktadır (Schwalbe & Wahl, 2020). Bu zorluklar, sağlık sistemlerinde verimlilik ve kaliteyi artırmak için teknolojik çözümlere başvurulmasını zorunlu hale getirmiştir. COVID-19 salgını, dünya çapındaki bireyleri ve hükümetleri günlük faaliyetlerine ve önceliklerine uyum sağlamaya ve önemli değişiklikler yapmaya zorladı. Pandeminin etkisi, düzenleyici politikalardan teknolojik yeniliklere kadar hayatın her yönünü etkiledi. Dijital teknolojinin kullanımı, akıllı giyilebilir cihazlarla yapılan uzaktan izleme, tele sağlık ve kişisel sağlık değerlendirmeleri gibi uygulamaların yaygınlaşmasıyla artmıştır. COVID-19 pandemisi sırasında, AI teknolojileri, özellikle radyoloji ve tomografi gibi tıbbi görüntüleme alanlarında, COVID-19 tanısı ve yönetiminde önemli bir rol oynadı. Bazı araştırmalar, COVID-19 pozitif olan hastaların tomografi taramalarındaki görüntülerin AI tarafından analiz edilerek, hastalık teşhisinde yüksek doğruluk oranları elde edildiğini göstermektedir (Belfiore & ark., 2020). Pandemi zorluklarına rağmen çeşitli sektörlerde yeniliklere ve dönüşüme yol açtı. Sağlık odaklı yaklaşımlar arttı ve bireyler ile kuruluşlar, refahlarını korumak için yaklaşımlarını yeniden değerlendirmek zorunda kaldılar. Teknolojinin bizi birbirimize bağlı tutarak pandeminin zorluklarıyla başa çıkmamıza yardımcı olması umut vericidir (R. Dwivedi, Mehrotra, & Chandra, 2022). Bu nedenle AI, ML ve büyük veri analizi gibi teknolojiler, sağlık sektöründe devrim niteliğinde değişimler yaratmaktadır. AI ve ML, sağlık sistemlerinin karşılaştığı zorlukların üstesinden gelmek için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. Bu teknolojiler, sağlık hizmetlerinde verimliliği ve etkililiği artırarak daha fazla hastaya ulaşmayı mümkün kılar. Ayrıca, doğru teşhis ve tedavi için veri analizinde kullanıldığında, sonuçları iyileştirmeye de yardımcı olabilirler. Bu nedenle, AI ve ML' nin sağlık sistemlerinin dönüşümünde katalizör rolü oynayabileceği düşünülmektedir (Panch & ark., 2018).

Sağlıkta Yapay Zeka Uygulamaları

Tıp bilimi, son yıllarda büyük bir ivme kazanarak, çok geniş bir alanı kapsayan ve hızla büyüyen bir bilgi birikimine sahip olmuştur. Bu bilgi birikimi hem tıbbi uygulama hem de araştırma açısından oldukça önemlidir. Ancak bu kadar hızlı bir şekilde büyüyen bir alandaki bilginin doğru bir şekilde yönetilmesi, saklanması ve analiz edilmesi oldukça zor olabilir. Bu nedenle AI ve ML gibi teknolojiler, tıp bilimindeki bu bilgi patlamasından yararlanarak, verileri analiz ederek daha doğru teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmek için kullanılabilir (Lekadir & ark., 2022). AI tabanlı teknolojilerin tıbbi uygulamaya entegrasyonu sağlık hizmetlerinin birçok alanında önemli değişiklikler üretmesi beklenmektedir. Örneğin, kanser tanısı, ilaç keşfi, tıbbi görüntüleme, hastalık tahmini ve kişiselleştirilmiş tedavi gibi birçok alanda AI teknolojilerinin kullanımı hızla artmaktadır. AI sağlık hizmetlerinin sunumunda hızlı, hassas, etkili ve ekonomik yaklaşımlar sunarak sağlık sistemleri için önemli bir potansiyele sahiptir (Roski & ark., 2022).

Tablo 1. Yapay Zekanın Sağlık Sistemlerinde Uygulama Alanları



Yapay Zeka ve Sağlık İhtiyaçları

Yaşlanan nüfus ve kronik hastalıklar, gelecekteki tıbbi bakımın önemli bir zorluğudur. Özellikle AB üye devletlerinde yaşlı nüfusun oranı artarken, 80 yaş ve üstü kişilerde, kadınların %56'sı ve erkeklerin %47'si birden fazla kronik hastalığa sahiptir. Bu durum sağlık hizmeti sağlayıcılarının yaşlı hastaların bakımı için daha fazla kaynak ve çaba harcamalarını gerektiriyor. AI teknolojileri kronik hastalıkların tedavisi, yönetimi ve önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (OECD/European Union, 2020).

Sağlık hizmetleri zorlukları arasında;

- sağlık personeli eksikliği,
- sağlıkla ilgili kaynakların önemli ölçüde israf edilmesi,
- sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği,
- sağlıkta eşitsizlik (sağlık hizmetlerine erişim)

yer almaktadır. AI ve ML gibi teknolojiler, bu zorluklara çözümler sunabilir ve sağlık hizmetlerinin verimliliğini artırabilir. Örneğin, AI tabanlı sağlık sistemleri, hastalıkların erken teşhisini ve önleyici tedbirleri artırarak sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırabilir, sağlık personelinin eğitiminde ve iş yükünün hafifletilmesinde de kullanılabilir. Sağlık eşitsizlikleri, farklı sosyoekonomik gruplar, coğrafi bölgeler veya demografik özelliklere sahip insanlar arasındaki sağlık sonuçlarındaki farklılıkları ifade eder. Bu farklılıklar, sağlık hizmetlerine erişim, sağlık bilinci, yaşam tarzı ve genetik faktörler gibi birçok nedene bağlı olabilir. Sağlık eşitsizlikleri, özellikle düşük gelirli ülkelerde, yüksek ölüm oranları, hastalık yükü ve yaşam beklentisi farklılıklarına yol açabilir. Bu nedenle, sağlık eşitliği sağlanması, küresel sağlık hedefleri için önemli bir faktördür.

Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zeka İçin Ana Uygulama Alanları

AI teknolojileri tıbbın birçok alanında kullanılmaya başlanmıştır ve sağlık yönetimi ve politika alanlarında da faydaları beklenmektedir. AI hastalık teşhis ve tedavi planlamasında, sağlık kayıtlarının yönetiminde, ilaç araştırmalarında, hasta takibinde, sağlık hizmetlerinin planlanması ve yönetiminde ve sağlık hizmetlerinin maliyetini azaltmada kullanılmaktadır. Ayrıca sağlık politikalarının belirlenmesi ve uygulanması için de AI araçlarından faydalanılması mümkündür (Gómez-González & Gómez, 2020). Sağlık sistemleri için AI araçları kullanıcı gruplarına göre hastalar, klinisyenler, sağlık yöneticileri, halk sağlığı uzmanları ve politika yapıcılar; kullanım ortamlarına göre klinik ve yönetsel olarak

sınıflandırılabilir. Sağlıkta AI uygulamalarını daha kapsamlı bir şekilde sınıflandırarak dört ana kategoriye ayırabiliriz.



Şekil 2. Sağlıkta AI Araçlarının Ana Sınıfları

1.Klinik Uygulama

AI klinik ortamlarda teşhis ve tedavi için gerekli verileri çeşitli kaynaklardan (klinik notlar, laboratuvar testleri, görüntüleme ve genomik bilgiler vb.) toplayarak birçok alanda kullanılabilir. Özellikle, görüntü analizi ve sinyal işleme alanlarında (örneğin radyoloji, oftalmoloji, dermatoloji, patoloji, elektrokardiyografi, odyoloji, elektroensefalografi) önemli bir rol oynarlar. Ayrıca klinik iş akışlarını kolaylaştırmak için sonuçları diğer klinik verilerle entegre etmek ve sıralamak için de kullanılabilir (Topol, 2019). AI araçlarının kullanımının en yaygın olduğu klinik uygulama alanları ve yapay zeka araçları listelenmiştir (Tablo 2). Bu araçlar, görüntü analizi, sinyal işleme, moleküler profil analizi ve veri entegrasyonu gibi birçok farklı görevde kullanılabilirler. Bununla birlikte AI araçlarının kullanımı her zaman tıbbi uzmanların kararlarını desteklemek için tasarlanmıştır, kesin teşhislerin yapılmasını veya tedavi önerilerinin verilmesini sağlamazlar.

Tablo 2. Klinik Uygulamalarda Kullanılan Yapay Zeka Araçları ve Uygulama Alanlar

Klinik Uygulama Alanı	Yapay Zeka Uygulaması
Radyoloji	Görüntü sınıflandırması ve segmentasyon, Radyolojik görüntülerin otomatik analizi ve yorumlanması Tıbbi görüntü segmentasyonu için AI araçlarına iyi bir örnek, Kanada şirketi "Circle CVI" tarafından ticarileştirilen ve 40'tan fazla ülkede benimsenen bir kardiyovasküler görüntüleme platformu olan 'cvi42'dir (Zange & ark., 2019).
Kardiyoloji	AI' nın en umut verici uygulamalarından biri, kardiyolojide kardiyak yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesinde gerekli olan kardiyak görüntüleme verilerinin otomatik olarak işlenmesi için elektrokardiyogram (EKG) verilerinin otomatik analizi ve yorumlanmasıdır (Lopez-Jimenez & ark., 2020).
Nöroloji	Beyin görüntülerinin otomatik analizi ve yorumlanması.
Patoloji	Hücre ve doku örneklerinin otomatik analizi ve yorumlanması. Yapılan araştırmalar, patoloğların başa çıkmakta zorlandığı durumları da ele alabilen AI teknolojilerinin, patoloğların elde ettiği doğruluk seviyesine yakın bir doğruluk seviyesine sahip olabileceğini göstermektedir. Bu teknolojilerin, onkolog ve patoloğların işlerini kolaylaştırmasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir (Bejnordi & ark., 2017).
Onkoloji	Moleküler profili ve kanser hücrelerinin genetik profilinin analizi.

Nefroloji	Böbrek fonksiyonlarının otomatik analizi ve teşhisi. Invazif olmayan bir şekilde kronik böbrek hastalığının sınıflandırılmasına yardımcı olmak için, ultrasonla yapılan böbrek görüntülemeleri için kullanılan yeni bir derin öğrenme modeli geliştirilmiştir. (Kuo & ark., 2019).
Yoğun Bakım	Yoğun bakım hastalarında hastalığın seyrinin tahmini ve sepsis gibi enfeksiyonların erken tespiti.
Acil Tıp	Acil durum tanısı, akut inme vakalarında hızlı teşhis, acil tıp ekiplerinin rotasyon planlaması. AI, triyaj sürecinde ileri hasta önceliklendirmesi için önemli bir potansiyel sunmakta ve hastanın klinik geçmişinin farklı yönlerini analiz etme konusunda çok yönlü bir yaklaşım sunmaktadır (Kirubarajan & ark., 2020).
Risk Tahmini	Kardiyovasküler, kanser, diyabet vb. risk tahminleri. Örneğin, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmelerinde kullanılan AI tabanlı modeller, istatistiksel olarak türetilmiş tahmine dayalı risk modellerine kıyasla daha iyi bir performans sergilemiştir. (Sinha & ark., 2021)
Ameliyat	Robotik cerrahi ve ameliyat sonrası komplikasyonları tahmin edilmesi.
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Psikiyatrik teşhis ve tedavi, zeka geriliği ve otizm, duygusal analiz. AI teknolojileri, antidepresan ilaçlarının etkinliğini öngörebilme, depresyonun karakteristik özelliklerini tanımlayabilme ve şizofreni hastalarında psikozu tahmin edebilme konularında araştırmalar yapılmaktadır (Chung & ark., 2018; Walsh, Ribeiro, & Franklin, 2017)
Evde Bakım	Sağlık cihazları ve ilaç yönetimi, sağlık verilerini izleme, sesli asistanlar. Teknolojik araçlar, yazılımlar, akıllı telefonlar ve mobil uygulamalar, bireylerin kendi sağlık hizmetlerinin önemli bir bölümünü yönetmelerine ve sağlık sistemi ile olan etkileşimlerini kolaylaştırmalarına yardımcı olabilirler (R. Dwivedi & ark., 2022).

2.Biyomedikal Araştırma

Biyomedikal araştırmalarda büyük veri analizi ve ML modelleri giderek daha yaygın hale gelmektedir. Biyomedikal araştırmalarda genellikle büyük ve karmaşık veri kümeleriyle çalışıldığı için bu verilerin analiz edilerek yorumlanmasında geleneksel yöntemler yetersiz kalabilir. ML büyük veri kümelerinin analizinde oldukça etkili bir araçtır. Bu teknoloji veri setlerindeki desenleri ve ilişkileri keşfetmek için istatistiksel modeller kullanır. Biyomedikal araştırmalarda ML modelleri, hastalık tanıları, hastalık risk tahminleri, tedavi yanıtı öngörülleri ve ilaç keşfi gibi konularda kullanılabilir. Bilimsel biyomedikal dergiler makine öğrenimi modellerine ve büyük veri analizine olan ilgilerini, bu teknolojilerin biyomedikal araştırmalarda kullanımının artmasıyla paralel olarak artırmaktadırlar. Bu teknolojilerin kullanımı daha doğru sonuçlar ve daha iyi sağlık hizmetleri sunmak için önemli bir araçtır (Jovel & Greiner, 2021).

Modern ML yaklaşımları biyomedikal araştırmada birçok alanda kullanılmaktadır. Bunlar arasında klinik görüntülerin analizi, hastaların en umut verici terapötik müdahalelere sınıflandırılması ve ilaç keşfi gibi konular yer almaktadır (Mahmud & ark., 2018).

Tablo 3. Biyomedikal Araştırmada Kullanılan Yapay Zeka Araçları ve Uygulama Alanlar

Biyomedikal Araştırma Alanı	Yapay Zeka Uygulaması

İlaç Geliştirme	ML teknikleri, araştırmacıların büyük bileşik veri tabanlarından kimyasal bilgileri çıkararak yeni ilaçları daha verimli bir şekilde tasarlamasına olanak tanıyarak ilaç keşif sürecinde devrim yaratmıştır. Bu yaklaşımlar, büyük veri modelleme ve analizine dayalı ilaç etkinliği ve güvenlik değerlendirmesinin artırılması için yeni çözümlerin geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır. İn vitro ve in silico test yöntemleri, ilaç keşif maliyetini düşürme ve ilaç başarısızlığı sayısını azaltma potansiyeline sahiptir (Singh & ark., 2020).
Klinik Araştırma	Biyomedikal araştırmalar, özellikle genomik, proteomik ve tıbbi görüntüleme gibi karmaşık verilerin analizini içeren görevlerde, yapay zeka tabanlı çözümlerden önemli ölçüde yararlanmaktadır. Örneğin, PubMed'in arama işlevini optimize etmek için makine öğrenmesi ve doğal dil işleme algoritmalarını kullanması gibi AI, klinik bilgi erişiminde de umut verici uygulamalar sergilemektedir (Sayers & ark., 2021). "IBM Watson for Oncology" gibi kanser hastalarına kanıta dayalı tedavi önerileri sunmak için yapay zeka kullanımı, klinik bilgi erişiminde AI uygulamalarının başarılı bir örneğidir (Wang & ark., 2023).
Klinik Denemeler	AI destekli hasta seçimi, randomizasyon ve veri analizi. Örneğin, makine öğrenmesi algoritmaları, bireysel hastaların genomik verileri ve klinik geçmişlerine göre farklı ilaçlara nasıl tepki vereceğini tahmin etmek için eğitilebilir (Zhang & ark., 2017). Ayrıca, yapay zeka, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve belirli hasta popülasyonları için hedefli tedavilerin geliştirilmesi için kullanılabilir (Sebastiani & ark., 2022).
Kişiyi Özel Tıp	Kişiselleştirilmiş tıp, bireysel hastaların moleküler ve genetik profilleri gibi benzersiz özelliklerinin anlaşılmasına dayanır ve bu özellikler hastalıkların nedenlerini ve tedaviye karşı bireysel tepkileri anlamak için kullanılır. Bu alanda hesaplamalı modellemeye dayanan son gelişmeler arasında ilaç-hedef tahminleri, metabolik ağ modellemesi ve popülasyon genetiği yer almaktadır (Superchi & ark., 2022; Sydow & ark., 2019).

3.Halk Sağlığı

Yerel halk sağlığı, öncelikle bir bölgesel veya yerel düzeyde yaşayan insanların sağlık sorunlarına odaklanır. Bu düzeyde, sağlık hizmetleri genellikle bir toplumun ihtiyaçlarına ve kaynaklarına uygun olarak tasarlanır ve uygulanır. Küresel halk sağlığı ise, tüm dünyayı etkileyen sağlık sorunlarına odaklanır. Bu sorunlar arasında küresel salgınlar, sağlık eşitsizliği, çevresel sağlık riskleri ve diğerleri bulunur. Bu düzeyde, sağlık hizmetleri, tüm dünya nüfusunun sağlık ihtiyaçlarına cevap verecek şekilde tasarlanır ve uygulanır.

Yerel halk sağlığı ve küresel halk sağlığı arasındaki fark, ayrıca kullanılan veri, teknoloji ve stratejilerde de yansır. Örneğin, yerel halk sağlığı programları, yerel sağlık verilerini kullanarak hastalık salgınlarının izlenmesi, halk sağlığı kampanyalarının yürütülmesi ve sağlık kaynaklarının planlanması gibi konularda etkilidir. Küresel halk sağlığı programları ise, küresel sağlık verilerini kullanarak küresel salgınların izlenmesi ve kontrol edilmesi, aşı ve ilaçların küresel dağıtımı ve sağlık politikalarının koordinasyonu gibi konularda etkilidir.

Tablo 4. Halk Sağlığında Kullanılan Yapay Zeka Araçları ve Uygulama Alanlar

Halk Sağlığı Alanı	Yapay Zeka Uygulaması

Küresel Halk Sağlığı	“BlueDot” salgın hastalık risk tahmini yapmak için AI tabanlı bir platformdur. ML ve doğal dil işleme tekniklerini kullanarak, dünya çapında 150'den fazla ülkede salgın hastalık potansiyelini izler. Veriler arasında uçuş hareketleri, nüfus yoğunluğu, hastalık semptomları ve hava durumu gibi faktörler yer alır. Benzer şekilde, “Microsoft Premonition” uygulaması da salgın hastalıkların tahmini ve önlenmesi için AI kullanmaktadır (Allam, Dey, & Jones, 2020).
Yerel Halk Sağlığı	AI, mahalle sosyoekonomik durum bilgilerini kullanarak sağlık sonuçlarının tahminini iyileştirme potansiyeline sahiptir (Bhavsar & ark., 2018). Ayrıca, yoğun nüfuslu ülkelerde mükemmel hasta bakımı sağlamak için AI odaklı bir veri yönetim sistemi kullanılabilir. Bu sistem, tıbbi geçmiş ve sağlık kayıtlarının evrak işini azaltmada önemli bir rol oynayabilir. AI ayrıca, enfeksiyonların potansiyel yayılma risklerini ve duyarlılıklarını belirlemeye yardımcı olabilir (Santosh & Gaur, 2021).

AI halk sağlığı alanında birçok farklı uygulama alanına sahiptir. Örneğin, hastalık prevalansını belirlemek, hastalık sürveyansını geliştirmek, çevre ve iş sağlığı alanlarında veri toplamak, hastalarla iletişim kurmak gibi görevlerde kullanılabilir (Mooney & Pejaver, 2018). Bu tür uygulamalar hastalık erken uyarı sistemleri ve hasta portalları gibi otomatik, kolayca ölçeklenebilir yöntemler kullanarak birçok insana etkileşimli hizmetler sunmak için de kullanılabilir. AI düşük ve orta gelirli ülkelerdeki sağlık sorunlarına çözüm sunma potansiyeli taşımaktadır. Bu ülkelerde özellikle sağlık personeli yetersizliği ve yetersiz halk sağlığı izleme sistemleri gibi sorunların varlığı nedeniyle AI destekli müdahaleler sağlık çalışanlarının iş yükünü azaltabilir ve hastalık salgınlarının daha erken tespit edilmesine yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, AI düşük ve orta gelirli ülkelerdeki sağlık sorunlarına çözüm sunma potansiyeline sahip olmasına rağmen bu uygulamaların gerçek etkililiğinin değerlendirilmesi, etik standartların uygulanması ve temel sağlık sistemlerinin güçlendirilmesi için yatırım yapılması gerektiğini göstermektedir (Mhasawade, Zhao, & Chunara, 2021).

4.Sağlık Yönetimi

Sağlık hizmeti yönetiminde AI kullanımı idari süreçlerin daha verimli ve doğru bir şekilde yürütülmesini sağlamayı hedeflemektedir. Bunun yanı sıra hasta akışının daha iyi yönetilmesi ve organizasyonun daha etkili bir şekilde yapılması gibi konularda da AI uygulamaları kullanılabilir. Ancak bu uygulamaların güvenlik ve kişisel verilerin korunması gibi endişe alanları da bulunmaktadır. Özellikle potansiyel bilgisayar korsanlığı ve güvenlik açıkları AI uygulamalarının kullanımını sınırlayabilir (Pianyk & ark., 2020).

Tablo 5. Sağlık Yönetiminde Kullanılan Yapay Zeka Araçları ve Uygulama Alanlar

Sağlık Yönetimi Alanı	Yapay Zeka Uygulaması
Hastalık / Teşhis Kodlama	AI, klinik kayıtlardan bilgi çıkarma ve uluslararası hastalık sınıflandırması veya teşhisle ilgili gruplar gibi sınıflandırma işlemini otomatikleştirerek, idari uygulamaların doğruluğunu ve şeffaflığını artırmada önemli bir rol oynayabilir (Lekadir & ark., 2022). IBM Watson, sağlık hizmeti sağlayıcılarına kodlama işlemini otomatikleştirmek için AI tabanlı bir araç sunar. Ayrıca, “Google DeepMind Health”, hastaların klinik verilerinden anlamlı bilgiler elde etmek için AI tabanlı bir platform geliştirmiştir (Santosh & Gaur, 2021).
Planlama	Sağlık hizmeti sağlayıcıları, geçmiş veriler ve gelişmiş algoritmalar kullanarak hasta ihtiyaçlarını daha doğru bir şekilde tahmin edebilirler. Bu sayede, bekleme süreleri azaltılabilir ve hastaların ihtiyaç duydukları destek zamanında ve kişiselleştirilmiş bir

	şekilde sağlanabilir. Ayrıca, ameliyathane performansını artırmak için hasta ve personel çözelgeleme uygulamaları da bulunmaktadır (Fairley, Scheinker, & Brandeau, 2019).
Hasta Akış Yönetimi	Hastanelerdeki yatak sayısının yetersizliği veya yeterli sayıda personelin olmaması, hasta akışını etkileyen faktörler arasındadır. Yapay zeka, hasta talep tahminleri yaparak, kaynakların optimize edilmesine yardımcı olarak, yöneticilere uygun çözümler sunarak hasta akışını yönetebilir (Ben-Israel & ark., 2020).
Sağlık Denetimleri	Sağlık denetimi, hastalara sunulan bakımın kalitesini sağlamak için gerekli bir süreçtir. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, iyileştirme alanlarını belirleyerek ve değişiklikleri uygulayarak, hasta sonuçlarını iyileştirebilir, maliyetleri azaltabilir ve sağlık hizmetlerinin genel verimliliğini ve etkinliğini artırabilir (Latif & ark., 2019).
Tıbbi Kayıt Yönetimi	AI teknolojileri, tıbbi kayıtlardaki verileri otomatik olarak analiz edebilir ve sağlık hizmeti sunucularına hastaların durumları hakkında hızlı ve doğru bilgi sağlayabilir. Ayrıca, tıbbi kayıtlara yetkisiz erişimleri tespit edebilir ve bu erişimleri engelleyebilir (Ngiam & Khor, 2019).
Maliyet ve Kalite Yönetimi	ML teknolojisi, sağlık hizmetlerinde maliyet ve kalite yönetiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. ML, büyük miktarda veriyi analiz ederek, sağlık hizmeti sağlayıcılarının maliyetleri düşürürken hasta sonuçlarını iyileştirmesine yardımcı olabilecek kalıpları ve içgörülerini belirleyerek, hastaların mümkün olan en yüksek kalitede bakım almasını sağlayabilir. Ayrıca, sağlık hizmetlerini uygun fiyatlı ve erişilebilir durumda tutmada da önemli bir rol oynayabilir (Rajkomar, Dean, & Kohane, 2019).

Sonuç

Hastalık teşhisinde doğruluk, tedavi planlaması ve hastaların refahı için kritik önem taşımaktadır. Yapay zeka sağlık sektörü ve hastaların ihtiyaçlarına göre sürekli olarak genişleyen ve çeşitlendirilen bir veri, algoritma, analitik ve derin öğrenme alanıdır. Bu yöntemler biyomedikal araştırmalarda uzun yıllardır denetimli ve denetimsiz teknikler gibi birçok alanda uygulanmaktadır. Ancak son yıllarda bilgisayar gücündeki ve veri kullanılabilirliğindeki artışla birlikte özellikle derin öğrenme alanında yenilikler görülmüştür. Bu yenilikler klinik görüntülerin analizinden, hastaların sınıflandırılmasına, ilaç keşfine ve robot teknolojilerine kadar birçok alanda kullanılabilmektedir. Tıp uzmanları yapay zekanın hastalık teşhisinde kullanımını anlamakta ve gelecekteki gelişim için öneriler sunmaktadır. Ancak doğru klinik teşhis alanı sürekli olarak çözülmesi gereken birçok engelle karşı karşıyadır. Sağlık uzmanları yapay zeka ile bağlantılı olarak hastalık teşhisi için aşılması gereken zorlukların farkındadır. Hastalıkların doğru bir şekilde teşhisi için AI tabanlı sistemleri daha fazla eğitmek gerekmektedir. Karşılıklı fayda sağlamak amacıyla, AI ve klinik uzmanları arasında önceden belirlenmiş zorluklar dikkate alınarak AI tabanlı araştırmalar yapılmalıdır.

Mevcut konunun yönetimi doğru sağlık politikalarının geliştirilebilmesi için çok önemlidir. Kümülatif verideki anlamlı bilgiyi edinmek üzere bir yol haritasının çizilmesi gerekmektedir. Verilerdeki gizli ve önemli bilgileri ortaya çıkaran algoritmalar, sağlık bilişimindeki gelişmeler için katalizör görevi görecektir.

KAYNAKÇA

Agarwal, A. ve Saxena, A. (2021). Comparing Machine Learning Algorithms to Predict Diabetes in Women and Visualize Factors Affecting It the Most—A Step Toward Better Health Care for Women. A. Khanna, D. Gupta, B. Siddhartha, V. Snasel, J. Platos ve A. E. Hassanien (Ed.), *Advances in Intelligent Systems and Computing* içinde (C. 1087). Springer Nature Singapore Pte Ltd. doi:<https://doi.org/10.1007/978-981-15-1286-5>

Allam, Z., Dey, G. ve Jones, D. (2020). Artificial Intelligence (AI) Provided Early Detection of the Coronavirus (COVID-19) in China and Will Influence Future Urban Health Policy Internationally. *Ai*, 1(2), 156–165. doi:10.3390/ai1020009

Bejnordi, B. E., Veta, M., Van Diest, P. J., Van Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., ... Venâncio, R. (2017). Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(22), 2199–2210. doi:10.1001/jama.2017.14585

Belfiore, M. P., Urraro, F., Grassi, R., Giacobbe, G., Patelli, G., Cappabianca, S. ve Reginelli, A. (2020). Artificial intelligence to codify lung CT in Covid-19 patients. *Radiologia Medica*, 125(5), 500–504. doi:10.1007/s11547-020-01195-x

Ben-Israel, D., Jacobs, W. B., Casha, S., Lang, S., Ryu, W. H. A., de Lotbiniere-Bassett, M. ve Cadotte, D. W. (2020). The impact of machine learning on patient care: A systematic review. *Artificial Intelligence in Medicine*, 103(December 2019), 101785. doi:10.1016/j.artmed.2019.101785

Benzidia, S., Makaoui, N. ve Bentahar, O. (2021). The impact of big data analytics and artificial intelligence on green supply chain process integration and hospital environmental performance. *Technological Forecasting and Social Change*, 165(July 2020), 120557. doi:10.1016/j.techfore.2020.120557

Bhavsar, N. A., Gao, A., Phelan, M., Pagidipati, N. J. ve Goldstein, B. A. (2018). Value of Neighborhood Socioeconomic Status in Predicting Risk of Outcomes in Studies That Use Electronic Health Record Data. *JAMA network open*, 1(5), e182716. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.2716

Bodenheimer, T. ve Sinsky, C. (2014). From triple to Quadruple Aim: Care of the patient requires care of the provider. *Annals of Family Medicine*, 12(6), 573–576. doi:10.1370/afm.1713

Chung, Y., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Mathalon, D. H., ... Cannon, T. D. (2018). Use of machine learning to determine deviance in neuroanatomical maturity associated with future psychosis in youths at clinically high risk. *JAMA Psychiatry*, 75(9), 960–968. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.1543

Deo, R. C. (2015). Machine learning in medicine. *Circulation*, 132(20), 1920–1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593

Dicuonzo, G., Donofrio, F., Fusco, A. ve Shini, M. (2022). Healthcare system: Moving forward with artificial intelligence. *Technovation*, 120(August 2021), 102510. doi:10.1016/j.technovation.2022.102510

Dwivedi, R., Mehrotra, D. ve Chandra, S. (2022). Potential of Internet of Medical Things (IoMT) applications in building a smart healthcare system: A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(2), 302–318. doi:10.1016/j.jobcr.2021.11.010

- Dwivedi, Y. K., Hughes, L., Ismagilova, E., Aarts, G., Coombs, C., Crick, T., ... Williams, M. D. (2021). Artificial Intelligence (AI): Multidisciplinary perspectives on emerging challenges, opportunities, and agenda for research, practice and policy. *International Journal of Information Management*, 57(August 2019). doi:10.1016/j.ijinfomgt.2019.08.002
- Fairley, M., Scheinker, D. ve Brandeau, M. L. (2019). Improving the efficiency of the operating room environment with an optimization and machine learning model. *Health Care Management Science*, 22(4), 756–767. doi:10.1007/s10729-018-9457-3
- Gómez-González, E. ve Gómez, E. (2020). Artificial Intelligence in Medicine and Healthcare: applications, availability and societal impact. JRC Science for Policy Report. Luxembourg: European Union. doi:10.2760/047666
- Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., ... Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230–243. doi:10.1136/svn-2017-000101
- Jovel, J. ve Greiner, R. (2021). An Introduction to Machine Learning Approaches for Biomedical Research. *Frontiers in Medicine*, 8(December), 1–15. doi:10.3389/fmed.2021.771607
- Kirubarajan, A., Taher, A., Khan, S. ve Masood, S. (2020). Artificial intelligence in emergency medicine: A scoping review. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1(6), 1691–1702. doi:10.1002/emp2.12277
- Komal, Sethi, G. K., Ahmad, N., Rehman, M. B., Ibrahim Dafallaa, H. M. E. ve Rashid, M. (2021). Use of Artificial Intelligence in Healthcare Systems: State-of-the-Art Survey. *Proceedings of 2021 2nd International Conference on Intelligent Engineering and Management, ICIEM 2021*, 243–248. doi:10.1109/ICIEM51511.2021.9445391
- Kuo, C. C., Chang, C. M., Liu, K. T., Lin, W. K., Chiang, H. Y., Chung, C. W., ... Chen, K. T. (2019). Automation of the kidney function prediction and classification through ultrasound-based kidney imaging using deep learning. *npj Digital Medicine*, 2(1). doi:10.1038/s41746-019-0104-2
- Latif, J., Xiao, C., Imran, A. ve Tu, S. (2019). Medical imaging using machine learning and deep learning algorithms: A review. *2019 2nd International Conference on Computing, Mathematics and Engineering Technologies, iCoMET 2019*, 14–18. doi:10.1109/ICOMET.2019.8673502
- Lebcir, R., Hill, T., Atun, R. ve Cubric, M. (2021). Stakeholders' views on the organisational factors affecting application of artificial intelligence in healthcare: A scoping review protocol. *BMJ Open*, 11(3), 1–6. doi:10.1136/bmjopen-2020-044074
- Lekadir, K., Quaglio, G., Garmendia, A. T. ve Gallin, C. (2022). *Artificial Intelligence in Healthcare. Scientific Foresight Unit (STOA) EPRS*. doi:10.2861/568473
- Lopez-Jimenez, F., Attia, Z., Arruda-Olson, A. M., Carter, R., Chareonthaitawee, P., Jouni, H., ... Friedman, P. A. (2020). Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(5), 1015–1039. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.038
- Mahmud, M., Kaiser, M. S., Hussain, A. ve Vassanelli, S. (2018). Applications of Deep Learning and Reinforcement Learning to Biological Data. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 29(6), 2063–2079. doi:10.1109/TNNLS.2018.2790388

Manne, R. ve Kantheti, S. C. (2021). Application of Artificial Intelligence in Healthcare: Chances and Challenges. *Current Journal of Applied Science and Technology*, 40(6), 78–89. doi:10.9734/cjast/2021/v40i631320

Massaro, M. (2023). Digital transformation in the healthcare sector through blockchain technology. Insights from academic research and business developments. *Technovation*, 120(September 2021), 102386. doi:10.1016/j.technovation.2021.102386

Mhasawade, V., Zhao, Y. ve Chunara, R. (2021). Machine learning and algorithmic fairness in public and population health. *Nature Machine Intelligence*, 3(8), 659–666. doi:10.1038/s42256-021-00373-4

Mooney, S. J. ve Pejaver, V. (2018). Big Data in Public Health: Terminology, Machine Learning, and Privacy. *Annual Review of Public Health*, 39, 95–112. doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014208

Ngiam, K. Y. ve Khor, I. W. (2019). Big data and machine learning algorithms for healthcare delivery. *The Lancet Oncology*, 20(5), e262–e273. doi:10.1016/S1470-2045(19)30149-4

Obermeyer, Z. ve Emanuel, E. J. (2016). Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med*, 375(13), 1216–9. doi:10.1056/NEJMp1606181.

OECD/European Union. (2020). *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle*. OECD. <https://doi.org/10.1787/82129230-en>. adresinden erişildi.

Panch, T., Szolovits, P. ve Atun, R. (2018). Artificial intelligence, machine learning and health systems. *Journal of Global Health*, 8(2), 1–8. doi:10.7189/jogh.08.020303

Perkmann, M. ve Schildt, H. (2015). Open data partnerships between firms and universities: The role of boundary organizations. *Research Policy*, 44(5), 1133–1143. doi:10.1016/j.respol.2014.12.006

Pianykh, O. S., Guitron, S., Parke, D., Zhang, C., Pandharipande, P., Brink, J. ve Rosenthal, D. (2020). Improving healthcare operations management with machine learning. *Nature Machine Intelligence*, 2(5), 266–273. doi:10.1038/s42256-020-0176-3

Rajkomar, A., Dean, J. ve Kohane, I. (2019). Machine Learning in Medicine. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1347–1358. doi:10.1056/nejmra1814259

Rashid, S. ve Kathuria, N. (2021). Machine Learning in Clinical Trials: A New Era. A. Saxena, N. Braut ve S. Rashid (Ed.), *Big Data and Artificial Intelligence for Healthcare Applications* içinde (First., C. 21, ss. 69–78). Taylor & Francis Group.

Reddy, S. (2018). Use of Artificial Intelligence in Healthcare Delivery. T. F. Heston (Ed.), *eHealth - Making Health Care Smarter* içinde (ss. 81–97). IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.74714

Roski, J., Hamilton, B. A., Chapman, W., Heffner, J., Trivedi, R., Fiol, G. Del, ... Pierce, J. (2022). How Artificial Intelligence Is Changing Health and Health Care. M. Matheny, S. T. Israni, M. Ahmed ve D. Whicher (Ed.), *Artificial Intelligence in Health Care: The hope, the hype, the promise, the peril* içinde (ss. 65–88). Washington, DC: National Academy of Medicine.

Santosh, K. ve Gaur, L. (2021). Artificial Intelligence and Machine Learning in Public Healthcare: Opportunities and Societal Impact. (J. Kacprzyk, Ed.). Springer Nature Singapore Pte Ltd.

Saxena, A., Rani, U., Agarwal, I. ve Sreedharan, S. M. (2021). Introduction to Machine Learning. A. Saxena, N. Brault ve S. Rashid (Ed.), *Big Data and Artificial Intelligence for Healthcare Applications* içinde (First., ss. 23–64). Taylor & Francis Group. doi:10.1007/978-3-031-03758-0_1

Sayers, E. W., Beck, J., Bolton, E. E., Bourexis, D., Brister, J. R., Canese, K., ... Sherry, S. T. (2021). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D10–D17. doi:10.1093/nar/gkaa892

Schwalbe, N. ve Wahl, B. (2020). Artificial intelligence and the future of global health. *The Lancet*, 395(10236), 1579–1586. doi:10.1016/S0140-6736(20)30226-9

Sebastiani, M., Vacchi, C., Manfredi, A. ve Cassone, G. (2022). Personalized Medicine and Machine Learning: A Roadmap for the Future. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 20–24. doi:10.3390/jcm11144110

Singh, A. V., Ansari, M. H. D., Rosenkranz, D., Maharjan, R. S., Kriegel, F. L., Gandhi, K., ... Luch, A. (2020). Artificial Intelligence and Machine Learning in Computational Nanotoxicology: Unlocking and Empowering Nanomedicine. *Advanced Healthcare Materials*, 9(17), 1–19. doi:10.1002/adhm.201901862

Sinha, S., Dimagli, A., Dixon, L., Gaudino, M., Caputo, M., Vohra, H. A., ... Benedetto, U. (2021). Systematic review and meta-analysis of mortality risk prediction models in adult cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 33(5), 673–686. doi:10.1093/icvts/ivab151

Superchi, C., Bouvier, F. B., Gerardi, C., Carmona, M., San Miguel, L., Sánchez-Gómez, L. M., ... Porcher, R. (2022). Study designs for clinical trials applied to personalised medicine: A scoping review. *BMJ Open*, 12(5). doi:10.1136/bmjopen-2021-052926

Sydow, D., Burggraaff, L., Szengel, A., Van Vlijmen, H. W. T., Ijzerman, A. P., Van Westen, G. J. P. ve Volkamer, A. (2019). Advances and Challenges in Computational Target Prediction. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(5), 1728–1742. doi:10.1021/acs.jcim.8b00832

Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7

Walsh, C. G., Ribeiro, J. D. ve Franklin, J. C. (2017). Predicting Risk of Suicide Attempts Over Time Through Machine Learning. *Clinical Psychological Science*, 5(3), 457–469. doi:10.1177/2167702617691560

Wang, L., Chen, X., Zhang, L., Li, L., Huang, Y., Sun, Y. ve Yuan, X. (2023). Artificial intelligence in clinical decision support systems for oncology. *International Journal of Medical Sciences*, 20(1), 79–86. doi:10.7150/ijms.77205

Yang, Y., Siau, K., Xie, W. ve Sun, Y. (2022). Smart Health: Intelligent Healthcare Systems in the Metaverse, Artificial Intelligence, and Data Science Era. *Journal of Organizational and End User Computing*, 34(1), 1–14. doi:10.4018/joeuc.308814

Yu, K. H., Beam, A. L. ve Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering*, 2(10), 719–731. doi:10.1038/s41551-018-0305-z

Zange, L., Muehlberg, F., Blaszczyk, E., Schwenke, S., Traber, J., Funk, S. ve Schulz-Menger, J. (2019). Quantification in cardiovascular magnetic resonance: Agreement of software from three different vendors on assessment of left ventricular function, 2D flow and

parametric mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 21(1), 1–14. doi:10.1186/s12968-019-0522-y

Zhang, L., Tan, J., Han, D. ve Zhu, H. (2017). From machine learning to deep learning: progress in machine intelligence for rational drug discovery. *Drug Discovery Today*, 22(11), 1680–1685. doi:10.1016/j.drudis.2017.08.010

Paraneoplastik glomerüler hastalıklar ve maligniteler

**Zeynep Yüksel
İsmail Baloğlu**

Giriş

Onkonefroloji, kanser ve böbrek hastalıkları arasındaki birçok ilişkiyi kapsayan yeni bir disiplindir. Akut böbrek hasarı, tümör lizis sendromu, sıvı ve elektrolit bozuklukları ve kronik böbrek hastalığı, özellikle yaşlı hastalarda kanser tedavisinin sık görülen komplikasyonlarıdır. Öte yandan, bir dizi glomerüler, tubulointerstisyel ve vasküler böbrek hastalığı, solid veya hematopoetik malignite ile ilişkilendirilebilir ve sıklıkla altta yatan kanserin ilk klinik belirtisini temsil edebilir. Bu birliktelik hem kanserin geç teşhis edilmesine yol açabilir hem de yanlış teşhis nedeniyle yanlış bir tedaviye yol açabilir. Son olarak, zaten var olan ve çok geç fark edilen kanser, yanlış bir şekilde, orijinal böbrek hastalığını tedavi etmek için kullanılan immünsüpresif tedaviye bağlanabilir.

Tümör hücreleri hormonları, büyüme faktörlerini, sitokinleri ve tümör antijenlerini salgılar ve bu ürünler paraneoplastik hastalık adı verilen bir duruma yol açabilir. Paraneoplastik hastalıklar, tümör yükünden, diğer organların tümör invazyonundan veya metastazdan bağımsızdır. Paraneoplastik bir hastalık teşhisini öngören klinik ipuçları; kanser dışı belirgin bir neden olmaması, kanser teşhisi ile geçici ilişki göstermesi, kanser tedavisinden sonra remisyon ve kanserin tekrarlaması ile nüksetmesi olarak sayılabilir. Ne yazık ki kanserin tanısındaki gecikmeler, diğer ikincil nedenlerin üst üste binmesi ve bu alandaki sınırlı bilgi birikimi paraneoplastik hastalıkların tanısını zorlaştırmaktadır.

Bu bölümde, kanserin neden olduğu en sık glomerüler hastalıklar (paraneoplastik glomerülopatiler), immünsüpresif tedavinin onkojenik rolü ve glomerülopatili hastalarda kanseri saptamak için tarama önerileri tartışılacaktır.

Epidemiyoloji

Paraneoplastik glomerülopatinin en eski kanıtı, Galloway'ın Hodgkin lenfoma ve proteinürisi olan bir hastayı "idrarda olağandışı protein oluşumu" olarak etiketlediği 1922 yılına kadar uzanır. Birkaç yıl sonra 1939'da Cornig ve 1966 yılında Lee ve arkadaşlar, nefrotik sendrom ve kanser arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 1977'de Eagen tarafından yapılan bir araştırmada, nefrotik sendromlu ve altta yatan malignitesi olan 171 hastayı değerlendirilmiş ve bu hastaların %34'ünde membranöz glomerülonefrit (MN) ve %24'ünde ise minimal değişiklik hastalığı (MDH) olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar kanser ve glomerüler hastalık arasında dikkat çeken bir ilişkinin olduğunu düşündürmüştür.

Paraneoplastik glomerülopatinin gerçek insidansı ve prevalansına ilişkin veriler sınırlıdır. Glomerüler lezyonun tanısının kanser teşhisinden daha önce olması, glomerüler lezyonların siklofosamid gibi sitotoksik ajanlarla bağlı gelişebilmesi, hastanın klinik durumu ve işlem sonrası komplikasyon riski renal biyopsi alınmasını engellemesi veri toplama ve yorumlamayı karmaşık hale getiren durumlar olarak sayılabilir. Bununla birlikte, glomerüler hastalığı ve proteinürisi olan hastalarda kanser riskinin arttığını destekleyen iyi kanıtlar vardır.

Tanım

Paraneoplastik böbrek lezyonları esas olarak glomerülerdir. Diğer böbrek lezyonları tubulointerstisyel hasar ve/veya vasküler lezyonlardan oluşur. Proteinüri (özellikle 1 g/gün üzerinde) veya nefrotik sendrom, kan pıhtısı olmayan mikroskobik veya ağrısız hematüri, arteriyel hipertansiyon ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve ilerleyici böbrek hastalığı varlığında baskın glomerüler lezyonlardan şüphelenilebilir. Nefrotik sendromda 3 g/gün'den fazla proteinüri ve ödeme yol açan hipoalbuminemi (<25 g/L) beklenir.

Nefrotik sendrom, hipogamaglobulinemi, hipovolemi, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonları (pro-trombotik faktörlerin artması ve anti-trombotik faktörlerin azalması), hiperlipidemi, akut böbrek yetmezliği, beslenme bozukluğu ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Glomerülopatinin tipine bağlı olarak glomerüler hastalıkların birden fazla etiyolojisi vardır. Gelişmiş ülkelerde en sık etiyolojiler diabetes mellitus ve makro ve mikro damar hastalıklarıdır. Ancak paraneoplastik etiyolojiye ek olarak sistemik lupus eritematozus, primitif IgA nefropatisi, hemolitik ve üremik sendrom, enfeksiyöz hastalıklar, iyatrojenik etiyolojiler, kriyoglobulinemi veya sistemik vaskülitler de akla gelebilir.

Paraneoplastik glomerüler hastalığın patogenezi

Geleneksel olarak, solid tümörlü hastalarda MN ve Hodgkin hastalığı olan hastalarda MDH bilinen paraneoplastik glomerüler hastalıklardır. Bununla birlikte, kronik lenfositik lösemi ile ilişkili membranoproliferatif glomerülonefrit ve üst solunum yolu ve renal hücre kanseri ile ilişkili IgA gibi paraneoplastik de olabilen çeşitli glomerüler hastalıklarda vardır.

Paraneoplastik glomerülopatinin patogenezi açıklayan çok az sayıda çalışma vardır. Takeda ve arkadaşları tarafından normal bağışıklık sistemine sahip bir grup ve baskılanmış T hücreleri olan bir grup sıçan üzerinde bir araştırma ile bu patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bağışıklık sistemi normal olan hayvanların portal sisteminden kolon kanseri hücreleri enjekte edildiğinde, 13 fareden 9'unda proteinüri geliştiği, mikroskobik incelemede glomerüler kümelerde bol miktarda IgG birikimi ve elektron mikroskobunda ise ayaksız çıkıntılarda silinme ile elektron yoğun birikintiler olduğu görülmüştür. T hücresi baskılanmış sıçanlarda ise böbrekte proteinüri veya herhangi bir spesifik değişiklik görülmemiştir. Bu çalışma, bir T-hücre yanıtının paraneoplastik glomerüler hastalığın gelişiminde kritik olabileceğini önermektedir. Ayrıca T-yardımcı tip 1 (TH-1) hücreleri, interferon alfa (IFN-α), interlekin 2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörü-beta (TNF-β) üretir. Bu faktörler, glomerülonefritin proliferatif ve kresentik formlarına neden olurken, T-yardımcı tip 2 (TH-2) hücreleri, membranöz bir yaralanma modeline yol açan IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretir.

Bunun dışında, tümör antijenleri antikor oluşumuna neden olabilir ve bu antijen-antikor kompleksleri, glomerulusun subepitelyal boşluğunda birikerek, immün sisteminin aktivasyonuna ve glomerüler hasara yol açar. Ayrıca, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) kanserle ilişkili minimal değişiklik hastalığı, collapsing tip fokal segmental skleroz ve trombotik mikroanjyopati ile ilişkilendirilmiştir.

Membranöz Glomerülonefrit

MN, solid tümörlerle ilişkili en yaygın glomerüler lezyondur. Prevalans %5 ila %22 arasında değişebilir. Bu geniş çeşitlilik, kanser taramalarındaki veya araştırmalardaki yaş gruplarındaki farklılıklar ile açıklanabilir. Sıklıkla MN ile ilişkili kanserler akciğer, meme, gastrointestinal sistem veya mesane kanseridir. MN aynı zamanda hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda greft versus host hastalığı ile ilişkili en yaygın böbrek patolojisidir. Ancak hematolojik maligniteler ile daha az ilişkilidir. Aktif malignitesi olan bir hastada veya kanser

teşhisi konulduktan sonraki bir yıl içinde yeni başlayan proteinüri, paraneoplastik MN için endişe uyandırıcıdır. Erkek cinsiyet, 60-65 yaş üstü ve uzun süre sigara içme öyküsü, MN tanısı alan bir hastada kanser tetkiki yapılması gereken diğer bazı ipuçlarıdır. MN tanısı konulan bir hastada MN'ye bağlı malignite tanısı 1 yıl kadar gecikebilir.

Beck, paraneoplastik MN'nin patogenezi için dört olası mekanizma tanımlamıştır. İlk mekanizma, tümör antijenlerinin endojen podosit antijenini taklit edebileceği ve böylece subepitelyal boşlukta bir antijen-antikor kompleksi oluşumuna yol açabilmesidir. İkinci mekanizma, dolaşımdaki tümör antijenlerinin glomerüler kılcal duvarda yer alabilmesi ve bir immün kompleksi birikintisi oluşturan dolaşımdaki antikorları çekebilmesidir. Üçüncü mekanizma, antijen-antikor komplekslerinin dolaşımda oluşabilmesi ve daha sonra subepitelyal boşlukta birikmesidir. Son mekanizma, viral enfeksiyon gibi bir tetikleyicinin, malignite ve MN gelişimi üzerinde doğrudan nedensel etkilere sahip olabileceğidir.

Son gelişmeler, primer MN'yi sekonder veya paraneoplastik MN'den ayırt edebilen bazı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. İdiyopatik MN'li erişkinlerde, bir transmembran glikoprotein M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R), podosit üzerinde önemli bir hedef antijen olarak tanımlanmıştır. PLA2R'ye karşı bir antikor yanıtının, primer veya idiyopatik MN'ye neden olduğuna inanılmaktadır. Antikor, alt sınıf 4'ün (IgG4) bir immünoglobulin G'sidir (IgG) ve subepitelyal immün birikinti içinde PLA2R antijeni ile birlikte yerleşir. İdiyopatik MN'de anti-PLA2R antikorlarının tespitinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla yaklaşık %70 ve %90'dır. İkincil MN formlarında antikorun daha düşük bir prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir. Glomerül mezanjyumuunda görülen sekizden fazla enflamatuvar hücrenin varlığının, kanserle ilişkili MN'ye işaret eden başka bir ipucu olduğuna inanılmaktadır.

2014 yılında Tomas ve meslektaşları, trombospondin tip 1 domaini içeren 7A (THSD7A) olarak bilinen MN ile ilişkili başka bir antijen keşfetti. THSD7A, biyopside PLA2R boyaması için negatif olan ve dolaşımda anti-PLA2R antikorları olmayan primer MN'li hastalarda mevcuttur. THSD7A, PLA2R'den farklı olarak kadın ağırlıklıdır ve özellikle safra kesesi ve endometriyal kanserler olmak üzere daha yüksek kanser insidansı ile ilişkilidir. 7. kromozomun polisomisi, tümörde ve lenf düğümlerinde THSD7A'nın aşırı ekspresyonuna yol açar. Otoantijene karşı üretilen hümmoral yanıt, glomerüler hasara ve MN'ye neden olur. Prostat, meme, böbrek ve kolorektal kanserler gibi çeşitli kanserlerde güçlü THSD7A boyaması görülmüştür.

Minimal Değişiklik Hastalığı

MDH, Hodgkin lenfoma hastalarının yaklaşık %1'ini etkiler ve Hodgkin lenfomanın nodüler sklerozan ve karışık hücreli tipleriyle yaygın olarak ilişkilidir. Nefrotik sendrom, malignite seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve sıklıkla kanser teşhisi ile eş zamanlı görülür. Kanser tedavisine oldukça duyarlıdır ve kanserin nüksetmesiyle nüksetebilir. MDH tkibinde kortikosteroidlere verilen zayıf yanıt altta yatan malignite şüphesini uyandırıcıdır. Hodgkin lenfomasına ek olarak, meme, gastrointestinal sistem, mesane, pankreas, over ve timoma gibi birkaç kanserle daha ilişkilendirilmiştir.

Malignite ve MDH arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek birkaç yol vardır. Audard ve arkadaşları klasik Hodgkin lenfoma hastalarında c-Maf-indükleyen protein (c-mip) olarak adlandırılan bir genin hem podositlerde hem de Reed-Sternberg hücrelerinde seçici olarak indüklendiğini göstermiştir. Podositte artan c-mip ekspresyonu, podosit sinyali müdahale ederek nefrinin tirozin kinaz Fyn ile etkileşimini önler. Bu, nefrin fosforilasyonunu azaltır. c-mip ayrıca Fyn ile nöral Wiskott-Aldrich sendromu proteini ve Nck (podositin hücre iskeleti yapısının bir parçası olan protein) ile nefrin arasındaki etkileşimleri de inhibe ederek potansiyel olarak hücre iskeletinin düzensizliğine ve ayaksı çıkıntıların silinmesine neden olur. C-mip'in

Hodgkin lenfoma ile ilişkili MDH'de podositlerde indüklenir. Hodgkin lenfomalı hastalarda MCD'nin bir başka potansiyel nedeni, IL-13 gibi Th2 ile ilişkili sitokinlerin salınmasıdır. Hodgkin lenfomada IL-13, enflamasyonu teşvik eder ve böbrek biyopsisinde MDH benzeri tablo ile nefrotik sendroma yol açan podosit ayak uzantılarının füzyonunu indükler.

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Birkaç vaka raporu ve seri, solid tümör maligniteleri (örn. akciğer, meme ve özofagus) ile FSGS arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Ne yazık ki, güçlü bir korelasyon henüz kanıtlanmamıştır. FSGS ile kronik miyeloid lösemi, polisitemi vera ve esansiyel trombositemi gibi miyeloproliferatif bozukluklar arasında bir bağlantı var gibi görünmektedir. Mevcut glomerüler lezyon genellikle geç bir komplikasyondur ve kötü prognoza sahip olma eğilimindedir. Plazma ve idrardaki yüksek trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin glomerüloskleroz, mezangiyal proliferasyon ve fibrozisin indüklenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

IgA nefropatisi

1984 yılında, Mustonen ve arkadaşları, 60 yaşından büyük bireylerde IgA ve malignite arasında bir bağlantı bildiren ilk kişilerdi. Yazarlar, IgA tanısı alan ve 60 yaşın üzerindeki hastaların %23'ünün (26 kişiden 6'sı) daha sonra kansere yakalandığını, oysa IgA'sı olan ve 60 yaşın altındaki hastaların hiçbirinde kanser gelişmediğini bulmuşlardır. Bu gözlem, yazarları, 60 yaşında veya daha büyük yaşta IgA teşhisi konan hastaların, altta yatan potansiyel solid tümörler (özellikle yanak boşluğu ve nazofarenks gibi solunum yollarında) açısından taranması gerektiğini önermeye sevk etti. Mukozanın tümör hücreleri tarafından istila edilmesinin, dolaşımdaki IgA ve onun mezangiyal birikintilerinin artan seviyelerine yol açtığını öne sürdüler. Başka bir çalışmada, renal hücreli kanser tedavisi için nefrektomi uygulanan hastaların histopatolojik değerlendirmesinde böbreklerin yaklaşık %18'inde IgAN birikintileri olduğunu belirlenmiştir. Glomerüllerde immün aracılı bir hasarına neden olan tümör aracılı antijen-antikör yanıtı ise IgA'lı üç hastada gösterilmiştir.

IgA'nın paraneoplastik doğasını desteklemek için bazı moleküler temeller bulunmaktadır. Renal hücreli kanser patolojisinde, kanser içinde ve çevresinde plazma hücrelerinin ve lenfositlerin infiltrasyonunun olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin ise böbrek kanseri hücreleri ile birlikte IL-6'nın salgılanmasına bunun sonucunda ise aşırı IgA üretimine neden olduğu bildirilmiştir. IL-6, IgA'da böbrek hasarının yayılmasında bilinen bir suçludur, bu nedenle renal hücre kanseri ve IgA arasında bir bağlantı olduğunu düşündürür.

Trombotik mikroanjiopati

Trombotik mikroanjiopati (TMA), trombositopeni, hemolitik anemi ve iskemik belirtilere (trombosit aglütinasyonuna bağlı) yol açan ve bunlar neticesinde merkezi sinir sistemi ve böbrekte olası hasara yol açan multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojisi, ultra-büyük von Willebrand faktörü (vWF) formlarının artması ile ilişkilidir. TMA, vWF metalloproteazdaki (ADAMTS 13 olarak da adlandırılır) bir eksikliğe (doğuştan veya edinilmiş) veya kompleman yolağının düzensizliğine ikincil olabilir. Kanserdeki TMA sendromları, tümörün kendi durumuna veya iyatrojenik etiyolojiye (mitomisin C, gemsitabin) bağlı olabilir. Kanserde, TMA'nın patofizyolojisi net olmamakla birlikte hem hasarlı endotel hem de bir proteaz inhibitörünün varlığı hastalığa katkıda bulunabilir. Kanserle ilişkili TMA'nın çoğu, müsin üreten karsinomali (özellikle mide, akciğer ve meme kanserleri) hastalarda bildirilmiştir. Malignite geniş çapta yayıldığında veya tam tersine kemik iliğinde izole bir invazyon olduğunda vakalar daha sık görünmektedir.

Amiloidoz

Amiloidoz, esas olarak Hodgkin lenfoma ve miyelom hastalarında tanımlanmıştır. Bunun dışında, renal hücreli karsinom ve amiloidoz arasında güçlü bir ilişkinin olabileceği de farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Patofizyolojisi net olmamakla birlikte tümör, amiloid proteinlerinin bir öncüsünü (dolayısıyla glomerüllerde çökebilir) veya amiloidoz patofizyolojisinde yer alan bir enzimi salgılayarak amiloidoza neden olabilir.

Tarama

Glomerüler hastalık tanısı olan hastaların kanser için nasıl taranması gerekip gerekmediği, nefrologlar arasında hala bir tartışma konusudur. Bu yüzden detaylı bir değerlendirme bu hastalardaki kanserlerin çoğunu belirlememize izin verebilir. Tam bir aile ve hasta öyküsü, testis veya meme muayenesi dahil olmak üzere dikkatli bir fizik muayene, tam kan sayımı, protrombin, parsiyel tromboplastin zamanı, elektrolitler, ürik asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, temel viral parametreler, göğüs röntgeni, böbrek ve idrar yolu ultrasonografisi, idrar sedimentinin dikkatli bir şekilde test edilmesi ve dışkıda gizli kan araştırması yapılmalıdır. Spesifik bir kanser şüphesi olmadığında, onkolojik tarama genellikle genel popülasyondakiyle aynıdır. Hasta 60 yaşından büyükse, çok sigara içiyorsa ve/veya nefrotik sendromu varsa gastroskopi, kolonoskopi, jinekolojik muayene ve akciğer tomografisi gibi daha detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca sık analjezik ilaç kullanan hastalarda üroepitelyum malignitesini saptamak için idrarda malign hücre aranması eklenebilir.

Paraneoplastik glomerülopati durumunda bile birçok tümörün klinik semptomlar göstermesi yıllar hatta on yıllar alır. Bu arada, bu gizli tümörler, dolaşımdaki bağışıklık komplekslerinin oluşumuna yol açan antikorların üretimini tetikleyen antijenleri serbest bırakabilir veya antikorlarla reaksiyona giren antijenlerin renal birikintileri, bağışıklık komplekslerinin yerel oluşumuyla sonuçlanır. Mekanizma ne olursa olsun, immün komplekslerin birikmesi iltihaplanmaya, reaktif oksijen türlerinin salınmasına ve muhtemelen glomerüler hasara yol açan kompleman aktivasyonuna neden olabilir. Bununla birlikte, bir paraneoplastik glomerulopatide kanserin geç fark edildiği birkaç vakanın yanı sıra, kronik glomerülofriti tedavi etmek için kullanılan glukokortikoidlerin, immünosupresif ajanların veya biyolojik ilaçların kendilerinin kanserojen olabileceği veya immün yanıtı güçlü bir şekilde müdahale ederek malignite gelişimini tetikleyebileceği dikkate alınmalıdır. Bu yüzden kesin bir öneri olmasa da, hastalar 50-60 yaşları arasındaysa her 5 yılda bir veya daha büyüklerse her 3 yılda bir tam kanser taramasını öneren merkezler bulunmaktadır.

Tedavi

Paraneoplastik glomerülopatilerin yönetimi içim nefroloji, onkoloji ve hematoloji gibi çok disiplinli bir yaklaşım genellikle gereklidir. Bazı paraneoplastik glomerüler lezyonlar kansere özgü tedavilere yanıt verebilir. Bununla birlikte, kanser ve glomerüler hastalığın tam remisyonu literatürde henüz iyi tanımlanmamıştır. Daha zorlu senaryo, glomerüler lezyonun bilinen bir kanser öyküsü olmadan veya malignite tanısından önce ortaya çıkmasıdır. Bu gibi durumlarda, belirli klinik ipuçları paraneoplastik glomerüler hastalıkları primer formlarından ayırmaya yardımcı olabilir. Tüm sekonder nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra, primer glomerüler hastalıklar için kullanılan tedavi protokolleri, malignite taraması için düşük bir eşik ile takip edilebilir. Tedaviye yanıt olmaması ve glomerüler hastalığın nüksetmesi, kesinlikle bir malignite taraması için uyarıcı olmalıdır.

Proteinüri yönetimi, volüm ve kan basıncı kontrolü yapılması gereken diğer bazı destekleyici önlemlerdir. Ağrı için nefrotoksik ilaçlardan, özellikle non-steroidal antiinflamatuar ajanlardan kaçınmak böbrek hasarı riskini daha da azaltacaktır.

Sonuç olarak, paraneoplastik glomerüler hastalıklar bir muamma olarak kalmaya devam etmektedir. Nefrologların, onkologların ve hematologların farkındalıklarını arttırmaları ve bilgilerini genişletmek için çabalarını sürdürmeleri gerekmektedir. İyi organize edilmiş kayıtlar, hastalık eğilimlerinin anlaşılmasına ve patogenezin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Son olarak, paraneoplastik glomerüler hastalıklara spesifik olan biyobelirteçlerin tanımlanması, primer renal glomerülopatileri malignitelere bağlı ikincil nedenlerden ayırmaya yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56(1): 355–377
2. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F (2015) Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat Rev Nephrol* 11(6):354–370
3. Berns JS, Rosner MH (2012) Onco-nephrology: what the nephrologist needs to know about cancer and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*
4. Cambier JF and Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10): 1701–1712
5. Salahudeen AK, Bonventre JV (2013) Onconeurology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 24(1):26–30
6. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922; 2(3234): 1201–1204.
7. Lee JC, Yamauchi H and Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64(1): 41–51
8. Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11(5): 297–303.
9. Donckerwolcke R, Cameron J. The nephrotic syndrome. In: Davison A, Cameron J, Grünfeld J, Ponticelli C, Ritz E, Winearls C, et al., editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 415–38
10. Takeda S, Chinda J, Murakami T, et al. Development of features of glomerulopathy in tumor-bearing rats: a potential model for paraneoplastic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1786–1792
11. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 2013; 84(1): 34–44
12. Pani A, Porta C, Cosmai L, et al. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol* 2016; 29(2): 143–152
13. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70(8): 1510–1517
14. Beck LH Jr. Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol* 2010; 30(6): 635–644
15. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11
16. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2277-2287
17. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 2010; 115: 3756–3762
18. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, et al. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1): 48–55

19. Mustonen J. IgA glomerulonephritis and associated diseases. *Ann Clin Res* 1984; 16(3): 161–16
20. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogany I, et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82(2): 127–130
21. Su H, Lei CT, Zhang C, et al. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Front Immunol* 2017; 8: 405
22. Werner TL, Agarwal N, Carney HM, Rodgers GM. Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am J Hematol* 2006
23. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med* 1973;79(3):368–75
24. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med* 1980;302(23):1283–92
25. Birkeland SA, Storm HH (2003) Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 63(2):716–721
26. Lien YHH and Lai LW. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2): 85–95

Malign Plevral Effüzyonlarda Plöredezis

Hasan DOĞAN

Giriş

Malign plevral effüzyonlar göğüs cerrahisi alanında sıklıkla görülen hasta yatış sebeplerinden biridir. Hastalığın genellikle son dönemlerinde ortaya çıkan plevral effüzyonlarda hastalar nefes darlığı, göğüs ağrısı hastane başvuru sebeplerindendir. Yaşam kalitesini ciddi derecede düşüren MPE tedavi seçenekleri arasında torasentez, tüp torakostomi, torakoskopi gibi cerrahi tedavi seçenekler bulunmaktadır. Bu hastalarda nüks ihtimali olmasından ötürü plöredezis işlemi uygulanabilmektedir. Bazı hastalar kalıcı plevral kateter ile taburcu edililerek o şekilde takip işlemleri de yapılabilir (Çağlayan, 2016).

Plöredez, visseral ve parietal plevranın geniş ölçüde yapışmasını sağlayarak plevral boşluğu tamamen yok etmeyi amaçlar. Plevral effüzyon ve pnömotorakslarda nüksü azaltmak için kullanılır. İki plevral yaprak arasında sıkı bir yapışıklık olması istenir. Plöredez için kullanılan ajanlar genellikle yaygın inflamasyon yaparak yapışıklıklar oluşturur (Rodriguez-Panadero & Montes-Worboys,2012).

Plöredez işleminde otolog kan kullanılabildiği gibi başta talk olmak üzere tetrasiklin, iodopovidon, bleomisin gibi kimyasal ajanlar da kullanılabilmektedir. Plöredez işlemi torakoskopik işlem sırasında ve direk kateter ile uygulanabilir. Geniş çaplı kateter ile plöredezis işlemi yapılabilirdiği gibi dar çaplı kateter ile de işlem yapılabilir. Yapılan çalışmalarda her iki kateter ile de yapılan işlemler arasında başarı oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Çağlayan, 2016).

Talk ile Kimyasal Plöredezis

Talk plöredez için tercih edilen ajanların başında gelir. Talk hasta başında uygulanabileceği gibi ameliyathane şartlarında da uygulanabilir. Talk bulamacı hazırlanarak hasta başında küçük çaplı kateterler (12F, 14F) ile uygulanabildiği gibi büyük çaplı kateterler (24F, 28F) ile de uygulanabilir. Kimyasal plöredez yapılmadan önce lokal anestezi ajan plevral kateterden verilir. Daha sonra talk bulamacı verilerek plevral kateter 1 ila 2 saat süre ile klemplenir (Uluşan, 2019). Genel anestezi altında ameliyathane şartlarında torakoskopik olarakta uygulanabilmektedir. Rekürrensi önlemek açısından hasta başı uygulama ile torakoskopik yaklaşım arasında; torakoskopik talk plöredez başarısının daha fazla olduğunu söyleyen yayınlar olsa da, her iki uygulama arasında başarı oranında farklılık olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur (Uluşan, 2019, Karampinis & ark.,2021). Hastaya plöredez sonrasında rotasyon yaptırmak çok karşılaşılan bir yöntem olarak gözükmektedir. Ancak hastaya rotasyon yaptırmamanın başarıyı artırdığına dair delil bulunamamıştır.

Talk plevral yapraklarda inflamatuvar etki ile yapışıklık sağlar (Çağlayan, 2016). Bu inflamatuvar etki sonrasında yapışıklıklar olması beklenir. Malign plevral effüzyonlarda bu etki ile nüks ihtimalini azaltır (Rodriguez-Panadero & Montes-Worboys,2012).

Talk asbestten arındırılmış durumda tedarik edilebilir ve diğer ajanlara göre nispeten maliyeti daha ucuzdur. Torakoskopik yolla da uygulanabilen talk pudrası göğüs ağrısı, ateş gibi sık yan etkilere sahiptir. Göğüs ağrısı bazı hastalarda hiç olmazken, bazı hastalarda çok şiddetli olabilmektedir. Talk ile plöredezis sonrasında genellikle 38°C' den daha düşük ateşler görülebilmektedir. Genellikle 4-12 saatte ortaya çıkar ve 72 saatten uzun sürmez. Talk ile nadiren bildiren ciddi yan etkilerin arasında solunum yetmezliği, aritmi ve ampiyem yer alır. Plöredez sırasında sterilizasyon şartlarına uyulması durumunda ampiyem riski çok azalmaktadır. Plöredezis sonrasında akut solunum yetmezliği talka bağlı sistemik inflamatuvar yanıt ve buna bağlı re-ekspansiyon ödemi gibi mekanizmalar sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (Uluşan, 2019, Çağlayan, 2016).

Otolog Kan ile Plöredezis

Otolog venöz kan plevral dren aracılığı ile plevral aralığa verilerek yapılabilir. Plevral aralığa verilen kan miktarı yayınlarda çeşitlilik göstermektedir. 50 cc kan ile yapılan yayınlarda olduğu gibi 100 cc kan ile yapılan yayınlarda bulunmaktadır. Genellikle akciğer rezeksiyonu sonrasında oluşan veya spontan pnömotoraks sonrası oluşan hava kaçaklarını önlemede kullanılan otolog kan plöredezisi, malign plevral effüzyonlarda da kullanılabilir (Karampinis & ark.,2021).

Otolog kan plöredezisi, hem mikroskopik hem makroskopik adezyonlar oluşturarak etkinlik gösterir (Keeratichananont, Kaewdech, & Keeratichananont, 2018).

Otolog kan plöredezisi, ucuz ve etkili bir yöntemdir. Kan temini kolaydır ve hızla uygulanabilir. Komplikasyon oranları düşük ve başarısını kanıtlamış bir yöntem olarak görünmektedir (Karampinis & ark.,2021).

Diğer Ajanlar ile Plöredezis

Plöredez için ideal bir ajan arama çalışmaları halen devam etmektedir. Tetrasiklin, gümüş nitrat, bleomisin, iyodopovidon gibi ajanlar ile de kimyasal plöredezis işlemi yapılmaktadır.

İyodopovidon etkili bir antiseptiktir ve plöredez için etkin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İyotun güçlü oksidatif ve sitotoksik özelliklerine bağlı olarak inflamasyonu artırdığı ve plevral yapışıklığı sağladığı öngörülmektedir. Alerjik reaksiyon, göğüs ağrısı gibi yan etkileri bulunmaktadır (Agarwal & ark. 2012).

Tetrasiklin plöredezi için yapılan çalışmalarda bulunmaktadır. Hem göğüs tüpünden uygulanabilir. Hem de operasyon sırasında torakoskopik yoldan kullanılabilir. Tetrasiklin dozu artırılarak başarı oranının artmasını muhtemel gören çalışmalar vardır (Tettey & ark., 2005, Gravelyn & ark., 1987).

Sonuç

Plöredez için kullanılabilecek bir çok ajan vardır ve malign plevral effüzyonlarda sıklıkla rekürrensi engellemek amaçlı kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan ajan talk olmakla beraber diğer ajanlarla da plöredez yapılabilir (Çağlayan, 2016).

Kaynaklar

- Agarwal, R., Khan, A., Aggarwal, A. N., & Gupta, D. (2012). Efficacy & safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review & meta-analysis. *The Indian journal of medical research*, 135(3), 297.
- Çağlayan, B. (2016). Tedavi İçin Girişimsel İşlemler. Muzaffer Metintaş(Ed.),Göğüs Hastalıkları Uzmanları için Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi (14-16). Ankara: TTD ve TÜSAD yayını
- Gravelyn, T. R., Michelson, M. K., Gross, B. H., & Sitrin, R. G. (1987). Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions A 10-year retrospective study. *Cancer*, 59(11), 1973-1977.
- Karampinis, I., Galata, C., Arani, A., Grilli, M., Hetjens, S., Shackcloth, M., ... & Roessner, E. D. (2021). Autologous blood pleurodesis for the treatment of postoperative air leaks. A systematic review and meta-analysis. *Thoracic Cancer*, 12(20), 2648-2654.
- Keeratichananont, W., Kaewdech, A., & Keeratichananont, S. (2018). Efficacy and safety profile of autologous blood versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a randomized controlled trial. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 12, 1753466618816625.
- Rodriguez-Panadero, F., & Montes-Worboys, A. (2012). Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*, 83(2), 91-98.
- Sahn, S. A. (2000). Talc should be used for pleurodesis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(6), 2023-2024.
- Stefani A, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(6):827-32.
- Tetty, M., Sereboe, L., Edwin, F., & Frimpong-Boateng, K. (2005). Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusion-a review of 38 cases. *Ghana Medical Journal*, 39(4), 128.
- Uluşan, A. (2019).plevral effüzyonlar ve tedavi yöntemleri. Tahir Şevval Eren (Ed.) *Torasik Cerrahi* (859-65). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi
- Xia H, et al. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(1):e87060.

Sıcak İle İlişkili Hastalıklar

Ashhan ÇELİK¹
Furkan Çağrı OĞUZLAR²

Giriş

İnsanlar, yaklaşık 37°C'lik çekirdek iç sıcaklığını korumak amacıyla davranışsal ve otonomik mekanizmalar (vazodilatasyon, terleme gibi) ile termoregülasyon yapmaktadır. Metabolik aktivite, endojen bir ısı yükü oluşturur ve çevreden gelen eksojen ısı, yönetilmesi gereken toplam ısı yüküne eklenir. Ayrıca daha yüksek nem düzeyi ısının dağılımını zorlaştırır. Eksojen ısı, endojen ısı veya her ikisinden kaynaklanan ağır ısı yükü altında, insan vücudunun termoregülasyon yeteneği bozulabilir. Sıcak hastalığı, normal regülatuar mekanizmaların sıcaklık stresiyle baş edememesi sonucu ortaya çıkan yetersizlik olarak tanımlanır. Başlıca sıcakla ilişkili hastalıklar: sıcak ödemi, sıcak döküntüleri, sıcak krampları, sıcak senkobi, sıcak bitkinliği ve sıcak çarpmasıdır. Çoğu koruyucu basit önlemlerle engellenebilirken, bazen hayatı tehdit eden durumlar da gelişebilir. Bu yüzden toplumun eğitilmesi çok önemlidir.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

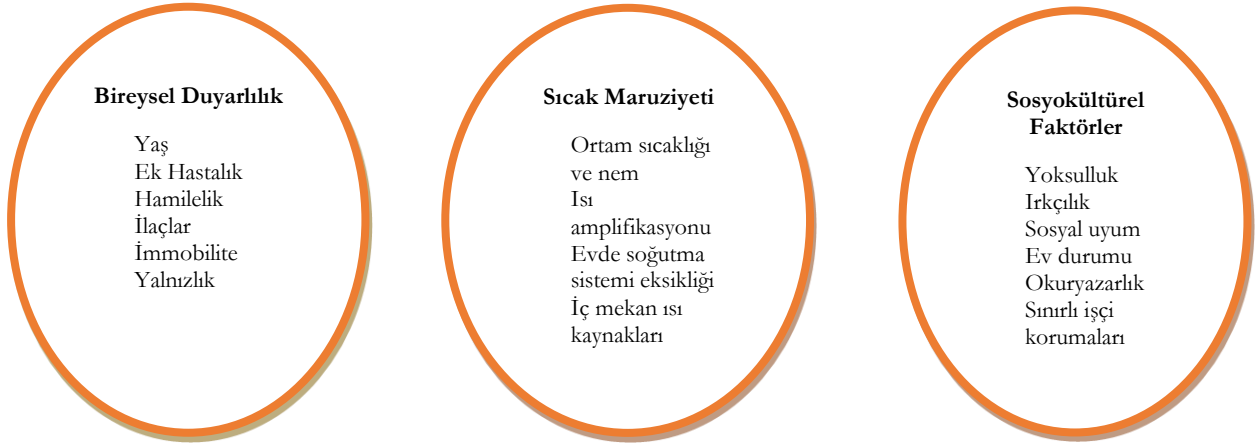
İklim değişikliği, ortalama sıcaklıklarda küresel bir artışa neden olmakta ve sıcak ile ilişkili hastalıkların sıklığını artırmaktadır. Geçtiğimiz 7 yıl kayıtlara geçen en sıcak yıllar olmuştur [1]. Son 20 yılda, 65 yaş üstü kişilerde sıcağa bağlı ölümlerde %54'lük bir artış olmuştur [2]. Yüksek sıcaklıklar, dünya genelinde sağlık yükünü artırmakta ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır [1].

Sıcak ile ilişkili hastalıkların tanısı çoğu zaman konulamadığı için sıklığı ve epidemiyolojisi hakkındaki veriler net değildir. Her yaş grubunda ve her cinsiyette görülebilmektedir. Sıcak hava koşullarına bağlı sıklığında dönemsel artışlar olabilmektedir. Bebekler, küçük çocuklar, yaşlılar, hamileler, immobil hastalar, alkolikler, ilaç kullanımı olan hastalar gibi bazı özel hasta grupları daha fazla risk altındadır. Risk altında olan diğer bir grup ise, aşırı sıcakta egzersiz yapan sporcular ve sıcak ortamda çalışan işçilerdir [3]. Sıcak ile ilişkili hastalık riskini etkileyen faktörler Tablo 1'de, sıcak ile ilişkili hastalık riskini artırma potansiyeli olan ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Sıcak ile ilişkili hastalıklar genellikle önlenemez olmasına rağmen, basit durumlarda bile mortalite görülebilmektedir. Bu nedenle, acil servislerde erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

¹ Isparta Şehir Hastanesi, Acil Servis ORCID ID: 0000-0001-9638-0439

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı ORCID ID: 0000-0002-9214-3994

Tablo 1. Sıcak ile İlişkili Hastalık Riskini Etkileyen Faktörler



Tablo 2. Sıcak ile İlişkili Hastalık Riskini Artırma Potansiyeli Olan İlaçlar

İlaç	Mekanizma [4]
Alkol	Uyanıklığı azaltır, muhakemeyi ve ısı algısını etkiler; dehidratasyonu şiddetlendirir, vazodilatasyonu ve kardiyak kontraktileti etkiler.
Amfetaminler	Metabolik ısı üretimini artırır.
Antikolinerjikler	Ter üretimini azaltır.
Antihistaminikler	Periferik vazokonstriksiyona neden olarak soğutmayı sınırlayabilir.
Antipsikotikler	Hipotalamik termoregülasyona müdahale eder.
Benzodiazepinler	Uyanıklığı azaltır, muhakemeyi ve ısı algısını etkiler.
Beta blokerler	Kalp atış hızını ve kontraktileti azaltır.
Kalsiyum kanal blokerleri	Kardiyak kontraktileti azaltır ve vasküler kompensatuar mekanizmaları tehlikeye atar.
Diüretikler	Dehidratasyon ve hipovolemi riskini artırır.
Uyuşturucular (Kokain, eroin, fensiklidin ve 3,4-metilendioksimetamfetamin)	Metabolik ısı üretimini artırır, uyanıklığı ve muhakemeyi azaltır.
Müshiller	Dehidratasyon ve hipovolemi riskini artırır.
Lityum	Uyanıklığı azaltır, muhakemeyi ve ısı algısını etkiler. Nefrojenik diabetes insipidusa yol açabilir. Böbrek hasarına neden olabilir.
Serotonin geri alım inhibitörleri	Hipotalamik termoregülasyona müdahale eder.
Tiroid agonistleri	Metabolik ısı üretimini artırır.
Trisiklik antidepresanlar	Periferik vazokonstriksiyona neden olarak soğutmayı sınırlar, merkezi termoregülasyonu etkiler.
Metabolik hızı artırabilen kilo verme takviyeleri (karnitin ve yeşil çay ekstresi)	Metabolik ısı üretimini artırır.

Patofizyoloji

Vücut sıcaklığı, $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$ çekirdek sıcaklığını dikkatli bir şekilde koruyan ön hipotalamusun preoptik çekirdeğinde düzenlenir. İnsan vücudu soğuğa karşı daha dayanıklıyken, sistemik işlev bozukluğu oluşmadan sadece normalin üzerindeki küçük sıcaklık artışlarını tolere edebilir. Vücut sıcaklığı düşürülemezse, çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir.

İnsan vücudu, ısıyı dağıtmak için değişik mekanizmalara sahiptir [5-7]. Bu mekanizmalar; buharlaşma, radyasyon, konveksiyon ve iletim yöntemleridir.

- ✓ **Buharlaşma:** Aşırı ısıyı dağıtmak için vücudun en etkili mekanizmasıdır. Sıcak ortamlarda egzersiz yapan sporcular için çok önemlidir.
- ✓ **Radyasyon:** Elektromanyetik ısı dalgalarının yayılmasıdır. Bu enerji transferi doğrudan temas veya hava hareketi gerektirmez.
- ✓ **Konveksiyon:** Vücut üzerinde hareket eden bir gaz veya sıvıya ısı transferidir. Isı transferi, gaz veya sıvı vücuttan daha soğuk olduğunda gerçekleşir.
- ✓ **İletim:** Bitişik, daha soğuk bir nesneye doğrudan ısı transferidir.

Egzersiz sırasında insan vücudu, iskelet kası tarafından üretilen fazla ısıyı dağıtmak için hareket halindedir. Bunun için de iyi bir kardiyovasküler sistem gerekir. Ortam sıcaklığı vücudun çekirdek sıcaklığından yüksek olduğunda, konveksiyon, iletim ve radyasyon yöntemleri etkili değildir.

Çevresel koşullar buharlaşmayı etkiler. Yüksek nemli ortamda buharlaşma ısı transferinde etkisiz hale gelir. Sıcak ve nemli koşullarda hastalar sıcak ile ilişkili hastalıklara daha duyarlıdır.

Klinik

Sıcak hastalıkları, major (sıcak çarpması) ve minör (sıcak ödemi, sıcağa bağlı döküntüler, sıcak krampları, sıcağa bağlı senkop ve sıcak bitkinliği) hastalıklar olarak 2 ayrı grupta değerlendirilir.

Sıcak Çarpması

Sıcak çarpması, vücut iç sıcaklığının 40°C 'nin üstüne çıkması ve santral sinir sistemi bulguları (ensefalopati, koma, nöbet vb) ile karakterize acil bir durumdur [8]. Mental durum değişikliği, sıcak çarpmasını sıcak bitkinliğinden ve sıcak ile ilişkili diğer hastalıklardan ayırır [9]. Kalıcı komplikasyonları ve ölümü önlemek için hızlı tanı ve tedavi gerekir. Klasik ve eforlu sıcak çarpması olarak iki şekilde görülebilir. Klasik sıcak çarpması, çevresel maruziyet sonucu özellikle yaşlı ve altta yatan kronik hastalığı olanlarda görülür. Başlıca bulguları santral sinir sistemi bozuklukları (bilinç kaybı, nöbet), terlemenin olmaması ve rektal sıcaklığın 41°C 'nin üzerinde olmasıdır. Bu klinik bulgular günler içinde oluşur. Eforlu sıcak çarpması ise ağır egzersiz sonucunda görülür ve dakikalar- saatler içinde kas yıkımı sonrası rabdomiyoliz ve renal yetmezlik gelişebilir. Terleme, eforlu sıcak çarpması için tipiktir. Oysa klasik sıcak çarpması vakalarında cilt genellikle sıcak ve kurudur [10]. Klasik sıcak çarpmasına bağlı ölüm oranı %80, eforlu sıcak çarpmasına bağlı ölüm oranı %33'tür [11, 12]. Sıcak çarpması üç fazda gelişir: Hipertermik-nörolojik akut faz, hematolojik-enzimatik faz (enflamasyon ve koagülopati) ve geç hepatik-renal faz (organ yetmezliği) [10]. Sıcak çarpması bir dışlama tanısıdır, spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Laboratuvar testlerinde; koagülopati, renal yetmezlik, akut karaciğer yetmezliği, lökositoz görülebilir. Serum kreatin kinaz ve idrar miyogloblin

düzeylerinde artış rabdomiyolizi gösterir. Arteriyel kan gazında; metabolik asidoz ve solunumsal alkaloz, akciğer grafisinde; akciğer ödemi, elektrokardiyografide; disritmiler ve iskemi bulguları görülebilir. Bilinç değişikliği olan hastalarda beyin bilgisayarlı tomografisi çekilerek diğer nedenler dışlanmalıdır. Ölüm genellikle yaygın damar içi pıhtılaşma, akut renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ya da respiratuar distres sendromuna sekonder gelişir.

Sıcak Ödemi

Sıcak maruziyetine yanıt olarak periferik vazodilatasyon ve interstisyel sıvı birikimi sonucunda uzuvlarda ödem oluşmasıdır. Ayak, ayak bileği ve ellerde görülür. Gode bırakmaz ve pretibial bölgeye ilerlemez. Genellikle birkaç günde kendiliğinden düzelir.

Sıcağa Bağlı Döküntüler

Ter bezlerinin tıkanmasından kaynaklanan epidermisin inflamatuvar bir bozukluğudur. İsilik; kaşıntılı, kırmızı, makülopapüler döküntü şeklinde olup, özellikle cilt kıvrımlarının olduğu bölgelerde görülür. Bebeklerde daha sıktır. Miliaria, hasarlı ciltte (yanık) terleme sonucunda görülen bir diğer sıcağa bağlı döküntü şeklidir.

Sıcak Krampları

Sıcak krampları, egzersiz yaparken ya da hemen sonrasında gelişen ağrılı ve istem dışı kasılmalar olup, daha çok baldır kaslarında olmak üzere omuz ve uyluk kaslarında görülür. Elektrolit ve sıvı kaybı nedenli olur.

Sıcağa Bağlı Senkop

Sıcağa maruziyet sonrasında gelişen geçici bilinç kaybıdır. Periferik vazodilatasyon, kanın ortostatik göllenmesi, uzun süre ayakta kalma, ileri yaş ve dehidratasyon durumlarında, eşlik eden kalp hastalığı nedenli kardiyak debisi düşük kişilerde daha sıktır. Senkop, sıcakla ilişkili hastalıkların hem hafif hem de ciddi formlarında görülebilir. Senkop yapan diğer nedenlerin dışlanması gerekir.

Sıcak Bitkinliği

Çok sıcak ortamda ya da ağır egzersiz sonrası aşırı terleme sonucu su ve tuz kaybıyla gerçekleşir. Vücut sıcaklığında hafif yükselme ($<40^{\circ}\text{C}$) olabilir, ancak bilinç düzeyinde değişiklik olmaz. Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, halsizlik, sersemlik ve senkop gibi semptomlar görülür. Hipotansiyon ve taşikardi gibi bulgular eşlik edebilir. Sıcak çarpmasının daha hafif halidir fakat tedavi edilmezse sıcak çarpmasına ilerleyebileceği unutulmamalıdır.

Tanı Yöntemleri

Sıcak çarpması olduğu varsayılan hastaların rutin değerlendirmesi, tam kan sayımı, elektrolitler, arteriyel ya da venöz kan gazı, glukoz, kreatinin, kreatinin kinaz, karaciğer enzimleri, koagülasyon paneli, idrar tahlili, idrar miyoglobini, elektrokardiyogram, göğüs radyografisi, kranial bilgisayarlı tomografi ve lumbal ponksiyonu içerir.

Tedavi

Sıcak çarpmasında ortaya çıkan semptomlar sepsis, iskemik inme ve toksikolojik veya endokrinolojik acil durumlar gibi birçok hastalığı taklit edebilir [10]. Vücut sıcaklığı sık aralıklarla ölçülmelidir. Rektal sıcaklık ölçümü en güvenilir yöntemdir (Kanıt düzeyi C) [13, 14]. Ciddi komplikasyonları ve ölümü önlemek için hızlı müdahale çok önemlidir [15].

Hastanın vücut sıcaklığı ve kliniği tedavide yol göstericidir. Hafif veya orta dereceli vakalarda ıslak nemli çarşafıla periferik soğutma yeterliyken, ciddi vakalarda temel yaşam desteğine başlanmalıdır. Kristaloid sıvılarla hidrasyona başlanmalı ve idrar çıkışında hedef en az 50 ml/sa olmalıdır. Tedavinin asıl amacı hızlı soğutmadır. Soğuk sıvı verilmesi vücut sıcaklığını daha hızlı düşürecektir. Hastada hiponatremi olabileceği için hipotonik sıvılar kullanılmamalıdır. Titremesi olan hastalarda kısa etkili benzodiazepinler kullanılabilir. Nöbet vakalarında midazolam tercih edilebilir, barbitüratlardan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda antipiretiklerin etkisi yoktur. İyatrojenik hipotermiyi engellemek için, vücut sıcaklığı 39 °C'nin altına düşünce soğutma işlemi durdurulmalıdır. Evaporatif soğutma, en sık tercih edilen yöntemdir. Acil serviste kullanımı da kolaydır. Hasta soyulur, ıslak bir çarşafıla örtülür ve hava akımı olması için bir vantilatör kullanılır [12]. Diğer bir yöntem de, özellikle genç ve egzersize bağlı sıcak çarpması olgularında tercih edilen soğuk suya daldırma yöntemidir. Hasta soğuk buzlu su dolu bir küvete yatırılır. Vücut sıcaklığının çok hızlı düşmesine neden olabileceğinden yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır.

Sıcak Çarpmasının Tedavisi

Sıcak çarpması olan hastalarda tedavi, hava yolunun, solunumun ve dolaşımın sürdürülmesiyle başlar. Hemen ardından hızlı soğutma yapılır. Hastanın acil servise başvurusundan itibaren 30 dakika içinde, vücut sıcaklığını 38°-39°C'ye düşürmek hedeflenir [16]. En etkili soğutma yöntemleri, soğuk suya daldırma ve buzlu suya daldırmadır [17]. Yapılan bir çalışmada, bu yöntemlerin soğutma hızları arasında hiçbir fark bulunamamıştır [18]. Çekirdek iç sıcaklığının sürekli izlenmesiyle birlikte dakikada 0,20°-0,35°C'lik bir soğutma güvenlidir. Gözlemsel çalışmalarda yavaş soğutmadan daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir [10]. Daldırma yönteminin uygulanamayacağı durumlarda, özellikle hastane dışında yapılması gereken müdahaleler sırasında, hastanın üzerine bol su dökülüp havalandırma yapılarak dakikada 0,10°C'lik bir soğutma hızı sağlanabilir [19]. Soğuk suya daldırma yöntemi uygulanamayan vakalarda, soğuk sıvıların infüzyonu, kasıklara ve koltuk altına buz paketleri uygulama ve soğutucu battaniye kullanımı denenebilir [10]. Normotermiye ulaşmak amacıyla soğutma işlemi boyunca çekirdek iç sıcaklığının izlenmesi gereklidir. Mümkünse hastaneye nakil öncesinde ve sırasında soğutma önlemlerinin alınması önerilmektedir [20]. Koagülopati ve uç organ hasarını ağırlaştırabilen, ayrıca sıcak çarpmasında etkisi olmayan antipiretikler kullanılmamalıdır [12]. Sıcak çarpması tedavisinde yeri olmayan dantrolen, soğuma süresini azaltabilir [21]. Benzodiazepinler ajitasyon, rahatsızlık ve titremeyi kontrol etmek için kullanılabilir. Sıcak çarpması olan hastalar multidisipliner bir ekiple yoğun bakım ortamında tedavi edilmelidir [11].

Sıcak Ödemi ve Sıcak Kramplarının Tedavisi

Hasta sıcak ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Oral yoldan sıvı alması sağlanmalı ve ekstremiteler elevasyona alınmalıdır. Kompresyon çorabı kullanılabilir. Sıcak ödeminde diüretik ilaçların kullanılması endike değildir.

Sıcağa Bağlı Senkop ve Sıcak Bitkinliğinin Tedavisi

Hasta sıcak ortamdan uzaklaştırılmalı ve sırtüstü pozisyonda istirahat alınmalıdır. Evaporatif yöntemle periferik soğutma yapılmalı, oral veya intravenöz yoldan sıvı verilmelidir. Hastanın öyküsünde kardiyak risk faktörleri varsa ve tedaviye yanıt gecikirse daha ileri inceleme yapılmalıdır.

Sıcağa Bağlı Döküntülerin Tedavisi

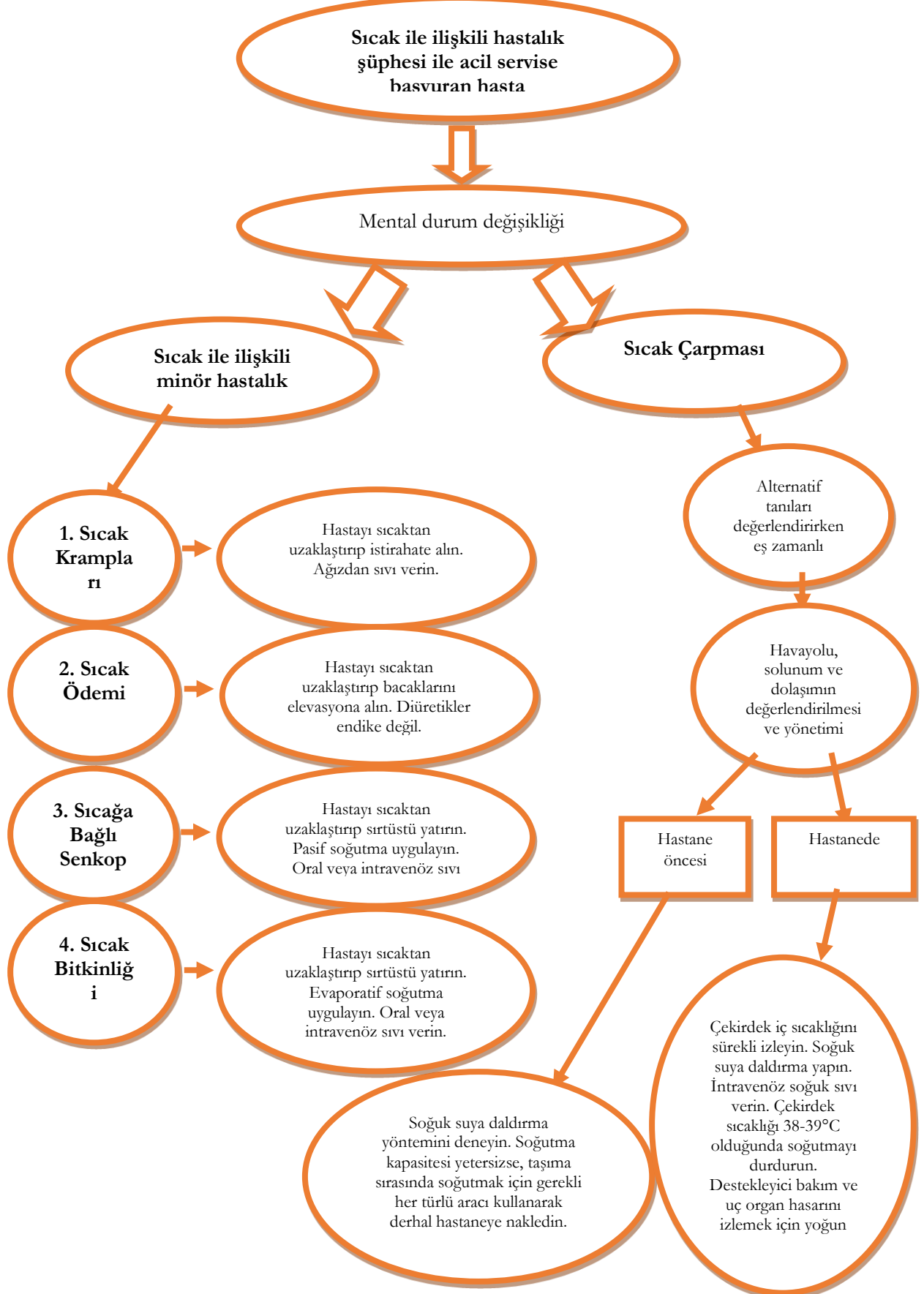
Hastanın kıyafetleri çıkarılmalı ve evaporatif soğutma yapılmalıdır. Glukokortikoid ve antibakteriyel kremler kullanılabilir. Topikal yumuşatıcılardan kaçınılmalıdır. Hastalara sıcak ortamlarda bulunmamaları ve bol kıyafetler giymeleri tavsiye edilmelidir.

Koruyucu Önlemler

Randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar yeterli olmadığından, sıcağa bağlı hastalıkları önlemeye yönelik stratejiler, büyük ölçüde klinik deneyim ve gözlemsel verilere dayanır [22]. Bu veriler, özel hasta gruplarını ve onların bakıcılarını, sporcuları ve açık hava çalışanlarını hedef alan risk taramasının ve kişisel önlemlerin faydalarını desteklemektedir. Klinisyenler, sıcağa karşı riskli olan hasta gruplarını teşhis etmeli ve onları uyarmalıdır. Sıcak ile ilişkili hastalıklar ve belirtileri hakkında bilgi vermeli, risklerin nasıl azaltılacağını ve hastaneye hangi durumlarda başvurmaları gerektiğini hastalara detaylıca anlatmalıdır [23]. Riski azaltmak için, yaşam alanları fanlar veya klimalarla serin tutulmalıdır (fanların $>37,2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıklarda muhtemelen etkisiz olacağı ve kuru koşullarda zararlı olabileceği unutulmamalıdır) [24]. Sporcuların 10-14 günlük süre boyunca her gün kısa süreli (1-2 saat) sıcağa maruz kalınan egzersizler yapması, vücudun sıcağı tolere edebilir hale gelmesini sağlar [12]. Çok sıcak havalarda, antrenmanlar günün daha soğuk saatlerinde ve daha fazla mola verilerek yapılmalıdır [25]. Antrenman alanlarında ilk yardım eğitimi bulunan personel bulundurulmalıdır. Sıcak koşullarda çalışan işçiler için de önleyici yöntemler uygulanmalıdır. Sıcağı hapseden koruyucu iş kıyafetleri giymeleri sağlanmalı, mola sayıları ve süreleri artırılmalıdır.

Sıcak ile ilişkili hastalıkların teşhisi ve yönetimi için algoritma Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Sıcak İle İlişkili Hastalıkların Teşhisi ve Yönetimi



KAYNAKLAR

1. Romanello, M., et al., The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *The Lancet*, 2022. 400(10363): p. 1619-1654.
2. Rav-Acha, M., et al., Fatal exertional heat stroke: a case series. *The American journal of the medical sciences*, 2004. 328(2): p. 84-87.
3. Wallace, R.F., et al., The effects of continuous hot weather training on risk of exertional heat illness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2005. 37(1): p. 84-90.
4. Gardner, J.W., et al., Risk factors predicting exertional heat illness in male Marine Corps recruits. *Medicine and science in sports and exercise*, 1996. 28(8): p. 939-944.
5. Pamphlet, a.f. and a. Force, heat stress control and heat casualty management. Paragraph, 2003. 1: p. 1.
6. McArdle, W.D., F.I. Katch, and V.L. Katch, *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Goldman, L. and D.A. Ausiello, *Cecil medicine*. Vol. 863. 2008: Saunders Elsevier Philadelphia.
8. Bouchama, A., Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*, 2002. 346: p. 1978-1988.
9. Cheshire Jr, W.P., *Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress*. *Autonomic Neuroscience*, 2016. 196: p. 91-104.
10. Epstein, Y. and R. Yanovich, Heatstroke. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380(25): p. 2449-2459.
11. Rublee, C., et al., Evidence-based heatstroke management in the emergency department. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2021. 22(2): p. 186.
12. Lipman, G.S., et al., Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of heat illness: 2019 update. *Wilderness & environmental medicine*, 2019. 30(4): p. S33-S46.
13. Casa, D.J., et al., Exertional heat stroke in competitive athletes. *Current sports medicine reports*, 2005. 4: p. 309-317.
14. Armstrong, L.E., et al., Exertional heat illness during training and competition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2007. 39(3): p. 556-572.
15. Heled, Y., et al., The “golden hour” for heatstroke treatment. *Military medicine*, 2004. 169(3): p. 184-186.
16. Smith, J., Cooling methods used in the treatment of exertional heat illness. *British journal of sports medicine*, 2005. 39(8): p. 503-507.
17. Casa, D.J., et al., Cold water immersion: the gold standard for exertional heatstroke treatment. *Exercise and sport sciences reviews*, 2007. 35(3): p. 141-149.
18. Clements, J.M., et al., Ice-water immersion and cold-water immersion provide similar cooling rates in runners with exercise-induced hyperthermia. *Journal of Athletic Training*, 2002. 37(2): p. 146.

19. McDermott, B.P., et al., Acute whole-body cooling for exercise-induced hyperthermia: a systematic review. *Journal of athletic training*, 2009. 44(1): p. 84-93.
20. Belval, L.N., et al., Consensus statement-prehospital care of exertional heat stroke. *Prehospital Emergency Care*, 2018. 22(3): p. 392-397.
21. Channa, A.B., et al., Is dantrolene effective in heat stroke patients? *Critical care medicine*, 1990. 18(3): p. 290-292.
22. Nitschke, M., et al., Heat health messages: A randomized controlled trial of a preventative messages tool in the older population of South Australia. *International journal of environmental research and public health*, 2017. 14(9): p. 992.
23. Hajat, S., M. O'Connor, and T. Kosatsky, Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *The Lancet*, 2010. 375(9717): p. 856-863.
24. Morris, N.B., et al., The effects of electric fan use under differing resting heat index conditions: a clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 2019. 171(9): p. 675-677.
25. Roberts, W.O., et al., ACSM expert consensus statement on exertional heat illness: recognition, management, and return to activity. *Current sports medicine reports*, 2021. 20(9): p. 470-484.

Pediatric Hastalarda Uygulanan Ortodontik Uygulamalar

Nazlı ŞENGEL¹
Deniz Sıla ÖZDEMİR²

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü maloklüzyonu bir dentofasial anomali olarak tanımlar. Maloklüzyon; estetik görünümü, işlevi, yüz uyumunu ve psikososyal durumu etkileyebilecek anormal oklüzyon ve/veya bozulmuş kraniyofasiyal ilişkileri ifade eder(Perillo & ark., 2014; Perillo & ark., 2013). Farklı araştırmacılar tarafından bildirilen %20 ile %100 arasında değişen yüksek prevalansı ile en yaygın diş problemlerinden biridir(Akbari & ark., 2016; Alvarado & ark., 2017; Mtaya, Brudvik, & Åström, 2009).

Deepbite, orta hat deviasyonu, aşırı overjet, ön çapraz kapanış, yanlış hizalama, diastema ve open bite kliniklerde sıklıkla görülen maloklüzyon türleridir. Maloklüzyonun etiyolojisi çok faktörlüdür ve etkilenen bireylerde kalıtsal faktörler, çevresel faktörler veya bu ikisinin kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir ve diş hastalıklarının çok fazla katkıda bulunduğu bir durumdur. Pediatric diş hekimliği klinik çalışmaları, çocuk ve ergen için çeşitli dental hastalıklarının önlenmesi ve tedavisine ve ilk süt dişinin sürmesinden nihai oklüzyona ulaşılmasına kadar normal diş yapısının oluşturulması amacıyla erken çocukluk döneminden ağız sağlığının yönetimine odaklanır(Zou & ark., 2018)

Amerikan Ortodontistler Akademisi (AAO), iki nedenden dolayı çocukların 7 yaşına kadar ortodontik muayeneden geçmelerini önermektedir. Bunun ilk nedeni, bir çocukta maloklüzyon gelişip gelişmediğini anlamak için bir uzmana ihtiyaç duyulur. Erken muayenenin ikinci nedeni, çocukların doğal büyüme süreçlerinin yoğun olduğu erken dönemde birçok rahatsızlığın tedavisinin daha kolay olmasıdır(Prabhakar & ark., 2014). Bu ilk muayenede amaç, zaman içinde daha da kötüye gidebilecek uyumsuzlukları, normal büyümeyi olumsuz etkileyen transvers, vertikal ya da sagittal interferensleri ve ağız solunumu, atipik yutkunma, postural problemler ile dudak ve parmak emme gibi alışkanlıklardan olumsuz etkilenen fonksiyonel matriksleri belirlemektir(Patti & d'Arc, 2019).

Her hastanın klinik gereksinimlerine uyarlanabilecek 3 tedavi türü vardır:

1) Aparey kullanmadan; myofonksiyonel terapi veya oklüzal dengeleme ile fonksiyonel davranışın düzeltilmesi

2) Üst veya alt çenenin ortopedik tedavisi

3) Basit hareketli veya sabit ortodontik apareylerle tedavi (Patti & d'Arc, 2019)

Bu tedavilerin ardından retansiyon uygulanması ve daimi dişlenmenin tamamlanmasından sonra yeniden değerlendirme yapılması gereklidir. Yapılan tedavi ile problem tümüyle çözülmüş müdür yoksa dişlerin sıralanması için ikinci faz tedavi gerekecek midir? Erken tedavinin amacı daimi dişlenme döneminde yapılacak tedaviyi basitleştirmek ya da tümüyle ortadan kaldırmaktır(Patti & d'Arc, 2019).

¹ Doktora Öğretim Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

² Araştırma Görevlisi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Erken tedavi, daimi dişlenmeden önce diş ve iskelet gelişimini iyileştirmek için süt veya karma dişlenmede tedavinin başlaması olarak kabul edilir(Rakosi & Graber, 2010).

Ortodontistlerin fizyoloji, büyüme, doku cevabı, gittikçe gelişen teşhis teknikleri, mevcut materyaller ve bilgiye ulaşma ile ilgili anlayışları zamanla oldukça gelişti; fakat yine de çoğu klinisyen hala daimi dişlenme tamamlanmadan tedaviye başlayıp başlamamak konusunda kararsız kalmaktadır. Bu konuda iki farklı düşünce akımı vardır. Bu akımlardan birincisi, 2. molar ve tüm premolar dişlerin sürmesi tamamlanmadan tedaviye başlamayan klinisyenler tarafından kabul görmektedir. Bu klinisyenler büyümenin çoğu tamamlandığında ve tedavinin 2-3 yıl süreceği büyük bir kesinlikle tahmin edilebileceği zaman ortodontik tedaviye başlamanın daha kolay olduğunu; böylece büyüme modelinde ortaya çıkabilecek beklenmeyen değişikliklerin kompanse edilmesi gerekliliğinin ortadan kalkacağını savunmaktadırlar. Daimi dişlenmenin tamamlanmasından sonra başlanan bu tedavilerde genellikle tedavi amaçlı diş çekimleri yapılması ve dişler ile destek dokularının sağlığı açısından ciddi ve olumsuz riskler taşıyan kompleks apareylerin kullanılması gerekli olmaktadır(Patti & d'Arc, 2019).

Bioprogresif tedavi felsefesini benimsemiş olan Ricketts, Gugino, Bench, Duchateaux, Philippe ve Langlade ile Frankel, Graber ve McNamara gibi diğer pek çok kişi 12 yaş dişlerinin sürmesini beklemenin pek çok dezavantajı olduğu konusunda ısrarlıdırlar. Bu dezavantajlardan en önemlisi geç ortodontik tedavilerde ağız solunumu, atipik yutkunma ve diğer anormal oral alışkanlıklara bağlı olarak gelişen fonksiyonel matriks ve iskeletsel büyüme bozukluklarının değiştirilme veya ortadan kaldırılması potansiyelinin kaybedilmesi, dentoalveoler gelişimin yönlendirilememesidir(Patti & d'Arc, 2019).

Başlangıç aşamasındaki pek çok malokluzyon türünün düzeltimine fırsat verdiği veya daha kompleks hale gelmelerinin önlenemediği düşünüldüğünde erken dönemde başlanan ortodontik tedavi çok mantıklı gözükmektedir. İnterseptif (durdurucu) ortodontide çocuk hastalardaki sınırlı işbirliği potansiyelini zorlamayan kolay tedaviler uygulanmaktadır(Patti & d'Arc, 2019). Erken ortodontik tedavinin faydaları arasında şiddetli protrüzyonun en aza indirilmesi, diş ve iskelet bozukluklarının düzeltilmesi, overjetin azaltılması, daimi dişlerin sürmesi için alan yaratılması, kas morfolojisinin değiştirilmesi, tedavinin ikinci fazının azaltılması yer alır(Prabhakar & ark., 2014).

Genel Bilgiler

Normal büyüme

Büyüme lokal ve genel faktörler tarafından kontrol edilir. Genel faktörler içinde genetik, hormonal ve nöral etkiler ile bireyin genel sağlığı, beslenmesi ve sosyoekonomik düzeyi sayılabilir. Lokal faktörler ise kıkırdak, kemik, kas yapıları ve aponörotik yapılar ile fonksiyonel kuşvetlerdir(Patti & d'Arc, 2019).

Kafatası

Kafa kaidesinin eğimi üst ve alt çenenin konumunu etkileyebilir . Björk bu etkiyi yüzün “anterior rotasyon”u veya “posterior rotasyon”u olarak tanımlamıştır(Björk, 1963). Hiçbir tedavi yöntemi kafa kaidesinin büyümesini etkileyemez çünkü bu büyüme esas olarak herediter faktörlere bağlıdır(Patti & d'Arc, 2019)

Yüzün orta üçlüsü

Yüz kemikleri iki şekilde gelişim gösterirler: Sutural büyüme ve remodeling. Yüzün çeşitli kemik ünitelerinin birbirleriyle ve kafa kaidesiyle bağlantılarını sağlayan sutural sistem oldukça karmaşık bir yapıdır. Bu suturlar, başlıca membranöz kökenli kemikleri birbirlerine bağlayan sindezmozislerdir. İçsel bir büyüme potansiyelleri yoktur ancak kafatasının dış kemiklerinde olduğu gibi “adaptif bağ dokusu proliferasyonu ve marjinal kalsifikasyon yoluyla genişleyen

veya daralan otomatik eklemler”(Delaire, 1978) gibi davranırlar. Bunlar Moss 'un(Harris, 2007) belirttiği gibi kemik segmentlerin gelişimi ve hareketinden başlıca sorumlu olan “fonksiyonel üniteler”dir.

Alt çene

Alt çene, gelişimi için bir rehber görevi gördükten sonra ortadan kaybolan Meckel kıkırdağı etrafında oluşan başlıca membranöz bir kemiktir. Alt çene büyümesi kısmen kondiler kıkırdağın aktivitesine cevap olarak kısmen de yeniden şekillenme yoluyla meydana gelir(Patti & d'Arc, 2019).

Alveolar yapılar

Alveoler yapıların büyümesi, yüz yüksekliğinin artışına belirgin katkıda bulunur. Arkların transvers boyutları bir kere oluştuktan sonra aşağı yukarı sabit kalır. Kaninler arasındaki mesafe 8-10 yaşları arasında sabit hale gelir. Dentoalveoler arklar kaslardan gelen uyarılara; çevre yapılar olan yanaklar, dil ve dudaklar ile oluşturulan merkeze doğru veya merkezden uzaklaşan fonksiyonel kuvvetlere; sürmekte olan dişlerin ekstrüviz kuvvetlerine; ve Gugino 'nun nötral alan, (Gugino, 2000) adını verdiği yapıyı yaratarak kendilerini şekillendiren çiğneme kaslarının yarattığı intrüviz kuvvetlere cevap olarak değişiklikler gösterirler(Patti & d'Arc, 2019).

Okluzyonun Kurulması

Süt dişlenme

Süt dişlenme döneminde sürme zamanlaması çok değişkendir. Bu nedenle aşağıda verilen değerler sadece yaklaşık değerlerdir.

6 Ay: süt alt ön kesici

6-12 Ay: diğer alt kesici dişler

12-18 Ay: süt 1. molar dişler

18-24 Ay: süt kaninler

24-36 Ay: süt 2. molar dişler

Daimi birinci molar dişler, üst ve alt süt ikinci molarların terminal düzlem olarak adlandırılmış olan distal yüzeyleri boyunca sürerler. Terminal düzlem daimi birinci molar dişlerin oklüzyonda yer alacağı pozisyonu önceden belirler. Ancak üst ve alt çenelerin büyüme oranları, leeway aralığı ve dişlerin boyut ve şekli gibi diğer faktörler ile çürük ve süt dişlerinin erken kaybı gibi çevresel faktörler de bunda rol oynayabilir. Ayrıca zararlı alışkanlıklar ve fonksiyonel matriksin de belirgin bir etkisi olabilir(Patti & d'Arc, 2019).

Gelişmekte olan bazal kemik üzerinde yer aldığı ve geçici olduğu için için süt dişlerinin oklüzyonu üç grupta sınıflandırılabilir: Normal süt dişlenme, riskli süt dişlenme ve patolojik süt dişlenme(Tollaro, 1990).

Normal süt dişlenme

Ön bölgede diastemalar vardır. Maymun aralıkları vardır. Overbite mevcut değildir veya çok az overbite vardır. Keserler arası açı 150 derecedir. Sınıf 1 molar ilişkisinde mezial step veya flush terminal düzlem mevcuttur. Alt kanin ve süt birinci molar üst kanin ile kapanışlıdır. Okluzal düzlemde eğim izlenmez. Dental arklar transvers yönde uyumludur ve ovoid şekillidir. Alt ve üst frenulumlar aynı hizadadır(Patti & d'Arc, 2019).

Riskli ve patolojik süt dişlenme

Aşağıdaki durumlardan herhangi birisi mevcutsa, süt dişlenme döneminden sonra maloklüzyon oluşma riski olduğu düşünülebilir:

Diastemaların olmaması

Çapraşıklık

Sınıf III maloklüzyon riski yaratan mezial step, baş başa keser ilişkisi ve alt kaninlerin distalinde geniş diastemalar

Sınıf II maloklüzyon riski yaratan distal step veya flush terminal düzlem ve geniş maksiller kaninler

Sınıf II Bölüm 2 veya Sınıf III maloklüzyon riski yaratan mezial step varlığı ile maksiller ve mandibular keserlerin supraoklüzyonda ve/veya linguale eğimli olması

Süt dişlerindeki tedavi edilmemiş interproksimal çürüklere bağlı olarak veya bu süt dişlerinin çekiminden sonra daimi diş germinin sürmesi için yer olmaması

Aşağıdaki sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan fonksiyonel bozukluklar:

Hastanın tek taraflı çiğneme yapması

Parmak veya emzik emme, atipik yutkunma ve ağız solunumu gibi alışkanlıklar

Travma sonrasında yaşanan, diş kaybına bağlı yer kaybı, daimi diş germine gelen travma, süt dişinin kök rezorpsiyonunda değişiklikler yaratan pulpa nekrozu, disk lüksasyonu gibi temporomandibuler eklem sorunları nedeniyle ortaya çıkan orta hat sapmaları(Patti & d'Arc, 2019).

Karma dişlenme

Daimi premolarların meziodistal boyutları yerlerine geldikleri süt molarların meziodistal boyutlarından küçük olsa da daimi kaninler ve keserler her zaman öncülleri olan süt dişlerinden büyüktürler. Bu nedenle daimi dişlerin doğru şekilde sürmeleri için süt dişlerinin arasında diastemalar olması çok önemlidir. Daimi birinci molar dişler çocuk 6 yaşlarındayken süt ikinci molarların distal yüzeyleri boyunca terminal düzlemi takip ederek diş arklarında sürerler. Süt dişlenmenin bu son döneminde gelecekteki daimi dişlenmenin tam yerleşimini ve Angle sınıflamasını tahmin etmek zordur. Sadece dişlerin durumuna değil, çocuğun iskeletsel büyüme özelliklerine de bağlı olarak bir seri farklı olasılık ortaya çıkabilir(Patti & d'Arc, 2019).

Koruyucu ve interseptif (durdurucu) bakış açısından değerlendirildiğinde, çocuğun dişleri süt ikinci molarlar kaybedilmeden önce Sınıf I ilişkideyse ve mezial sürüklenme ve diastemalardan elde edilecek yer kullanılabilecekse, sürecekte olan daimi dişlerin düzgün yerleşeceği varsayılabilir. Keserlerin sürme aşamasında daimi keser dişlerin daha büyük olmasına bağlı olarak çapraşıklık ortaya çıkabilir. Bu çapraşıklığın olup olmaması diastemaların ve diş boyutlarının birbirlerine göre oranına, normal büyümeyle meydana gelen interkanin mesafe artışına ve keser dişlerin eğimlerine bağlıdır. Bu aşamada ortodontistler emme alışkanlıkları ve süt dişlerinin erken kaybı gibi zararlı faktörlerin etkilerini fark edebilirlerse erken interseptif tedavi önermeye karar verebilirler(Patti & d'Arc, 2019).

Süt dişlenme döneminde yarım daire şekline sahip olan diş arkları, karma dişlenmeye geçme döneminde eliptik veya U-şekilli olacaklardır. Daimi dişlenmeye geçilirken ise Spee ve Wilson eğrileri ortaya çıkacaktır(Patti & d'Arc, 2019).

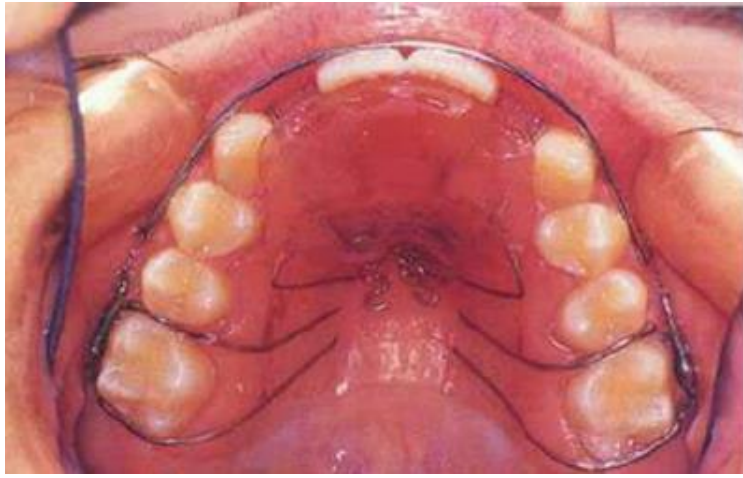
Apareyler

Hareketli apareyler

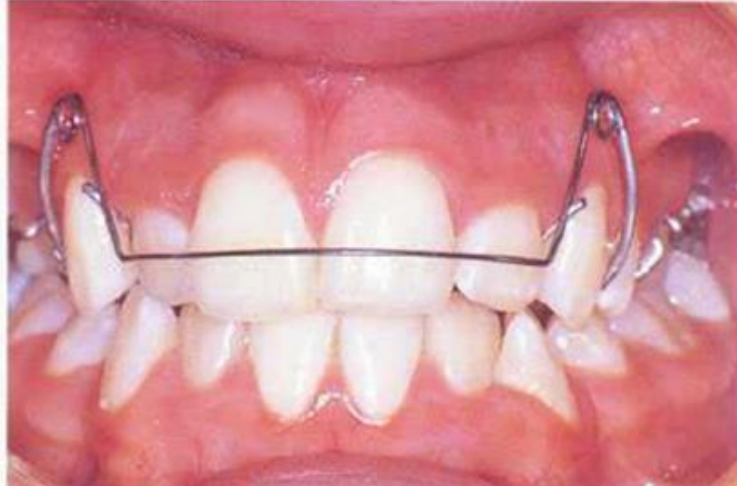
Öncelikle tel ve akrilik bileşenlerden oluşur. Aktif veya pasif olabilir ve neredeyse sadece üst arka kullanılır. Genelde tipping gibi basit diş hareketleri yaptırabilirler. Gövdesel hareket veya çoklu diş hareketlerinde başarılı değildir. Ancak, doğru seçilmiş vakalarda kullanıldıkları takdirde yine de çok faydalı olabilirler ve tedavi sonuçları tatmin edici olabilir(Millett & Day, 2016).

Aktif komponentler

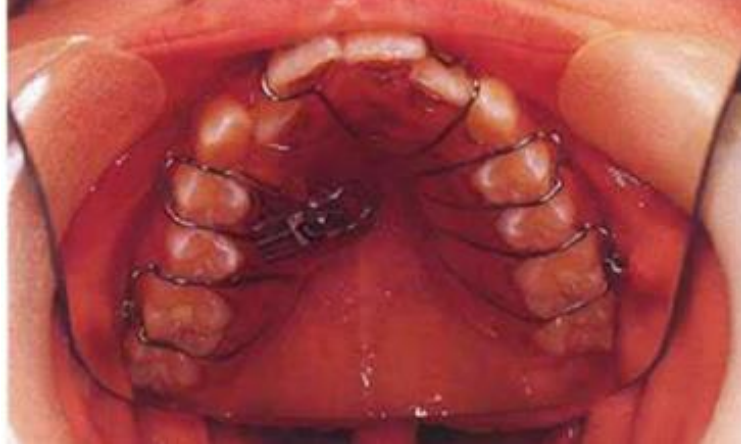
Hareketli apareylerin aktif komponentleri şunlardır: Springler(Şekil 1), labial ark(Şekil 2), vidalar(Şekil 3), elastikler(Millett & Day, 2016).



Şekil 1. Palatal finger spring



Şekil 2. Labial ark



Şekil 3. Vidalar

Retansiyon komponentleri

En çok kullanılan retansiyon komponentleri: Adams kroşe, southend kroşe ve labial arktır(Millett & Day, 2016).

Adams kroşe

Arkta posterior olarak kullanılır . 0.7mm tel azı dişleri için kullanılır , premolar ve süt azı dişleri için 0.6mm tel tavsiye edilir. Kolayca lastikler veya tüpler için kancaları içerecek şekilde modifiye edilip ekstraoral ankraj için lehimlenebilir(Millett & Day, 2016).

Southend kroşe

Anteriorda U şeklinde kullanılır ve undercutın altına yerleştirilir(Millett & Day, 2016).

Labial ark

0,7 mm tel kullanılır . Bu, mezial veya distal hareket sırasında dişlerin bukkale hareketini önlemede faydalıdır; ayrıca retainer olarak da takılabilir(Millett & Day, 2016).

Akrilik komponent

Diğer bileşenleri birbirine bağlar, palatal springleri korur; palatinal kısımla ve hareket etmemesi amaçlanan dişlerle temas ederek sabitlemeye yardımcı olur; ve aktif bileşen kuvvetlerini ankraja aktarır. Ayrıca aktif olabilir(Millett & Day, 2016).

Anterior ısıрма düzlemi(FABP)

Overbite 'ı azaltmak için kullanılır veya oklüzal interferensi ortadan kaldırmak için diş hareketine izin verir. FABP iki veya üç alt kesici dişe temas etmelidir(Millett & Day, 2016).

Posterior ısıрма düzlemi

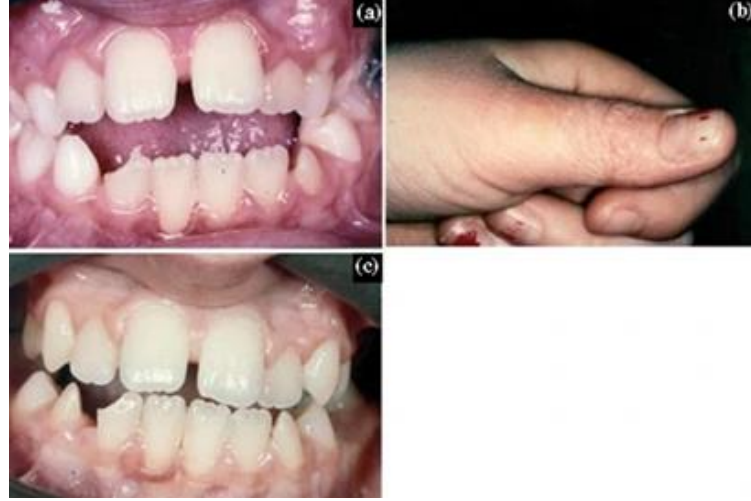
Oklüzal interferansları gidermek ve diş hareketini kolaylaştırmak ve overbite düzeltiliminin gerekmediği durumlarda kullanılır. Tek taraflı bukkal çapraz kapanışın veya anterior çapraz kapanışın düzeltiliminde sıklıkla kullanılır(Millett & Day, 2016).

Klinik Kullanım Alanları

Genel olarak, hareketli apareyler şu amaçlar için önerilir: alışkanlık kırıcı olarak, tippinge uğramış dişler için, blok hareketleri, overbite azaltmak için, yer tutucu olarak, retansiyon amaçlı(Roberts-Harry & Sandy, 2004).

Alışkanlık Kırıcı

Vakada(Şekil 4a) basit bir çıkarılabilir üst aparey takıldı ve alışkanlığını bırakması için hasta nazikçe teşvik edildi(Şekil 4b). Açık kapanış 6 ayda kendiliğinden kapandı(Şekil 4c)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).



Şekil 4a, 4b, 4c. Alışkanlık kırıcı aparey kullanımı

Cross Bite Düzeltimi

Vakada(Şekil 5a) birinci daimi azı dişlerinde ve sol üst orta kesici dişte 0,7 mm telden yapılan adams kroşe ile bir üst hareketli aparey kullanıldı. Dişin hareketi için için 0,5 mm telden yapılmış bir 'T' spring kullanıldı.(Şekil 5b) Ön kroşe , spring etkinleştirildiğinde apareyin ön kısmının yerinden çıkmasını önlemek için kullanıldı. T spring her 4 haftada bir 1-2 mm etkinleştirildi.(Şekil 5c) Aktif tedavi 12 hafta sürdü(Şekil 5d)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).

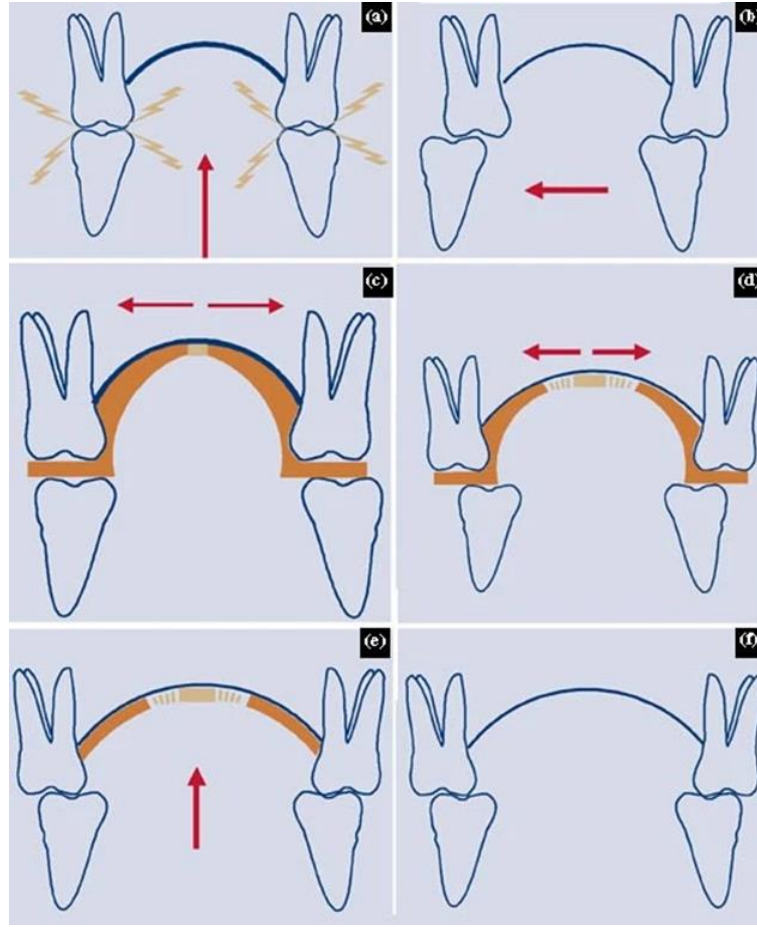


Şekil 5. Cross Bite Düzeltimi

Blok Hareketi

Ağrılı kaspal temastan kaçınmak için hasta mandibulayı bir tarafa hareket ettirerek mandibular deviasyon ve çapraz kapanış oluşturabilir(Şekil 6a,b). Çapraz kapanışı düzeltmek için orta hat genişletme vidalı bir üst hareketli aparey kullanılabilir(Şekil 6c,d). Vida hasta tarafından haftada iki kez çeyrek tur açılır. Tedavi süresi, gereken genişleme miktarına göre

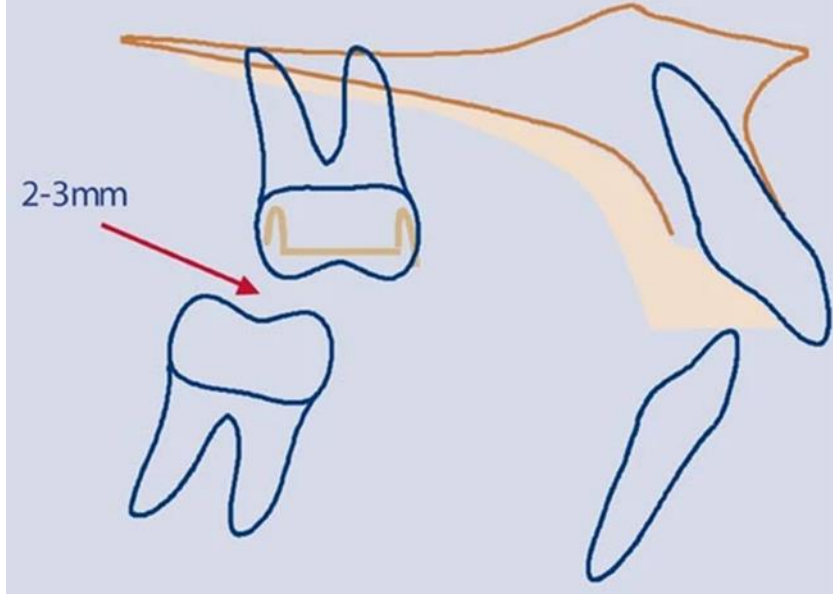
değişir ancak genellikle yaklaşık on iki hafta sürer(Şekil 6e). Aktif tedavi tamamlandıktan sonra apanet retainer olarak takılabilir(Şekil 6f)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).



Şekil 6a,b,c,d,e,f. Blok hareketi

Over Bite Azaltma

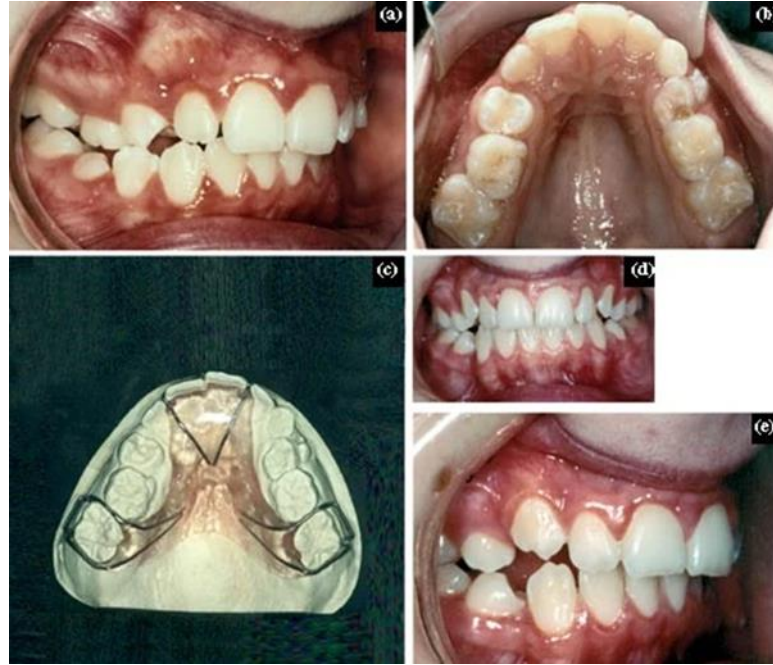
Hareketli apanetler, özellikle büyümekte olan bir hastada overbite'ı düzeltmede çok etkilidir. Azı dişlerini 2-3 mm serbest bırakırken aynı zamanda ön ısıırma düzlemi ile alt kesici diş temasını sağlayan bir üst hareketli apanet kullanılır(Şekil 7)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).



Şekil 7. Over bite düzeltimi

Yer Tutucu Olarak

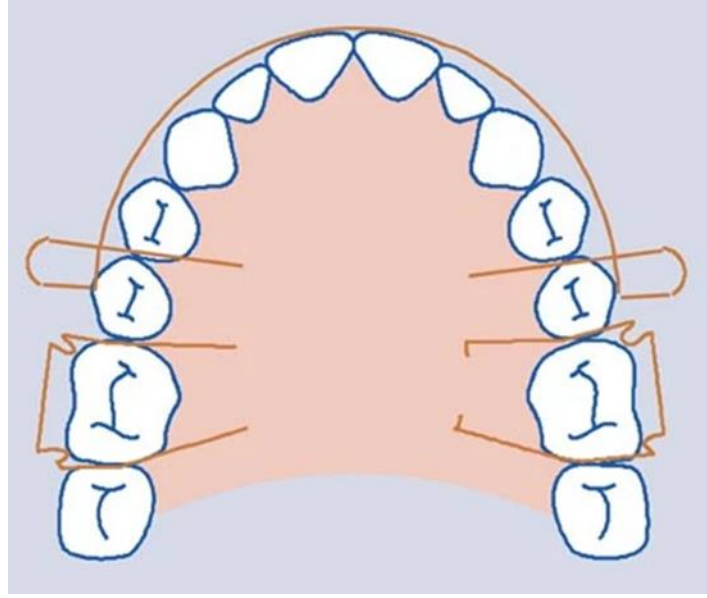
Vakada üst daimi kanin dişleri sürmemiş, bukkal yerleşimli ve yer darlığı mevcuttu(Şekil 8a,b). Bir üst hareketli yer tutucu planlandı(Şekil 8c). Birinci daimi azı dişlerine adams kroşe ve üst orta kesici dişlere bir southend kroşe yerleştirildi. Birinci küçük azı dişleri çekildi ve üst kanin dişler iyi bir konuma geldi(Şekil 8 d,e)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).



Şekil 8a,b,c,d,e. Yer tutucu olarak

Retansiyon

Çoğu ortodontist, genellikle sabit aparey tedavisinin sonunda, retansiyon görevi görmek için çeşitli hareketli apareyler kullanır ve bu aparey genellikle adams kroşe, labial ark ve akrilik komponentten oluşur(Şekil 9)(Roberts-Harry & Sandy, 2004).



Şekil 9. Retansiyon apareyi

Sabit Apareyler

Sabit apareylerin komponentleri şunlardır: Braketler, bantlar, ark teli, elastik veya elastomerik modüller, zincir, springler(Millett & Day, 2016).

Fonksiyonel Apareyler

Orofasial kasları , diş erüpsiyonunu ve dentofasial büyümeyi modifiye etmek için uygulanırlar. Genelde ilk uygulayıcısının adını almışlardır. Harvold, Bionator, Frankel gibi. Genelde tek parça halindedirler(Twin block hariç). Herbst sabit fonksiyonel apareydir. Twin block da sabit hale getirilebilir. Headgear eklenerek kullanılabilirler. Bunlar, dişlerin pozisyonunda etkileyici değişiklikler yapabilen güçlü apareylerdir. Bazen Sınıf II Bölüm II ve Sınıf III maloklüzyonların düzeltilmesi için kullanılabilirler de genellikle Sınıf II Bölüm I maloklüzyonlar için kullanılırlar. Ağızdan çıkarılabilir veya dişlere sabitlenirler ve çiğneme kaslarını ve yüzün yumuşak dokularını uyarak çalışırlar. Tüm çıkarılabilir apareyler gibi önemli diş hareketi yapabilmelerine rağmen, hassas diş konumlandırma yeteneğine sahip değildirler(Millett & Day, 2016).

Maloklüzyon Etiyolojisi Ve Tedavileri

Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Ve Maloklüzyon

En yaygın kronik çocukluk hastalıklarından biri olan diş çürükleri ve komplikasyonları, bir çocuk için diş tedavisinin en sık nedenidir(Richards, 2013; Xia & ark., 2013). Çocuklarda yüksek çürük insidansı, süt dişlerinin anatomik özellikleri ile birlikte kötü beslenme alışkanlıklarına ve ağız hijyenine bağlanabilir. The American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD), erken çocukluk çağı çürüklerini (ECC), 71 aylık veya daha küçük bir çocukta herhangi bir süt dişinde bir veya daha fazla çürük (kavitesiz veya kaviteli), eksik (çürük sonucu), veya dolgulu diş yüzeyinin varlığı olarak tanımlar. AAPD ayrıca 3 yaşından küçük çocuklarda herhangi bir düz yüzey çürüğü belirtisinin şiddetli erken çocukluk çağı çürüklerinin (S-ECC) göstergesi olduğunu belirtir(Zou, Meng, Law, Rao, & Zhou, 2018)

Tedavi edilmeyen yaygın çürükler ve diş ağrısı gibi komplikasyonları, doğrudan asimetrik çiğnemeye veya fonksiyonel oklüzal temas dağılımının değişmesine yol açar(Gilchrist & ark., 2015). Uzun süreli tek taraflı çiğneme, fasiyal büyüme ve gelişmede bozulmaya yol açarak maloklüzyona ve diş ve yüz şekil bozukluklarına neden olabilir(Poikela, Kantomaa, & Pirttiniemi, 1997; Zhang, Wang, & Li, 2003). Süt dişlerinin ve azı dişlerinin interproksimal çürümesi, meziyodistal genişlikte azalmaya neden olabilir. Komşu dişler, dental ark uzunluğunu azaltabilecek şekilde, etkilenen bölgeye doğru göç etme eğilimindedir(De Oliveira & ark., 2014; Howe, McNamara Jr, & O'connor, 1983; Sarita & ark., 2003).

Ark uzunluğu kaybı, diş yer değiştirmesi, oklüzal stabilite, dişlerde çapraşıklık, çiğneme yeteneği, ve farklı sorunlara yol açabilir(Zou & ark., 2018)(Şekil 10).



Şekil 10. Birinci ve ikinci mandibular süt azı dişlerinin şiddetli çürümesi, ağız içi ark uzunluğunun azalması

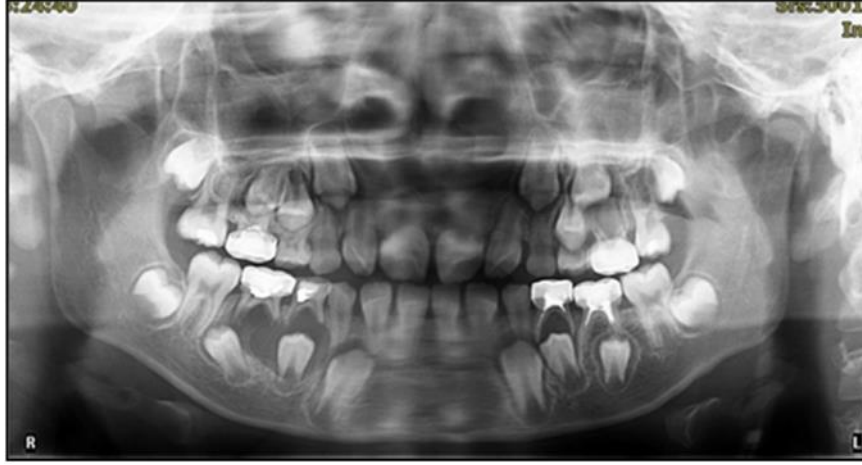
Ayrıca, süt dişlerindeki çürük kaviteşyonları yiyecek artıklarını tutabilir ve ağız mikro çevresini değiştirebilir. Araştırmacılar, erken çocukluk döneminde şiddetli çürük deneyiminin yetişkinlik döneminde daha şiddetli çürük deneyimiyle sonuçlanabileceğine, çürüksüz süt dişlerinin ise kalıcı dişlerde çürüksüz kalma olasılığının daha yüksek olduğuna dikkat çekmiştir(Jordan & ark., 2016; Li & Wang, 2002).

Süt Dişlerinde Pulpal ve Periapikal Lezyonlar ve Maloklüzyon

Süt dişlerindeki pulpal ve periapikal lezyonlar tipik olarak pulpanın oral mikroorganizma enfeksiyonlarından kaynaklanı ve mikroorganizmalar için en yaygın yol diş çürükleri olup normal fizyolojik replasmanı etkileyebilir(Rechenberg, Galicia, & Peters, 2016). Diş sürmesi ve süt dişlerinin birbirini takip etmesi oldukça karmaşık mekanizmalara sahip karmaşık bir süreçtir. Süt dişleri, daimi dişlerle etkileşime girer ve onlara bağlıdır ve bunun tersi de geçerlidir(Zou & ark., 2018).

Vital pulpalı öncüller , kalıcı dişlerin normal sürmesi ve süt dişi pulpasının iltihaplanması ve çevreye penetrasyonu birbirine bağlıdır, eğer herhangi bir müdahale başlatılmazsa kalıcı diş germi ve periradiküler yapıları etkileyebilir, bu da prematüre , gecikmeli veya ektopik diş sürmesine düzensiz sürmesi ve hatalı konumlanmaya ve maloklüzyona olabilir(Mariela Rodriguez Cordeiro & Jose de Carvalho Rocha, 2005)

Şiddetli periapikal lezyonların neden olduğu süt dişlerinin erken kaybı, bir yandan çiğneme fonksiyonunu etkiler, potansiyel olarak maksillofasiyal ve sistemik büyüme ve gelişmeyi değiştirir. Öte yandan, oklüzal duruşların ve dikey boyutların kaybına da yol açarak derin overbite ve overjet'in artmasına neden olabilir. Vakada sağ alt süt dişlerinin şiddetli periapikal enfeksiyonu, sağ alt 2. premoların yer değiştirmesine neden olarak ektopik erüpsiyona neden oldu(Zou & ark., 2018)(Şekil 11).



Şekil 11.

Süt dişlerinin travması ve malokluzyon

Diş travması, yürümeyi ve koşmayı öğrenirken artan fiziksel hareketlilik nedeniyle bu dönemde savunmasız olan küçük çocuklarda son derece yaygındır. Bu dönemde çocuklar düşmeye ve yanlışlıkla sert nesnelere çarpmaya karşı hassastırlar. Ön maksiller süt dişleri travmaya en duyarlı iken mandibular süt dişleri travmatik yaralanmaya daha az eğilimlidir(Makeeva, Sarapultseva, & Sarapultsev, 2014). Kuron kırığı, lüksasyon ve avülsiyon, kaydedilen yaygın süt dişi yaralanma tipleridir(Zou & ark., 2018).

Daimi dişlerin germeleri, öncüllerinin kök uçlarına yakın ve palatalinde gelişir. Şiddetli süt diş travması, sonraki kalıcı dişin gelişiminde zarar verebilir ve defektlere neden olabilir. Kök gelişiminin kısmen veya tamamen durması, kalıcı dişin ektopik sürmesi, mine hipoplazisi, beyaz, sarı-kahverengi renk değişikliği ve kron-kök dilasasyonları travmatik bir olayın potansiyel sekelleridir(Coutinho & ark., 2011).

Vaka maksiller sağ orta kesici dişinin çıkmaması şikayeti ile başvuran 8 yaşında bir erkek çocuğu göstermektedir. Hastada 3 yaşında travma öyküsü mevcuttu. Hasta ,travmadan hemen sonra diş hekimine götürülmemişti. Radyografik sonuç, kalıcı dişin kuron ve kökünün aynı ekseninde olmadığını gösterdi(Zou & ark., 2018) (Şekil 12).



Şekil 12.

Daimi dişte meydana gelebilecek olası sekellere karşı önlem almak için dikkatli klinik ve radyografik muayenenin yapılması, doğru ve kapsamlı tanının konulması, erken müdahalenin yapılması ve multidisipliner bir ekip tarafından uzun süreli takiplerin benimsenmesi büyük önem taşımaktadır. Süt dişlerinin travması ile pulpanın ve etkilenen çevre dokuların travmaya tepkisini değerlendirmek ve olası komplikasyonları tahmin etmek için hastanın belirti ve semptomları dikkatlice kaydedilmelidir. Sekelin şiddeti yaralanmanın tipine ve boyutuna, daimi dişin travma anındaki gelişim aşamasına ve yaralanma anındaki çocuğun yaşına bağlı olduğundan, nihai kararı kolaylaştırmak için kapsamlı değerlendirme gereklidir(Lenzi & ark., 2015). Pulpa veya periapikal dokulardaki patolojik değişikliklerden kaynaklanan büyük hasarı önlemek için travmatize süt dişlerinin düzenli olarak yeniden muayenesi gözden kaçırılmamalıdır(Zou & ark., 2018).

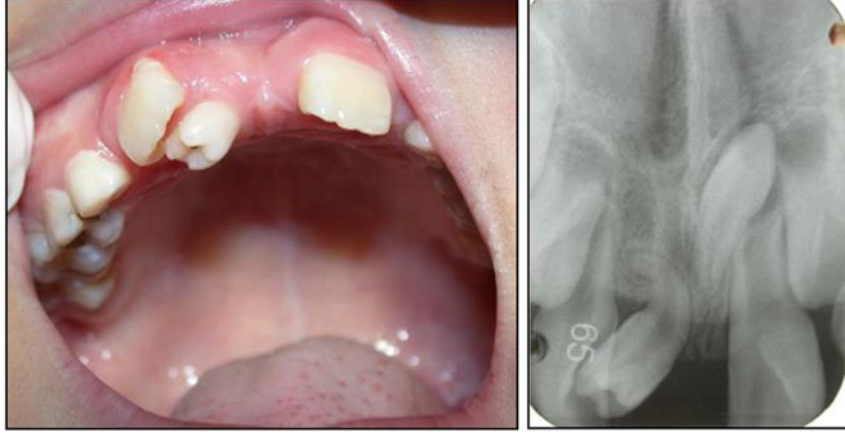
Diş Anomalileri Ve Maloklüzyon

Fazla Dişler

Hiperdonti, normal diş sayısına ek olarak sürmüş veya çıkmamış ek diş, diş veya diş benzeri yapılardır. Süpernümerer dişler tek veya çoklu, tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve bir veya iki çenede belirgin olabilir. Dental arkın herhangi bir bölgesinde gelişebilirler, ancak en yaygın olarak anterior maksiller bölgede bulunurlar. Normal olarak sürebilirler, gömülü kalabilirler, ters dönmüş görünebilirler veya anormal bir sürme yolu izleyebilirler(Kashyap & ark., 2015).

Fazla dişler sıklıkla karma veya kalıcı dişlenmede ortaya çıkar, ancak süt dişlenmede nadir görülen fenomenlerdir. Hiperdonti, mandibuladan ziyade maksillada yer alır. Mesiodens, maksiller santral dişler arasında gelişen fazladan diş ile en yaygın hiperdonti türüdür. Erüpsiyon başarısızlığı, çapraşıklık veya anormal diastema, komşu dişlerin yer değiştirmesi ve/veya rotasyonu ve benzeri bazı problemler hiperdondiden kaynaklanabilir(Dave & ark., 2013). En kısa sürede bu süpernümerer dişlerin çekimini planlamalıdır.

Vakada maksiller anteriordaki süpernümerer dişler, sağ üst kesici dişte büyük bir diastema ve rotasyonla sonuçlandı(Zou & ark., 2018)(Şekil 13).



Şekil 13.

Ankiloze Dişler

Sementin alveolar kemiğe füzyonunu içeren dental ankiloz, genellikle hafif ila orta dereceli ilerleyici infraoklüzyon ve oklüzal düzlemin eğimi ile kendini gösterir. Nedeni iyi tanımlanmamıştır, ancak dental travma, metabolik bozukluk, genetik eğilim veya dikey kemik büyümesinde lokal eksiklik ile ilişkili olabilir(Loriato & ark., 2009).

Süt kökleri ankiloze olduğu zaman ilgili daimi dişin sürmesi durabilir ve bunun etkisiyle ya daimi dişin kendisi de ankiloze olur ya da konumu bozularak ektopik sürebilir. En sık etkilenen süt dişleri üst ikinci molarlar ve bunun ardından süt alt ikinci molarlar, süt üst birinci molarlar ve süt alt birinci molarlardır(Zou & ark., 2018).

Ankiloze süt azı dişi ciddi şekilde infraoklüzyona uğrarsa, komşu dişlerin eğimine, karşı dişin sürmesine, ark uzunluğunun kaybolmasına, sonraki daimi dişin gömülü kalmasına veya sürme gecikmesine ve oklüzyon bozukluğuna neden olabilir. İnfraoklüzyonda süt azı dişlerinin şeklini ve işlevini eski haline getirmek için restoratif ve protetik tedaviler tavsiye edilir. Önceden şekillendirilmiş paslanmaz çelik kronlar da uygulanabilir(Lygidakis, Chatzidimitriou, & Lygidakis, 2015).

Ankiloze süt azı dişinde ardışık premolar olmadığında, ankiloze dişin çekilmesi veya korunması kararı kapsamlı bir değerlendirme gerektirir. Süt dişleri, kalıcı dişlere göre ankiloza daha yatkın olmasına rağmen, ankilozlu daimi azıların diş üzerindeki etkisi, ankilozlu süt azı dişlerinden çok daha zararlıdır(Zou & ark., 2018).

Ektopik Sürme

Ektopik sürme, anormal bir pozisyonda veya eksende süren bir diş olarak tanımlanır. Pediatrik popülasyonda en sık etkilenen dişler maksiller birinci daimi azı dişleri ve maksiller kaninlerdir. Daimi maksiller birinci moların (EEM) ektopik erüpsiyonunun meydana gelmesi, temel olarak gerekli boşluk ile mevcut boşluk arasındaki uyumsuzluğa bağlanabilir. EEM'yi açıklayan faktörler arasında kalıcı maksiller dişlenmede makrodonti, maksiller hipoplazi ve maksiller daimi birinci moların anormal sürme açısı yer alır. EEM prevalansı %0.75 ila %6 arasında değişir. Ektopik erüpsiyon erkekleri kadınlardan daha sık etkiler(Mucedero & ark., 2015).

EEM, maksiller süt ikinci moların erken kaybına ve ark uzunluğunun azalmasına neden olma eğilimindedir. Bu nedenle, stabil oklüzyonun gelişmesi için ektopik olarak süren kalıcı

azı dişlerini düzeltmek çok önemlidir. Elastomerik ayırıcı, pirinç tel, prefabrike klips ayırıcı, özel yapım apareyler (Humphrey apareyi, Halterman apareyi) ve modifiye edilmiş Nance apareyi dahil olmak üzere EEM'yi tedavi etmek için farklı apareyler kullanılır. Süt azı dişinin çekilmesi de düşünülebilir(Zou & ark., 2018).

Eksik Dişler

Konjenital olarak eksik dişler, eksik diş sayısına göre üç kategoriye ayrılabilir: hipodonti, oligodonti ve anodonti. Dental arkta polidiastema hipodontinin olağan sonucudur. Oligodonti, anormal çiğneme ve dişlerin yanlış hizalanmasına ve hatta estetik olmayan bir görünüme neden olabilir. Diş eksikliği süt dişlenme döneminde çok seyrek olarak görülür. Oluştığında ise genelde en sık üst keser bölgesini ve ikinci en sık olarak da alt keser bölgesini etkiler. Eğer süt dişleri eksikse genelde onların altındaki daimi dişler de eksiktir. Süt veya daimi üst lateral keserlerin eksikliği varsa, Sınıf III maloklüzyon oluşma riski artar. Karma dişlenmenin stabil bir döneminde ya da daimi dişlenme döneminde yapılan tedavide kaybedilen yerlerin yeniden elde edilmesi ya da endike olan durumlarda boşlukların kapatılması hedeflenmelidir(Zou & ark., 2018).

Persiste Dişler

Retansiyonu uzayan süt dişleri, daimi diş çıktıktan sonra süt dişinin hala yerinde kaldığı durumu ifade eder. Atipik kök rezorpsiyonunun veya kök rezorpsiyonunun başarısızlığının neden olduğu süt dişinin uzun süreli retansiyonu, kalıcı dişin sürme yolunu yeniden yönlendirebilir. Bu sıklıkla mandibular ön bölgede meydana gelir, burada santral dişler lingualde sürer ve iki sıra diş ile sonuçlanır. Uzun retansiyonlu bir birincil maksiller santral diş, kalıcı kesici dişin ektopik olarak palatinalden sürmesine ve basit bir ön çapraz kapanışa neden olabilir(Zou & ark., 2018).

Vakada mandibular birincil kesici dişin retansiyonu, mandibular kalıcı kesici dişin ektopik olarak lingualden sürmesine neden oldu(Zou & ark., 2018)(Şekil 14).



Şekil 14.

Oral Alışkanlıklar Ve Maloklüzyon

Bebekler ve küçük çocuklar, olası bazı refleksler, beslenme eksikliği ve korku nedeniyle sıklıkla bilinçsiz ağız alışkanlıklarına sahip olabilirler. Ağız alışkanlıklarının kranial maksillofasiyal büyüme ve gelişme üzerindeki etkisi, alışkanlıkların doğasına, başlangıcına ve süresine bağlıdır(Zou & ark., 2018).

Parmak emme

Çocuklukta oluşan bir alışkanlık olan parmak emme, çocuk olgunlaştıkça yerini başka faaliyetlere bırakabilir. Başparmak ve parmak emmeyi içerir ve dento-iskelet gelişimini değiştirebilir ve uzun süre devam ederse maloklüzyona yol açabilir. Bu ağız alışkanlığına sahip kişilerde genellikle ısırık izleri ve parmaklarda veya başparmaklarda deformasyon görülür(Zou & ark., 2018).

Parmak emme, dili aşağı konuma getirir. Dilin damakta dışa doğru itme hareketi ile yanak kaslarının içe doğru hareketi arasındaki dengedeki değişiklik, üst arkı etkileyebilir, bu da sıklıkla üst kesici dişlerin ve premaksillanın protrüzyonu, atipik yutma, ön açık kapanış ve arka çapraz kapanış ile sonuçlanır. Başparmağın üst ve alt ark arasına yerleştirilmesi oklüzal teması azalttığı için arka dişler ekstrüze olabilir. Mandibulanın aşağı ve geriye rotasyonu meydana gelebilir. Parmak emmenin neden olduğu maloklüzyon, baş parmak emmenin neden olduğu maloklüzyondan farklıdır. Parmak emen çocukta bu davranış mandibulayı ileri pozisyona yönlendireceğinden tetatet kapanış veya ön çapraz kapanış görülebilir. Palatinal parmaklıklar (alışkanlık kırıcı aparey), davranış değişikliği için tavsiyeler ve teşvikler vermek (psikolojik tavsiye/televizyon olarak bilinir) ve çocukların başparmaklarına/parmaklarına acı, nahoş tat veren maddeler veya bu tedavilerin kombinasyonlarını uygulamak, çocukların bu kötü alışkanlığı kırmalarına yardımcı olmaya çalışılabilir(Borrie & ark., 2015).

Atipik Yutkunma & Dil İtimi ve Maloklüzyon

Doğumdan 4 yaşına kadar çocuklar diş arkları ayrı ve dil, arkların arasında olacak şekilde yutkunurlar. Dudaklar ve dil arasındaki duyusal etkileşim bu işlevi düzenler. Buna İnfantil yutkunma denir. Eğer 4 yaşından sonra infantil yutkunma devam ederse, çocuğun atipik yutkunma yaptığı kabul edilir. Atipik yutkunmaya bazen basit bir dil itme bazen de dilin yana giderek labiyal ve buksinatör kasların kontraksiyonu sırasında üst ve alt molar dişler arasında uygun temasa izin vermediği daha kompleks kas hareketleri eşlik edebilir(Zou & ark., 2018).

Dil itme, yutma sırasında dilin azı dişlerinin önündeki herhangi bir dişle temas ettiği bir durumdur. Bu alışkanlık ile maloklüzyon arasındaki ilişki muhtemelen karşılıklıdır, yani dil alışkanlığı maloklüzyona neden olabilir ve maloklüzyon da alışkanlığın oluşmasına katkıda bulunabilir (Hanson, 1976).

Dil itimi, motor aktivitede bir değişikliğe yol açarak maloklüzyon derecesini şiddetlendiren oral duyusal algı üzerinde bir etkiye sahip olabilir. Ağız ortamının cerrahi veya ortodontik modifikasyonu, mekanik kısıtlamalar, konuşma terapisi ve oral miyofonksiyonel terapi, çocukları bu alışkanlıktan bireyselleştirilmiş bir şekilde vazgeçmeye motive etmek için kullanılabilir(Premkumar & ark., 2011).

Dudak alışkanlığı ve maloklüzyon

Dudak alışkanlığı, alt dudağın ısırılmasının en yaygın olduğu dudakların veya yanakların emilmesini veya ısırılmasını içerir. Alt dudak emme ile başvuran hastalarda, alt dudağın orbikülaris kası ve mentalis kasında güçlü kasılmalar indüklenir, bu da maksiller dişlerin

proklinasyonuna ve mandibular dişlerin retroklinasyonuna, overjetle artışa, mandibular kesici diş düzensizliğine ve labiomenta sulcusun derinleşmesine neden olur. Aksine, üst dudak emme, maksiller gelişimin kısıtlanmasına ve ön çapraz kapanışa neden olabilir. Yanak emme ve ısırma olan hastalarda üst ve alt arkta daralma, arka açık kapanış görülmesi normaldir. Bu kötü alışkanlığı kırmak için dudak koruyucu aparey kullanılabilir (Germeç & Taner, 2005).

Alışılmış ağız solunumu ve maloklüzyon

Alışılmış ağız solunumu genellikle adenoid ve palatin tonsiller hipertrofisi, rinit ve nazosinüzit ve nazal konka hipertrofisi gibi çeşitli hastalıkların neden olduğu nazal hava yolunun tıkanmasıyla oluşur. Burundan ağza solunum şeklinin değişmesi dilin ve mandibulanın pozisyonunu etkiler ve oral ve perioral kasların dengesinde bozulmaya neden olur (Muñoz & Orta, 2014).

Ağız solunumu, baştan ayağa kadar birbirleriyle ilişkili olan kas zincirleri ile baş ve boyun kasları arasındaki karşılıklı etkileşimler nedeniyle servikosefalik postür ve kraniyofasiyal yapıların oluşumunda ciddi değişiklikleri tetikleyebilir. Ağız solunumu yapan genç bireyler öne doğru ve başlarını uzatmış şekilde dururlar; bu nedenle ön ve yan servikal kaslarda aktivite artar, birinci kosta ve klavikula yukarı kalkar (apnenin tipik görüntüsü) ve omuzlarda yuvarlatılmış bir duruş görülür. Bu duruş aynı zamanda hyoid üstü kasların üzerindeki gerilimi artırarak kısalmasına, hyoid altı kasların ise uzamasına yol açar (Patti & d'Arc, 2019).

Ağızdan solumalarda anatomik anormallikler görülebilir (örn. açık kapanış, mandibulanın saat yönünde rotasyonu, ön alt yüz yüksekliğinde artış, dar bir maksilla ve daha derin bir damak). Bademcik hipertrofisi olan çocuklar, nefes darlığını gidermek amacıyla mandibulalarını öne uzatabilirler. Dil, mandibulayı ileri bir pozisyona getirecektir, bu da mandibular prognatizme ve ön çapraz kapanışa yol açabilir. Uzun süreli ağız solunumu da dişeti kurummasına neden olabilir ve sıklıkla hiperplastik diş eti iltihabıyla birlikte diş plağının birikmesine neden olabilir. Kuroishi RC tarafından, burundan nefes alan katılımcılara kıyasla ağızdan nefes alan çocuklarda düşük akademik başarı ve daha zayıf fonolojik çalışma belleği bile rapor edilmiştir (Kuroishi & ark., 2014).

Bu nedenle sağlık uzmanları, ağızdan nefes alan çocuklara özel dikkat göstermeli ve vestibüler screen kullanımını düşünmelidir (Patti & d'Arc, 2019).

Tek taraflı çiğneme alışkanlığı ve maloklüzyon

Tek taraflı çiğneme alışkanlığı, ciddi diş çürüklerinin neden olduğu ağrıya veya kullanılmayan taraftaki ciddi şekilde çürümüş kronlar nedeniyle çiğneme zorluğuna bağlanabilen, bireyin yalnızca bir tarafını çiğnediği bir olgudur. Bukkal çapraz kapanış da bu oral alışkanlığın bir nedenidir (Patti & d'Arc, 2019).

Balcıoğlu ve ark. tarafından karşı tarafla karşılaştırıldığında çiğneme tarafında lateral pterygoid kas boyutunda artış tanımlanmıştır, bu durum tek taraflı çiğneme alışkanlığı olan çocuklarda nispeten yüksek temporomandibular bozukluk oluşumu ile ilişkili olabilir (Balcıoğlu & ark., 2009).

Süt ve karma dişlenmedeki maloklüzyonu gidermek için, miyofonksiyonel eğitici ve sürme kılavuz apareyi dahil olmak üzere yeni cihazlar da piyasaya sürüldü. Bu apareyler basit ve ekonomik olduğu için oral disfonksiyonun giderilmesinde, kas dengesinin sağlanmasında, normal overjet ve overbite'in sağlanmasında, maksiller diş protrüzyonunun ve anterior çapraşıklığın düzeltilmesinde veya azaltılmasında kullanılması önerilmektedir. Ancak

dikkatlice seçilmeli ve operatör bunların kullanımı konusunda iyi eğitim almış olmalıdır(Usumez & ark., 2004).

Sonuç

Sağlıklı bir diş yapısı oluşturmayı ve ilk süt dişinin sürmesinden genç daimi dişlenmenin başlamasına kadar maloklüzyonu hafifletmeyi veya önlemeyi amaçlayan ağız sağlığı yönetimi, pediatrik popülasyonda büyük önem taşımaktadır.

Diş çürükleri, pulpa ve periapikal lezyonlar, diş travmaları, gelişim bozuklukları ve ağız alışkanlıkları çocuklarda sık görülen ve normal oklüzyon oluşumunu engelleyen hastalıklardır.

KAYNAKLAR

- Akbari, M., Lankarani, K. B., Honarvar, B., Tabrizi, R., Mirhadi, H., & Moosazadeh, M. (2016). Prevalence of malocclusion among Iranian children: A systematic review and meta-analysis. *Dental research journal*, 13(5), 387.
- Alvarado, K., López, L., Hanke, R., Picón, F., & Rivas-Tumanyan, S. (2017). Prevalence of malocclusion and distribution of occlusal characteristics in 13-to 18-year-old adolescents attending selected high schools in the municipality of San Juan, PR (2012–2013). *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 36(2), 61-66.
- Balcioglu, H. A., Uyanikgil, Y., Yuruker, S., Tuna, H. S., & Karacayli, U. (2009). Volumetric assessment of lateral pterygoid muscle in unilateral chewing: a stereologic study. *Journal of Craniofacial Surgery*, 20(5), 1364-1366.
- Björk, A. (1963). Variations in the growth pattern of the human mandible: longitudinal radiographic study by the implant method. *Journal of dental research*, 42(1), 400-411.
- Borrie, F. R., Bearn, D. R., Innes, N. P., & Iheozor-Ejiofor, Z. (2015). Interventions for the cessation of non-nutritive sucking habits in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- Coutinho, T., Lenzi, M., Simões, M., & Campos, V. (2011). Duplication of a permanent maxillary incisor root caused by trauma to the predecessor primary tooth: clinical case report. *International Endodontic Journal*, 44(7), 688-695.
- Dave, B., Patel, J., Swadas, M., & Mallikarjuna, R. (2013). Multilobed mesiodens: a supernumerary tooth with unusual morphology. *Case Reports*, 2013, bcr2012008088.
- De Oliveira, B. F., Seraidarian, P. I., de Oliveira, S. G., Landre Jr, J., Pithon, M. M., & Oliveira, D. D. (2014). Tooth displacement in shortened dental arches: A three-dimensional finite element study. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 111(6), 460-465.
- Delaire, J. (1978). The potential role of facial muscles in monitoring maxillary growth and morphogenesis. *Ann Arbor: Craniofacial Publications, CHGD*.
- Germeç, D., & Taner, T. U. (2005). Lower lip sucking habit treated with a lip bumper appliance. *The Angle Orthodontist*, 75(6), 1071-1076.
- Gilchrist, F., Marshman, Z., Deery, C., & Rodd, H. D. (2015). The impact of dental caries on children and young people: what they have to say? *International journal of paediatric dentistry*, 25(5), 327-338.
- Gugino, C. E. (2000). Introduction à la philosophie Bioprogressive Zerobase© présente et future. *Revue d'Orthopédie Dento-Faciale*, 34(1), 17-34.
- Hanson, M. L. (1976). Tongue thrust: a point of view. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 41(2), 172-184.
- Harris, E. F. (2007). Melvin L. Moss (1923-2006). *Dental Anthropology Journal*, 20(2-3), 45-55.
- Howe, R. P., McNamara Jr, J. A., & O'connor, K. A. (1983). An examination of dental crowding and its relationship to tooth size and arch dimension. *American journal of orthodontics*, 83(5), 363-373.
- Jordan, A. R., Becker, N., Jöhren, H.-P., & Zimmer, S. (2016). Early Childhood Caries and Caries Experience in Permanent Dentition: A 15-year Cohort Study. *Swiss dental journal*, 126(2), 114-119.

Kashyap, R. R., Kashyap, R. S., Kini, R., & Naik, V. (2015). Prevalence of hyperdontia in nonsyndromic South Indian population: An institutional analysis. *Indian Journal of Dentistry*, 6(3), 135.

Kuroishi, R. C. S., Garcia, R. B., Valera, F. C. P., Anselmo-Lima, W. T., & Fukuda, M. T. H. (2014). Deficits in working memory, reading comprehension and arithmetic skills in children with mouth breathing syndrome: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 133, 78-83.

Lenzi, M. M., Alexandria, A. K., Ferreira, D. M. T., & Maia, L. C. (2015). Does trauma in the primary dentition cause sequelae in permanent successors? A systematic review. *Dental traumatology*, 31(2), 79-88.

Li, Y., & Wang, W. (2002). Predicting caries in permanent teeth from caries in primary teeth: an eight-year cohort study. *Journal of dental research*, 81(8), 561-566.

Loriato, L. B., Machado, A. W., Souki, B. Q., & Pereira, T. J. (2009). Late diagnosis of dentoalveolar ankylosis: Impact on effectiveness and efficiency of orthodontic treatment. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 135(6), 799-808.

Lygidakis, N., Chatzidimitriou, K., & Lygidakis, N. (2015). A novel approach for building up infraoccluded ankylosed primary molars in cases of missing premolars: A case report. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 16, 425-429.

Makeeva, I., Sarapultseva, M., & Sarapultsev, A. (2014). Prevalence of primary tooth traumatic injuries among children in a large industrial centre of Russian Federation. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15, 341-345.

Mariela Rodriguez Cordeiro, M., & Jose de Carvalho Rocha, M. (2005). The effects of periradicular inflammation and infection on a primary tooth and permanent successor. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 29(3), 193-200.

Millett, D., & Day, P. (2016). *Clinical Problem Solving in Orthodontics and Paediatric Dentistry E-Book*: Elsevier Health Sciences.

Mtaya, M., Brudvik, P., & Åstrøm, A. N. (2009). Prevalence of malocclusion and its relationship with socio-demographic factors, dental caries, and oral hygiene in 12-to 14-year-old Tanzanian schoolchildren. *The European Journal of Orthodontics*, 31(5), 467-476.

Mucedero, M., Rozzi, M., Cardoni, G., Ricchiuti, M. R., & Cozza, P. (2015). Dentoskeletal features in individuals with ectopic eruption of the permanent maxillary first molar. *The Korean Journal of Orthodontics*, 45(4), 190-197.

Muñoz, I. C. L., & Orta, P. B. (2014). Comparison of cephalometric patterns in mouth breathing and nose breathing children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(7), 1167-1172.

Patti, A., & d'Arc, G. P. (2019). *Clinical success in early orthodontic treatment*: Quintessence International Editeur.

Perillo, L., Esposito, M., Caprioglio, A., Attanasio, S., Santini, A. C., & Carotenuto, M. (2014). Orthodontic treatment need for adolescents in the Campania region: the malocclusion impact on self-concept. *Patient preference and adherence*, 353-359.

Perillo, L., Esposito, M., Contiello, M., Lucchese, A., Santini, A. C., & Carotenuto, M. (2013). Occlusal traits in developmental dyslexia: a preliminary study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1231-1237.

Poikela, A., Kantomaa, T., & Pirttiniemi, P. (1997). Craniofacial growth after a period of unilateral masticatory function in young rabbits. *European Journal of Oral Sciences*, 105(4), 331-337.

Prabhakar, R. R., Saravanan, R., Karthikeyan, M., & Vishnuchandran, C. (2014). Prevalence of malocclusion and need for early orthodontic treatment in children. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(5), ZC60.

Rakosi, T., & Graber, T. M. (2010). *Orthodontic and dentofacial orthopedic treatment*: Thieme.

Rechenberg, D.-K., Galicia, J. C., & Peters, O. A. (2016). Biological markers for pulpal inflammation: a systematic review. *PLoS ONE*, 11(11), e0167289.

Richards, D. (2013). Oral diseases affect some 3.9 billion people. *Evidence-based dentistry*, 14(2), 35-35.

Roberts-Harry, D., & Sandy, J. (2004). Orthodontics. Part 5: Appliance choices. *British dental journal*, 196(1), 9-18.

Sarita, P. T., Kreulen, C. M., Witter, D. J., Van't Hof, M., & Creugers, N. H. (2003). A study on occlusal stability in shortened dental arches. *International Journal of Prosthodontics*, 16(4).

Tollaro, I. (1990). *La fase della dentatura decidua* (Vol. 5): Elsevier.

Usumez, S., Uysal, T., Sari, Z., Basciftci, F. A., Karaman, A. I., & Guray, E. (2004). The effects of early preorthodontic trainer treatment on Class II, division 1 patients. *The Angle Orthodontist*, 74(5), 605-609.

Xia, B., Qin, M., Han, Y., & Zhang, S. (2013). Children stomatology outpatient treatment requirements analysis and countermeasures. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences*, 45(1), 92-96.

Zhang, F., Wang, J., & Li, X. (2003). Effect of unilateral mastication on the remodeling of the glenoid fossae in Wistar rats. *Hua xi kou Qiang yi xue za zhi= Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi= West China Journal of Stomatology*, 21(2), 155-157.

Zou, J., Meng, M., Law, C. S., Rao, Y., & Zhou, X. (2018). Common dental diseases in children and malocclusion. *International journal of oral science*, 10(1), 7.

Omuz İnstabilitesi

Sait DALYAN

Giriş

Glenohumeral eklem glenoid fossa derinlik ve büyüklüğünün humerus ile orantılı olmaması ve hareket açıklığının vücuttaki tüm diğer eklemlerden fazla olması nedeni ile instabilitesi en çok görülen eklemdir.

Özellikle genç sporcularda yapılan tedavi ve takipler sonrasında instabilite kavramı günümüzde eski yıllara göre oldukça değişmiştir. Omuz instabilitesi; etiyolojik faktörlere (travmatik, nontravmatik), instabilitenin şiddetine (subluksasyon , dislokasyon), yönüne (tek yönlü, çok yönlü) ve klinik olarak sürecin ortaya çıkışına göre (akut, kronik) olarak sınıflanabilir (Miller, 2019).

İnstabilite tanımı hiperlaksite, subluksasyon ve dislokasyonu içeren bir spektrumdur. Bu durum dikkate alınarak patoanatom, etiyoloji ve instabilitenin yönünü içeren bir sınıflama yapılmıştır. İlk olarak Travmatik - Unidireksiyonel - Bankart - Cerrahi (TUBS) ve Atravmatik - Multidireksiyonel - Bilateral - Rehabilitasyon - İnferior Kapsüler Kaydırma - Rotator İnterval Kapatma (AMBRİI) olarak iki gruba ayrılmış, daha sonra atletler üzerinde yapılan çalışmalar ile Edinsel - İnstabilite - Aşırı yüklenme - Cerrahi (AIOS) grubu eklenmiştir (Ulunay, 2020).

TUBS grubunda problem major bir travma ile başlar ve subluksasyonlar, dislokasyonlar tek yönde ortaya çıkar. Hemen her zaman abduksiyon ve dış rotasyon zorlaması ile ortaya çıkar; inferior glenohumeral ligament yaralanması ile karakterizedir. Anteroinferior ligamentöz kompleksin glenoidden periost ile ayrılmasına klasik Bankart Lezyonu denmektedir ve travmatik omuz dislokasyonlarında sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Anteroinferior glenoid kenardan kemik parçanın ayrıldığı lezyon osseöz Bankart olarak tanımlanmaktadır. Bu yaralanma yineleyen dislokasyonlar ve tedavide başarısızlıklara yol açması bakımından önemlidir (Ulunay, 2020).

AMBRİI tanımı travmanın eşlik etmediği ve sıklıkla hipermobilité sendromları ile birlikte görülen çıkıkları kapsamaktadır. Genellikle bilateral olur. Konservatif tedavinin başarısız kaldığı hastalarda inferior kapsüler kaydırma ve rotator intervalin kapatılması önerilmektedir (Miller, 2019).

AIOS, AMBRİI' den farklı olarak dominant trafta ve tek taraflı olarak görülmektedir. Eşlik eden major travma yoktur. Abduksiyon - dış rotasyonda tekrarlayıcı travmaya bağlı anterior kapsül yaralanması sonucu ortaya çıkar (Ulunay, 2020).

Tedavi öncesinde instabilitenin arkasındaki neden açıkça ortaya konmalıdır; glenoidin osseöz bütünlüğünde yetersizlik mi mevcut, humerus başının santralizasyonunu sağlayan labroligamentöz komplekste mi yetersizlik var, başı glenoidde bastıran kas gücü mü yetersiz, eklem yüzeyi ve bütünlüğünde mi yetersizlik var. Problemin doğru olarak ortaya konması doğru tedavinin anahtarıdır. Tedavi öncesinde yeterli bir anamnez alınmalı, fizik muayene ve tetkiklerle doğru tanı konmalıdır.

Anamnez ve Fizik Muayene

Subluksasyon veya dislokasyonun ilk ne zaman olduğu, nasıl ve hangi pozisyonda provoke olduğu sorgulanmalıdır. Abduksiyon, ekstansiyon ve dış rotasyonla ortaya çıkan semptomlar anterior instabiliteyi düşündürürken; fleksiyon, iç rotasyon ve adduksiyon ile ortaya çıkanlar posterior instabiliteyi düşündürür. Çıkıkların kendiliğinden mi yoksa müdehale ile mi redükte olduğu ve sıklığı sorgulanmalıdır. Travma, epileptik nöbet, elektrik çarpması, spor yaparken olan yaralanmalarda sporun türü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede hastadan çıkığın hangi pozisyonda ortaya çıktığını göstermesi istenir. Oturur pozisyonda kol 90 derece abduksiyonda yapılan dış rotayonla çıkık mekanizması stimüle edilir (korkutma testi). Aynı hareket yatar pozisyonda tekrarlanır, semptomlar ortaya çıktığında kol posteriora bastırılarak yapılan relokasyon testleri anterior instabiliteyi destekler. Yatar pozisyonda ve kol 90 derece abduksiyonda skapula fiks edilerek humerus başının öne ve arkaya doğru hareketi çekmece testi ile değerlendirilir. İki taraf arasında fark olması tanıyı destekler. Çekmece testi sırasında humerus başı glenoidde doğru bastırıldığında, normalde glenoidin şekli ve labral yapı nedeniyle başın mediale translasyonu görülmez; bankart lezyonu ve glenoid konkasitesinin bozuk olduğu durumlarda mediale doğru yer değiştirir (Load and Shift Test). Humerus başını glenoidde tutan bir diğer önemli yapı kaslardır. Rotator cuff kasları mutlaka değerlendirilmelidir. Jeneralize laksite muayenesi diğer eklemleri de içerecek şekilde mutlaka yapılmalıdır.

Radyolojik Değerlendirme

Tanıda ilk adım röntgendir. Skapula aksına dik çekilen gerçek AP grafi, apikal oblik grafi, aksiller grafi ve skapula Y grafileri istenir (Şekil 1). Bunların yetersiz kaldığı hastalarda üç boyutlu rekonstrüksiyonu içeren bilgisayarlı tomografi ile kemik patolojiler daha ayrıntılı olarak değerlendirilir. MR daha çok yumuşak dokuların, özellikle de labral-kapsül yapıların değerlendirilmesinde faydalıdır (Eren & Demirhan, 2013).



Şekil 1. Travma sonucu acil servise başvuran hastanın AP omuz grafisinde anterior omuz çıkığı ve tüberkulum majus kırığı görülmekte

Patofizyoloji

Omuz instabilitesi anterior, posterior, inferior veya çok yönlü olabilir. Klinik pratikte genellikle anterior instabilite ile karşılaşılsa da bu hastalarda sıklıkla ikinci bir instabilite eşlik eder. ‘Çember konsepti’ olarak bilinen bu durum; çıkık yönünün karşısındaki kapsülde yırtık veya laksite olduğunu gösterir (Ovesen & Nielsen, 1986).

Inferior instabilite ise genellikle tek başına bulunmaz. Anterior veya posterior instabiliteye eşlik eder. Inferior instabilitenin varlığı çok yönlü instabilite lehinedir (Ulunay, 2020).

Travmatik omuz çıkıklarında travma şekli mutlaka sorgulanmalıdır. Travmatik anterior omuz çıkıkları kolun abduksiyon ve dış rotasyonda zorlanmasıyla oluşurken; posterior omuz çıkıkları kolun adduksiyon, fleksiyon ve iç rotasyonda zorlanmasıyla oluşur (Karahan, 2013).

Omuz çıkıklarına birçok patoloji eşlik edebilmektedir. Anterior omuz çıkıklarında bankart lezyonu %90 oranında eşlik etmektedir. Omuz çıkıklarında görülebilen diğer patolojiler; kemik bankart olarak bilinen glenoid kenar kırıkları, humerus başı impaksiyon kırıkları (Hill-Sachs lezyonu), HAGL (humeral avulsion of the glenohumeral ligament) lezyonu, ALPSA (anterior labroligamentous periosteal sleeve avulsion) lezyonu, SLAP (superior labrum anterior posterior) lezyonu, Perthes lezyonu ve GLAD (glenolabral articular disruption) lezyonudur. Bu lezyonların bilinmesi ve tanılarının konulması tedavi planlaması açısından son derece önemlidir (Aydın & Karaismailoğlu, 2018).

Klinik Değerlendirme

Omuz çıkıklarında şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı olur. Travmanın şekli, kolun travma anındaki pozisyonu, daha önceki omuz travması veya çıkık öyküsü, geçirilmiş omuz travması varsa tedavide ne yapıldığı, yaşı, eklem laksitesi ve aktivite seviyesi sorgulanmalıdır. Eşlik eden nörovasküler patoloji açısından değerlendirilmelidir. Travmatik anterior omuz çıkığında hasta kolunu hafif dış rotasyon ve abduksiyonda tutar. Travmatik posterior omuz çıkığında ise kol iç rotasyondadır, dış rotasyon kısıtlıdır ve korakoid belirginleşmiştir. Posterior çıkıklarda ağrı daha az olduğu için tanı atlanabilmektedir (Rouleau & Hebert-Davies & Robinson, 2014).

İnstabilite İçin Risk Faktörleri

Travmatik anterior omuz çıkığı sonrası instabilite %14-100 arasında bildirilirken, travmatik posterior omuz çıkığı sonrası instabilite oranı %18 olarak bildirilmektedir (Polyzois & ark, 2016). Yaş; 40 yaş altında tekrarlayan instabilite oranı, 40 yaş üstüne göre 13 kat daha yüksektir. İlk omuz çıkığı 20 yaş altında olan hastalarda %100'e varan instabilite oranı bildirilmektedir. Cinsiyet; erkeklerde kadınlara göre 2 kat risk vardır. Spor; sporcularda instabilite riski artmaktadır. Tüberkulum majus kırığı; kırık olmayan hastalara göre instabilite gelişme riski 7 kat daha azdır. Hiperlaksite; olmayan hastalara göre instabilite riski 3 kat artmaktadır. Bunlar dışında; rehabilitasyon programına uyumsuzluk, kemik defekt varlığı, rotator manşet yırtığının eşlik etmesi ve aksiller sinir hasarı da instabilite riskini artırmaktadır.

Konservatif Tedavi

Akut çıkıkla gelen hastalarda öncelikle acil serviste sedasyon altında kapalı redüksiyon denenmelidir. Sedasyon altında başarılı kapalı redüksiyon yapılamayan hastalara ameliyathanede genel anestezi altında kapalı redüksiyon denenir. Bunda da başarılı olunamazsa açık redüksiyona geçilir. Redükte etmede; traksiyon-karşı traksiyon, Koher, Stimson, Milch, Hipokrat yöntemlerinden biri seçilebilir. Redüksiyon sonrası direk grafiler ile redüksiyon ve olası kemik patolojiler değerlendirilir (Karahan, 2013).

Redüksiyon sonrası konservatif tedavi planlanan hastalara ilk 3-6 hafta kol askısı uygulanarak hasarlanan yumuşak dokuların iyileşmesi ve hematoma rezorpsiyonu için beklenir. Daha sonra uygun rehabilitasyon programı ile hasta takip edilir. Anterior omuz çıkıkları sonrasında imobilizasyonun iç ya da dış rotasyonda yapılmasının instabiliteye bir etkisi yoktur. Özellikle 40 yaş üstü, baş üstü hareketleri sınırlı olan hastalarda konservatif tedavi önerilmektedir. Genç erkekler ve sporcularda ilk çıkık sonrası cerrahi tedavi konservatif tedaviye göre instabilite gelişme bakımından daha iyi sonuçlara sahiptir (Ulunay, 2020).

Travmatik posterior çıkıklarda; yaşlı, fonksiyonel beklentisi düşük, ters Hill-Sachs lezyonu <%20 ve kapalı redüksiyon ile stabilite sağlanabilen hastalarda konservatif tedavi önerilmektedir (Rouleau & Hebert-Davies & Robinson, 2014).

Cerrahi Tedavi

Artroskopik onarım için en önemli endikasyon belirgin glenoid kemik kaybı olmayan Bankart lezyonlarıdır. 1923'te Bankart tekrarlayan anterior omuz instabilitesinin nedeni olarak kendi adı ile bilinen lezyonu tariflemiştir. O zamana kadar tekrarlayan anterior omuz instabilitesi atletler ve epileptik hastalarla ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Bankart omuz eklem kapsülünün doğal olarak gergin bir yapıda olmadığını ve tekrarlayan omuz instabilitesinin nedeni olarak kapsüloligamentöz bileşkenin glenoid antroinferiorundan ayrılmasını ileri sürmüştür. Balg ve ark. Ameliyat sonrası rekürrens riskini değerlendirmek üzere instabilite şiddeti indeks skorunu (İŞİŞ) önermişlerdir (Tablo 1).

Tablo 1. İnstabilite şiddeti indeks skoru

Kriter	Puan
<20 yaş	2
Rekabetçi sporlara katılım	2
Eksternal rotasyonda AP Grafide Hill-Sachs lezyonu	2
AP grafide glenoid kontür kaybı	2
Temas ya da baş üstü sporlara katılım	1
Omuz ekleminde anterior yada inferior laksite	1

Bu skora göre 7 ve üzeri puan alan hastalarda artroskopik bankart onarımı sonrası rekürrens riski %70 iken, 6 ve altındaki skora sahip hastalarda rekürrens riski %10'dur. Glenoid kemik kaybı durumunda humerus başının glenoid anterioruna angaje olması için katetmesi gereken mesafe kısalmakta ve daha kolay tekrarlayan çıkık oluşmaktadır. Glenoid anteroinferiorunda ve humerus başında kemik kaybı olan hastalarda sadece Bankart tamiri yapılması ameliyatın başarı şansını düşürmektedir (Aktekin & Güneş 2022).

Artroskopik Bankart Onarımı

Cerrahin tecrübesine göre şezlong veya lateral dekübit pozisyonunda yapılmaktadır. Hastaya pozisyon verildikten sonra; akromion, korakoid process, akromioklaviküler eklem, klavikula distali gibi anatomik landmarklar işaretlenir. Akromionun posterolateral köşesinin 2 cm inferior ve 1 cm medialinden görüntüleme amacıyla posterior portal açılır. Tanısal artroskopide; humerus başı, biceps tendonu, labrum, kapsül, rotator manşet ve varsa Hill-Sachs lezyonu değerlendirilir. Labrumun ön kısmındaki yırtıklar kolaylıkla görülebilirken, arka veya üst kısımları proba muayene ile anlaşılabilir. Kol abduksiyon ve dış rotasyona alınarak eklem dinamik olarak değerlendirilir. Tanısal artroskopiye takiben bir iğne yardımıyla antero-inferior ve antero-süperior portaller açılır. Cerrahin tecrübesine göre tek ya da çift anterior portal kullanılabilir. Yumuşak doku iyileşmesini artırmak için artroskopik shaver ve raspa ile glenoid anterioru revaskülarize edilir. Kapsülolabral kompleks anteriora doğru hareketlendirilir. İlk sütür çapasının yeri uygun bir kapsüler kaydırma yapabilmek için önemlidir. İlk çapa sağ omuzda yaklaşık saat 5 hizasına ve frontal plana 45 derecelik açı ile glenoid kırıkdağının hemen yanına yerleştirilmelidir. İnferior glenohumeral ligamenti de içerecek şekilde superior

kaydırma yapılması önemlidir. Süturun olabildiğince inferiordan yerleştirilmesi için; artroskop anterosüperior portale suture geçirici posterior portale yerleştirilir veya artroskop posterior portale yerleştirilir ve inferior kapsülü superior alabilmek için traksiyon süturu kullanılır. İlk suturedan sonra saat 3 ve 1 hizalarına stabilizeyi sağlamak için suture çapası yerleştirilebilir. Son olarak posterior kapsül gerekli durumda pilikasyon ile gerginleştirilir (Aktekin & Güneş 2022).

Tanısal artroskopi sırasında posterior labrum hasarı tespit edilirse ve bunun posterior omuz instabilitesine yol açtığı görülürse tamiri yapılmalıdır. Görüntüleme amacıyla artroskop anterior portale yerleştirilir, posterior portal ve 2 cm inferiorundan bir tane çalışma portalı açılarak posterior labrum tamiri yapılır (Ulunay, 2020).

Yüzde 25'i aşan humerus başı defektlerinde ve angaje Hill-Sachs lezyonu varlığında ramplisaj (remplissage) denen; labrum tamiri ile birlikte baş posterior defektinin infraspınatus ile doldurulma işlemi yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yöntemin omuz eklemler hareket açıklığını daraltmadığı belirtilmektedir (Dumont & ark., 2014).

Korakoid Transferi (Laterjet-Bristow Ameliyatları)

İlk olarak 1954 yılında Laterjet tarafından tanımlanmıştır. Glenoid anteriorunda %25'i aşan kemik defekti varlığında, yüksek performans sporcularda, revizyon bankart ameliyatlarında, geniş Hill-Sachs lezyonlarında, kompleks bağ yaralanmalarında ya da bunların kombinasyonlarında endikasyonu vardır. Düşük oranda rekürren instabilite, sportif faaliyetlere yüksek oranda dönüş sağlaması ve yüksek oranda hasta tatmini sağlaması ile ön plana çıkmaktadır.

Laterjet ameliyatında; korakoid, tip kısmına yapışan biceps brachii'nin kısa başı ve korakobrakial tendonları ile birlikte glenoid anterioruna iki adet vida ile tespit edilmektedir (Şekil 2, 3, 4 ve 5). Eklemlerde 2 mm den fazla basamaklanma oluşturmamak için korakoid glenoid lateraline 2 mm den fazla taşmamalıdır. Bu prosedür etkisini iki şekilde göstermektedir. Kemik blok glenoidin anteroposterior çapını arttırmakta ve conjoit tendon subscapularisi hareket sırasında gererek hamak gibi glenoid inferior kapsülünü desteklemektedir (Ulunay, 2020).



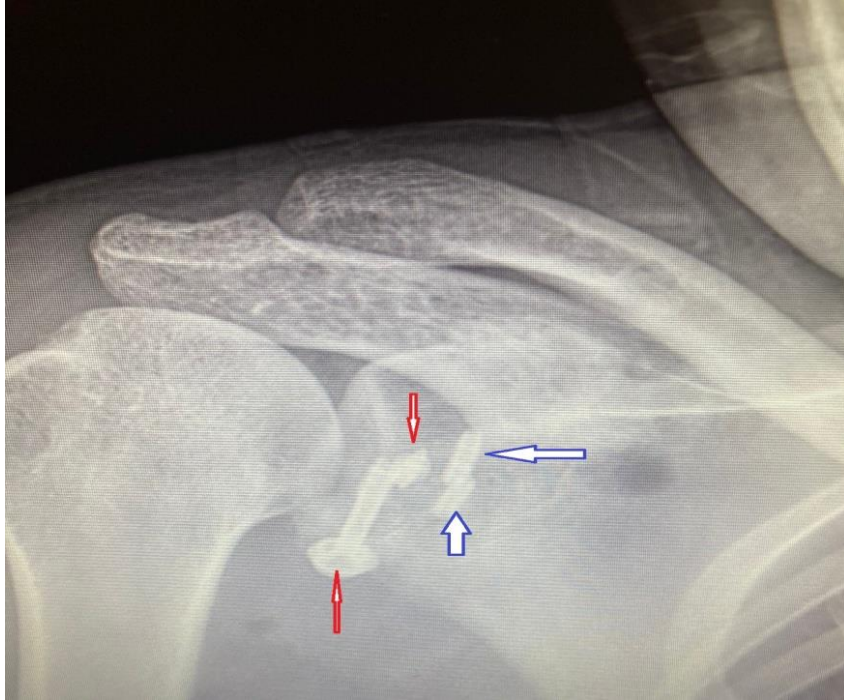
Şekil 2. Letarjet ameliyatı için cilt ve cilt altı diseksiyonu



Şekil 3. Letarjet ameliyatında korakoidin glenoid anterioruna iki adet kanüllü vida ile tespiti



Şekil 4. Letarjet ameliyatı yapılmış hastanın post-op AP grafisi



Şekil 5. Letarjet ameliyatı sonrası 6 defa epileptik nöbet hikayesi olan hasta; son nöbette ameliyatta uygulanan kanüllü vidalar (içi boş mavi oklar) kırılmış, hastaya kanüllü vida (içi dolu kırmızı ok) ve ankor (içi boş kırmızı ok) ile revizyon ameliyatı yapıldı

KAYNAKÇA

1. Miller, MD. (2019). Miller Ortopedi Gözden Geçirme. (Cem Nuri Aktekin, Çeviri Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri -
2. Canale, ST. (2003). Campbell's Operative Orthopaedics. (Tenth Edit). Philadelphia: Mosby –
3. Ulunay, K. (2020). Omuz Artroskopisi. (İkinci baskı). Ankara: US Akademi-
4. Eren, İ. & Demirhan, M. (2013). Anterior instabilite: yineleyen çıkık ve revizyon cerrahisi. TOTBİD Dergisi, 12, 313-323 Doi: 10.14292
5. Ovesen, J. & Nielsen, S. (1986). Anterior and posterior shoulder instability: A cadaver study. Acta Orthop Scand, 57, 324-327
6. Karahan, M. (2013). Anterior omuz instabilitesi: Akut ilk çıkık. TOTBİD Dergisi, 12, 309-312 Doi: 10.14292
7. Aydın, N. & Karaismailoğlu, B. (2018). Omuz instabilitesi. İstanbul: Kare Yayıncılık, 31-38
8. Rouleau, DM. & Hebert-Davies, J. & Robinson, M. (2014). Acute traumatic posterior shoulder dislocation. J Am Acad Orthop Surg, 22, 145-152
9. Polyzois, J. & Dattani, R. & Gupta, R. & Levy, O. & Narvani, AA. (2016). Traumatic first time shoulder dislocation: surgery vs non-operatif treatment. Arch Bone St Surg, 4, 104-108
10. Balg, F. & Boileau, P. (2007). The instability severity index score. A simple pre-operative score to select patients for arthroscopic or open shoulder stabilization. J Bone Joint Surg Br, 89, 1470-1477
11. Aktekin, CN. & Güneş, Z. (2022). Rekürren omuz çıkığı tedavisinde Bankart tamiri ve klinik sonuçları. TOTBİD Dergisi, 21, 127-134 Doi: 10.5578
12. Dumont, GD. & Fogerty, S. & Rosso, C. & Lafosse, L. (2014). The arthroscopic Latarjet procedure for anterior shoulder instability: 5 years minimum follow up. Am J Sport Med, 42, 2560-2566

Entropiyon ve Ektropiyon

Mustafa DURAN

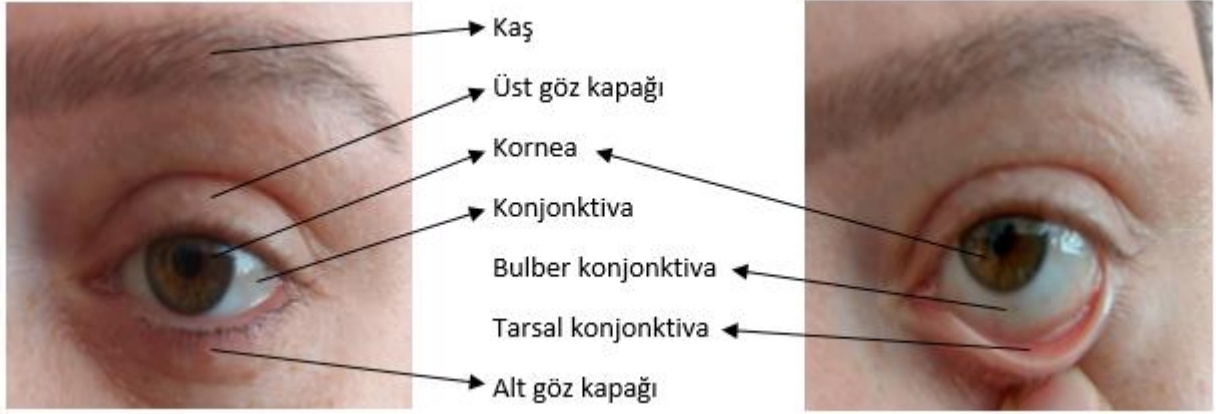
Göz kapağı, deri altı yağ dokusunun olmaması ve vücudun en ince cildi olması bakımından farklıdır. Sürekli harekete maruz kaldıkları için yaşla birlikte gevşemeler görülür. Göz kapaklarında, pretarsal dokular birbirlerine sıkıca bağlanırken, preseptal dokular daha gevşek şekilde bağlanır ve sıvı birikmesi için boşluklar yaratır. Orbikülaris kası pretarsal, preseptal ve orbital kısımlardan oluşur. Preseptal ve pretarsal parçalar normal göz kırpmadan, orbital kısım ise zorlayıcı göz kırpmadan sorumludur. Bu kas 7. kranial sinir ile innerve edilir. Orbital septum, üst ve alt orbital rimin periostundan doğan, çok katmanlı fibröz bir dokudur. Üst kapakta tarsın 2-5 mm üstünde levator aponörozu ile birleşirken alt kapakta tarsın altında kapsülopalpabral fasya ile birleşir. Yaşlanmayla birlikte septum üst ve alt kapakta inceler. Bunun sonucu olarak orbital yağ tabakası anteriora herniye olur. Orbital yağ dokusu septumun arkasında, üst kapakta levator aponörozun alt kapakta kapsülopalpabral fasyanın önünde bulunur. Üstte nazal ve santral olmak üzere 2 adet, altta nazal, santral ve medial olmak üzere 3 adet yağ paketleri vardır.

Üst kapak retraktörleri levatör kası ve aponöronuzu ile müller kasıdır. Alt kapak retraktörleri ise kapsülopalpabral fasya ve alt tarsal kastır. Levatör kası orbita apeksinden orjinlenir ve aponörozu ile birlikte tarsın üst kısmına yapışır. 3. kranial sinir üst bölümü ile innerve edilir, bu sinir üst rektus kasını da innerve eder. Bu sinirin felcinde ptozis ve yukarı bakış kısıtlılığı oluşur. Sempatik olarak innerve edilen müller kası ise levatör apponevrozundan Whitnall ligament seviyesinde başlar. Yaklaşık 2 mm üst kapakta yükselme sağlar. Horner sendromu gibi durumlarda etkilendiğinde hafif ptozis oluşur. Tarsın üst sınırında konjontivaya sıkıca bağlıdır. Alt kapakta levatorun analogu kapsülopalpabral fasyadır. Bu fasya, inferior rektus kasının son kas liflerinden kapsülopalpabral baş olarak başlar. İnferior oblik kasın önünde Lockwood ligamanı oluşturur. Fasya orbital septumla birleştikten sonra tarsi yapışır. Müller kasının analogu alt kapakta inferior tarsal kastır. Kapsülopalpabral fasyanın hemen arkasında bulunur. Retraktörler aşağı bakışta alt göz kapağını aşağı çekerek alt rektus kası ile beraber hareket eder.

Tars, üst ve alt göz kapağının desteği olarak görev yapan sıkı bağ dokusu plakalarıdır. Üst kapakta 10-12 mm, alt kapakta 4 mm vertikal uzunluğundadırlar ve 1 mm kalınlığındadırlar. Tarsal plaklar, medial ve lateralde kantal tendonlarla periosta tutunurlar. Holokrin yağ bezleri olan meibomian bezleri tarsın içerisinde yer alır. Lateral kantal açısı normalde medial kantal açıdan 2 mm yukarıda bulunur.

Konjonktiva, göz kapağının arka kısmını kaplayan non-keratinize skuamöz epitelden oluşan tabakadır. İçerisinde wolfring ve krause gibi aksesuar lakrimal bezleri ve müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur. Wolfring tars sınırlarında bulunurken, krause bezleri fornikslerde bulunur (Kakizaki & ark., 2009; Kakizaki & ark., 2009) (Şekil 1).

Göz kapağı malpozisyon rahatsızlıkları, yaşla birlikte artan sıklıkla görülür. En sık görülen rahatsızlıklar ise entropiyon ve ektropiyondur. Prevelansları sırasıyla 60 yaş ve üzeri için %2,1 ve %2,9 iken, 80 yaş ve üzeri için %10,7 ve %17,7'dir. Hem alt kapağı hem de üst kapağı tutmakla birlikte üst kapak tutulumu nadirdir. Bu durumlar tedavi edilmediğinde gözde irritasyona, görme azalmasına, hayat kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Bu bölümde sadece alt kapak entropiyon ve ektropiyondan bahsedilecektir (Damasceno & ark., 2011).



Şekil 1: Üst ve alt göz kapağının eksternal görünümü

Entropiyon

Entropiyon, göz kapağı marjininin içe dönmesiyle karakterize durumdur. Hastalar, kapak ve kirpiklerin korneaya temasıyla birlikte yabancı cisim hissi, batma ve kızarıklık gibi semptomlarla başvururlar. Vertikal gevşeklik, zayıflama veya göz kapağı retraktörlerinin tarstan ayrılması sonucu oluşur (Miletic & ark., 2016). Horizontal gevşeklik, tars ve kantal yapıları gevşemesi bu duruma katkıda bulunur (Benger & musch 1986). Kapağa uygulanan pinch testinde globtan 8 mm uzaklaşan kapakta aşırı horizontal gevşeklik düşünülür (Nishimoto, Takahashi & Kakizaki 2013; Marcet, Phelps, & Lai 2015). Kapak retraksiyon testinde ise, kapak aşağı doğru çekilir ve serbest bırakılır. Göz kırpmadan kapağın normal pozisyonuna dönmesi beklenir, dönemiyorsa orbikularis kasının tonusunun azaldığını veya tarsoligamentöz askının aşırı gevşekliğini gösterir.

Konjenital, spastik, involüsyonel ve skatrisyel gibi nedenlere bağlı entropiyon oluşabilir. Altta yatan etyolojinin değerlendirilmesi cerrahiye karar vermede önemlidir (Gladstone & ark., 2002).

Konjenital entropiyon

Nadir olmakla birlikte tüm kapak kenarının içe dönmesi ile karakterizedir. Orbikularis kasının aşırı aktif hareketi ile birlikte alt göz kapağı retraktörlerinin anormal yerleşimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Kapsülopalpbral fasyanın tekrar askıya alınması ile onarılabilir (Gladstone & ark., 2002).

Spastik entropiyon

İnflamasyon, kuru göz, travma veya cerrahi sonrası ortaya çıkan blefarospazm olan bireylerde görülür. Entropiyonun daha fazla tahrişe ve daha fazla spazma yol açtığı bir durumla kalıcı hale gelebilirken genellikle ödem ve blefarospazmın çözülmesiyle kendiliğinden düzelebilir.

İlk tedavi olarak kontakt lens takılması veya blefarospazmın çözülmesi için orbikularis kasına botulinum toksini enjeksiyonu yapılır. Botulinum etkisinin ortadan kalktığı zamana kadar (yaklaşık 3 ayda) kendi kendine düzelebilir (Gladstone & ark., 2002).

İnvölüsyonel entropiyon

En sık görülen entropion çeşididir. Medial ve lateral tendonlarda gevşeklik ile tarsal incelme alt göz kapağı yatay desteğinin azalmasına neden olur (Damasceno & ark., 2011). Alt göz kapağı retraktörlerinde gevşeklik, ayrılma, preseptal orbikularis kasının pretarsal orbikularis kası üzerine binmesi, horizontal kapak gevşekliği ve enoftalmus gibi sebepler ile entropion ortaya çıkar (Marcet, Phelps, & Lai 2015). Standart cerrahi onarım, nedensel faktörlerin düzeltilmesi, kapsülopalpabral fasyanın yeniden bağlanmasına tarsal şerit prosedürü eklenir (Patipa, 2000; Wesley & Collins, 1983). Cilt insizyonu gerektirmeyen Quickert çeviri sütür, alt kapak ekartörlerini mekanik olarak sıkıştırmanın klasik bir yöntemidir. ancak nüks oranı yüksektir. Cerrahi istemeyenlerde, hafif olgularda, cerrahi için riskli (komorbidite nedeniyle) grupta düşünülebilir (Jang & ark., 2014; Quickert & Rathbun 1971).

Skatrisyel entropiyon

Skatrisyel entropiyonun travma, enfeksiyon, inflamasyon (skatrisyel pemfigoid, stevens-Johnson sendromu, trahom), yanıklar (kimyasal, termal), cerrahi ve kronik ilaç kullanımı (pilokarpin gibi) dahil olmak üzere çok çeşitli nedenleri vardır. Konjontiva ve tarsın kısılması ile meydana gelir (Hakim & Phelps 2020). Cerrahi onarım genellikle enine blefarotomi ve Wies prosedürü ile sağlanır. Greft gerektiğinde greftler, kulak kıkırdığı, nazal septum ve mukoza zarı dahil olmak üzere çeşitli dokulardan alınabilir (Pereira, Rodrigues & Rodrigues 2010; Bleyen & Dolman 2009; Verity & Collin 2004).

Tedaviler

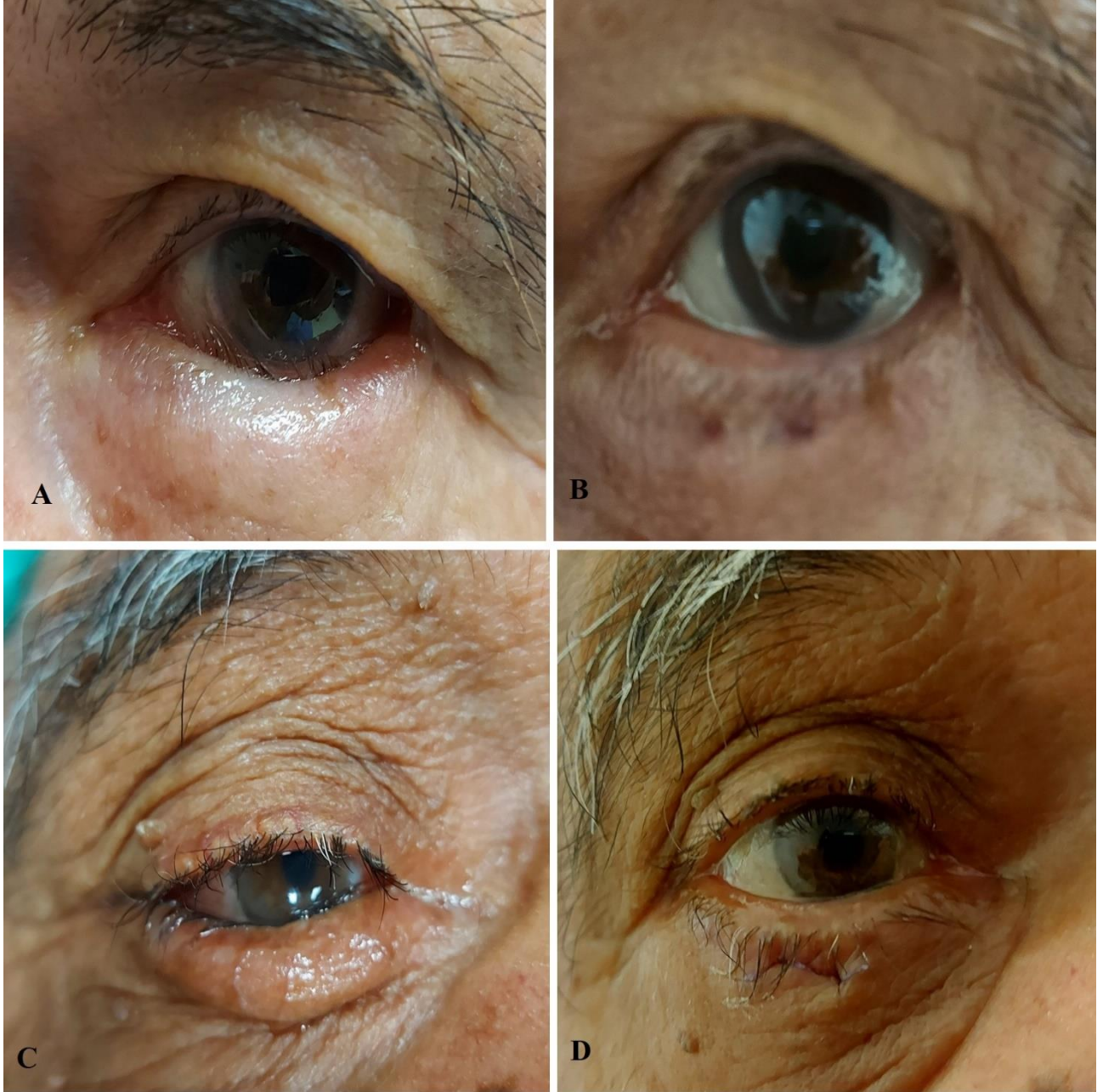
Botulinum toksin enjeksiyonu: Preseptal orbikularis kasına 12,5-35 ünite botulinum enjeksiyonu ile özellikle spastik ve involüsyonel entropion tedavi edilebilir. 3-5 günde etkisi başlar ve 3-6 ay kadar devam eder, ancak semptomlar 3. aydan sonra birçok vaka da geri dönmeye başlar (Lozzo, Tengattini & Antonucci 2016).

Quickert çevirici sütür: Sütürlerin inferior konjonktival forniksten tars altından tam kat geçilerek kirpikli kenardan çıkılması ve düğümlemesi gerçekleştirilir. Naylon, ipek ve polyglactin gibi sütürler kullanılabilir. Cerrahi süresinin kısa olması, kolay uygulanabilmesi avantajlarından olmakla birlikte rekürrens oranının fazla olması (%7,2-33) dezavantajlarındandır. Cerrahinin kontrendike olduğu ek hastalığı olan hastalarda, ameliyat süresince yatamayacak hastalarda, ameliyat sırasında işbirliği yapamayacak hastalarda, kanama diyatezi olan hastalarda ilk tedavi olarak uygulanabilir. (Scheepers & ark., 2010).

Wedge rezeksiyon: Üçgen veya beşgen şekilde tam kat kapak kesisiyle entropiyonun düzeltilmesidir. Rezeksiyon kapağın lateral üçte birlik kısmından yapılır. Tars ve orbikularis kası 6/0 ermilebilen sütür ile tek tek sütüre edilir. Kapak kenarları ve kirpikli kenar 6/0 ipek sütür ile onarılır. Bu sütürün uçları uzun bırakılır. Cilt 6/0 emilebilen sütür ile kapatılır (Bick, 1966).

Lateral tarsal strip (LTS): Horizontal kapak gevşekliğinde sık kullanılan bir cerrahi tekniktir. Lateral tarsın açığa çıkarılarak lateral orbital rim periostuna sütüre edilmesi esasına dayanır (Anderson & Gordy 1979). Gevşemiş lateral kantall yapıların doğrudan düzeltilmesi ve gözyaşı dağılımının bozulmaması gibi avantajları mevcuttur (Jordan & Anderson 1989). Lateral kantall tendon, yatay olarak bölünerek lateral kantotomi gerçekleştirilir. Künt diseksiyon yapılarak orbital kenarın periosteumu ortaya çıkarılır. Tendon serbest kaldığında alt göz kapağının büküldüğü hissedilir. Alt göz kapağını tamamen serbestleşmesi gerekir. Alt göz kapağı, gerekli kısaltma miktarını belirlemek için yukarı ve laterale çekilir. kapak bu noktaya kadar eksize edilir. Kirpiklerin, derinin ve orbikularis kasının ön lamellası, kapak

ekartörlerinden aşağı doğru ayrılan birkaç milimetrelik tarsal plakayı ortaya çıkarmak için makasla çıkarılır. Bulber konjonktiva bıçak ile kazınır. 5-0 emilmeyen bir sütür tarsal şeridin üst kenarından geçirilir ve ardından lateral orbital kenarın periostundan sıkıca geçirilir. Kapak gevşekliğini aşırı düzeltmemek önemlidir. Lateral kantal bölge hem üst hem de alt göz kapaklarının kesik kenarının 2 mm medialindeki gri çizgiden geçen 6-0 sütür ile yeniden oluşturulur. Bu cerrahiye aşırı medial ektropiyon olduğu durumlarda medial retraktör plikasyonu eklenebilir (Shore & ark., 1992; Bartley & ark., 1991) (Şekil 2).



Şekil 2: A ve C hastalar entropiyon cerrahi öncesi görünüm, B ve D Quickert çeviri sütür uygulanan hastaların cerrahi sonrası görünimleri

Transkantall kantopeksi: Lateral kantotomi yapılmadan kantall yapıların plikasyonudur. Hafif kapak gevşekliklerinde tercih edilebilir. Rekürrens riski yüksektir (Ishida, Takahashi, & Kakizaki 2016; Georgescu, 2014).

Wies prosedürü: Kirpikli kenarın 4-5 mm altından tam kat kesi yapılır. Tarsal plak boyunca kesi ilerletilir. Çift iğneli 5/0 veya 6/0 eriyebilen sütürler ile konjonktiva tarsın alt kenarı ve üst kapak kesisinden geçilir. Bu santral sütürün medial ve laterale iki veya daha fazla ek sütür konulur. Bu döndürücü sütürler alt kapak retraktörlerini geren etkiyi deri ve orbikularise aktarır. Cilt kenarı 6/0 emilebilen sütürle devamlı olarak kapatılır (Wozniak & Sommer 2010).

Jones prosedürü: 1960'da Jones retraktörlerin vertikal sıkılaştırılmasını tariflemiştir. Tarsal plağın alt kenarı açılır. Alt kapak retraktörlerine ulaşılır. 6/0 ipek sütür ile alt kapak cilt, orbikularis kası ve alt kapak retraktörlerinden geçilir. Üst kesi yerindeki orbikularis ve ciltten geçilerek ayarlama yapılır. Bu santral sütürün medial ve lateralinden tekrar sütürasyon yapılır. Cilt 6/0 ipek sütür ile kapatılır. 10 gün sonra sütürler alınır (Jones, 1960; Wozniak & Sommer 2010).

Ektropiyon

Kapak marjinin dışa dönmesi ile karakterize kapak bozukluğudur. Gözde yabancı cisim hissi, korneada kuruma, konjonktivada keratinizasyon ve nadir olarak ülserasyonda görülebilir. İnvolüsyonel, paralitik, skatrisyel ve mekanik nedenlere bağlı oluşabilir. Alt kapak gevşekliği ve kantal tendon gevşeklikleri bu hastalarda değerlendirilmelidir (Gladstone & ark., 2002).

Göz kapağının incelenmesinden önce tam bir oküler öykü alınmalıdır. Hastaya özellikle yüz felci öyküsü, kapak travması ve önceki kapak ameliyatı hakkında sorular sorulmalıdır. Spesifik muayene prosedürleri, yatay ve dikey göz kapağı gevşekliği, kantal tendonların bütünlüğü, orbikularis kas tonusu ve üstteki kapak derisindeki değişiklikler değerlendirilmelidir.

Göz kapağı gevşekliği; alt göz kapağı dışa doğru çekilir. Alt göz kapağı ile glob arasında 10 mm'den fazla bir mesafe anormaldir ve yatay gevşekliği doğrular. Alternatif olarak, kapak küreden uzağa doğru yavaşça aşağı doğru çekilir ve kapağın serbest bırakılması üzerine orijinal konumuna geri dönüş hızı bakılır. Normal kapakta, kapak neredeyse anında sıkıca yerine oturur. Gevşeklik varsa, kapak yavaşça veya sadece birkaç kez göz kırpmasıyla geri döner. Maksimum kapak gevşekliğinin konumu belirlenmelidir. Gevşeklik belirlendikten sonra spesifik anatomik neden, yani gevşek kantal tendon(lar) veya jeneralize tarsal fazlalık belirlenmelidir.

Medial kantal tendon gevşekliği; kapak yana doğru çekilir ve punktumun hareketi değerlendirilir. Normalde 1-2 mm'den fazla yer değiştirmemelidir. Kapak gevşekliği şiddetli ise, punktum gözbebeğinin altına kadar uzanabilir. Yatay kapak gevşekliği bulunmadan medial kantal tendon gevşekliği bulmak nadir bir durumdur.

Lateral kantal tendon gevşekliği; esas olarak alt göz kapağının yan tarafından meydana gelen bir sulanma öyküsü ile kendini gösterir. Lateral kantal bölge ilk önce istirahat durumunda değerlendirilmelidir. Açısal konturu olmalı ve lateral orbital kenarın 1-2 mm medialinde uzanmalıdır. Daha sonra kapağın yan kısmı mediale doğru çekilir ve lateral kantal açının hareketi değerlendirilir. Normal kapaklarda kantal açısı 1-2 mm'den fazla hareket etmemelidir.

Alt punktum konumu; alt lakrimal punktum, istirahat halindeki karankülün yan tarafında ve doğrudan üst punktumun altında yer almalıdır. Normal bir kapakta, alt punktum globa karşı arkaya doğru yönlendirilir ve kapağı aşağı çekmeden görünmemelidir. Punktumun globtan uzaklaşması, medial kapak ektropiyonunun en erken belirtisidir. Uzun süredir devam eden ektropiyonda relatif punktal stenoz ve hatta oklüzyon görülebilir. Epifora şikayeti olan hastaların ektropiyonu olsa bile eşlik eden nazolakrimal sistem obstrüksiyonunu ekarte etmek

için lakrimal drenaj sisteminin değerlendirilmesini gerektiği akılda tutulmalıdır (Robinson, F.O., & Collin, J.R.O. 2008).

Konjenital ektropiyon

Nadir bir durumdur, göz kapağı kısalığından kaynaklanır. Blefarofimozis ve Down sendromuyla birlikte görülür. Kornea maruziyeti hafif ise topikal nemlendiriciler yeterli olurken, korneanın ağır etkilendiği olgularda kornea skarını ve ambliyopiyi engellemek için deri grefti gerekebilir (Vallabhanath & Carter, 2000).

İnvolüsyonel ektropiyon

En sık görülen ektropiyon çeşididir. Yaşa bağlı alt kapak gevşeliği ile birlikte görülür. Bu durum yaşla birlikte medial, lateral kantal tendonlarda ve orbikülaris kasındaki atrofi sonucu ile yerçekiminin etkisiyle meydana gelir. Kornea ve konjonktivanın açıkta kalması irritasyona ve inflamasyona sebep olur. Hastalarda göz kaşıma tetiklenir bu ektropiyonun daha da ilerlemesine yol açar. Sadece medial ektropiyona sahip olgularda puntum altından konjonktivaya yapılan medial spindle prosedür ile tedavi edilir (Hahn & Desai, 2016).

Paralitik ektropiyon

Orbikülaris kasının paralizisine bağlı meydana gelir. Orbikülaris kas kontraksiyonun zayıflaması ve kas tonusunun kaybı sonucu oluşur. Sebepleri arasında travma, cerrahi, inme ve bell paralizi vardır. Erken dönemlerde gözü korumak için lubrikan damlalar ve jeller kullanılabilir. Kalıcı olgularda cerrahi gerekir. Genç hastalarda kas tonusu ve kapak elastikiyeti iyi olduğundan hafif ektropion meydana gelir. Yaşlı hastalarda ise kapak gevşekliğine bağlı olarak belirgin ektropiyon görülür. Ektropiyon medial kantal tendon bölgesinde en şiddetlidir. Paralitik ektropiyonu düzeltmek için cerrahi prosedürün seçimi, yalnızca etkilenen kapağın kapsamına ve alanına değil, aynı zamanda kornea maruziyeti, epifora ve zayıf kozmetik gibi diğer oküler sekellerin varlığına da bağlıdır. Prosedürler kapak disfonksiyonu ve deformasyonuna göre bireyselleştirilmelidir. Lateral tarsal strip cerrahi tercihler arasındadır. Açıkta kalma keratopatisini engellemek için ileri olgularda geçici ve kalıcı tarsorafiler yapılabilir (Guthrie, Kadakia & Rosenberg, 2019).

Skatrisyel ektropiyon

Anterior lamellanın vertikal kısılmasına bağlıdır. Travma, yanık, toksik reaksiyon ve topikal göz ilaçlarına bağlı meydana gelebilir (Elshtewi & Archer, 1991). Travmatik skarlara bağlı ektropiyon genellikle düzensiz ve lokalize iken, dermatolojik skarlara bağlı ektropiyonlar diffüz ve bilateralidir. Hafif olgularda Z plasti kullanılabilirken, ileri olgularda greft gerekebilmektedir (Guthrie, Kadakia & Rosenberg, 2019).

Mekanik ektropiyon

Kapaktaki kitle, tümör, konjonktival kist ve ödeme bağlı olarak sekonder ektropion meydana gelmesidir. Primer nedenin ortadan kaldırılması ile genellikle ektropiyon düzelir. Düzelmeyen olgularda ek cerrahi gerekebilir.

Tedaviler

Medial Kantal Tendon Plikasyonu: Bu cerrahi en sık involüsyonel ektropiyonu olan hastalarda ve yüz felci olanlarda yapılır. Hafif medial kantal tendon gevşekliği olanlarda endikedir. Amaç medial kantal tendonu desteklemektir. Medial kantal bölgeden başlayan alt punctuma kadar uzanan insizyon yapılır. Kanaliküle zarar vermemeye dikkat edilmelidir.

Medial kantal tendonun alt sınırı ve tarsın medial ucu ortaya çıkarılır. Tarstan ve medial kantal tendonun ön tarafından 5-0 emilmeyen bir sütür geçirilir. Açı normal konumuna gelene kadar sütür sıkılır. Cilt kesisi sütüre edilir.

Medial Kantal Rezeksiyon: İnvolüsyonel değişikliklere bağlı olarak belirgin medial kantal tendon gevşekliğinde tercih edilen prosedürdür. Yatay kapak kısaltma ile birlikte medial kantal yapıların rezeksiyonuyla gerçekleştirilir. Medial kantal tendonun arka kısmı kalıcı bir sütür ile yeniden yapılandırılır. Kantal tendonu ve kanalikülleri dahil etmek için karankülün lateralinde kapağa tam kalınlıkta bir kesi yapılır. 5-0 emilmeyen sütürlerin biri medial kantal tendon seviyesinde ve diğeri medial orbital duvarın 2 mm yukarısında olmak üzere, posterior lakrimal krestin periosteumundan geçirilir. Gerekli miktarda kapak rezeke edilir. Fiksasyon dikişi medial kantal açığı düzeltmek için bağlanır. Cilt sütüre edilir. (Crawford, Collin & Moriarty, 1984).

Medial Elmas Eksizyon ile Horizontal Kapak Kısaltma ("Lazy-T"): Medial horizontal kapak gevşekliği ile ilişkili punktal eversiyonunda tercih edilir. Alt punktumun 4 mm lateralinde kapak kenarından tam kalınlıkta bir insizyon yapılır. Rezeke edilecek kapak fazlalığı kapağın durumuna göre değerlendirilir ve insizyonun lateralinde tam kalınlıkta beşgen olarak eksize edilir. Tars ve konjunktivadan bir elmas şeklinde eksizyon yapılır. Dikey kesi önce onarılır. Sonra önceden yerleştirilmiş sütür bağlanarak elmas şekilli kesi kapatılır (Adenis & Grivet, 2005).

Lateral Tarsal Strip Prosedürü (LTS): Bu cerrahi hem lateral kantal tendon gevşekliğini hem de horizontal kapak gevşekliğini düzeltmek için kullanılabilir. Kapak kısaltılarak lateral kantusta sıkılaştırılır. Gerekli durumlarda gözyaşı drenajına yardımcı olmak için kantal açı yükseltilebilir. Bu, hem ektropiyonun düzeltilmesinde çok etkilidir hemde normal bir kantal konfigürasyonun oluşturulmasında faydalıdır. Lateral kantal tendon, lateral orbita kenarına yatay olarak bölünerek lateral kantotomi gerçekleştirilir. Künt diseksiyon yapılarak orbital kenarın periosteumu ortaya çıkarılır. Tendon serbest kaldığında alt göz kapağının büküldüğü hissedilir. Alt göz kapağını tamamen serbestleştirmek gerekir. Alt göz kapağı, gerekli kısaltma miktarını belirlemek için yukarı ve laterale çekilir. kapak bu noktaya kadar eksize edilir. Kirpiklerin, derinin ve orbikularis kasının ön lamellası, kapak ekartörlerinden aşağı doğru ayrılan birkaç milimetrelik tarsal plakayı ortaya çıkarmak için makasla çıkarılır. Bulber konjonktiva bıçak ile kazınır. 5-0 emilemeyen bir sütür tarsal şeridin üst kenarından geçirilir ve ardından lateral orbital kenarın periostundan sıkıca geçirilir. Kapak gevşekliğini aşırı düzeltmemek önemlidir. Lateral kantal bölge hem üst hem de alt göz kapaklarının kesik kenarının 2 mm medialindeki gri çizgiden geçen 6-0 sütür ile yeniden oluşturulur (Shore & ark., 1992; Bartley & ark., 1991) (Şekil 3).

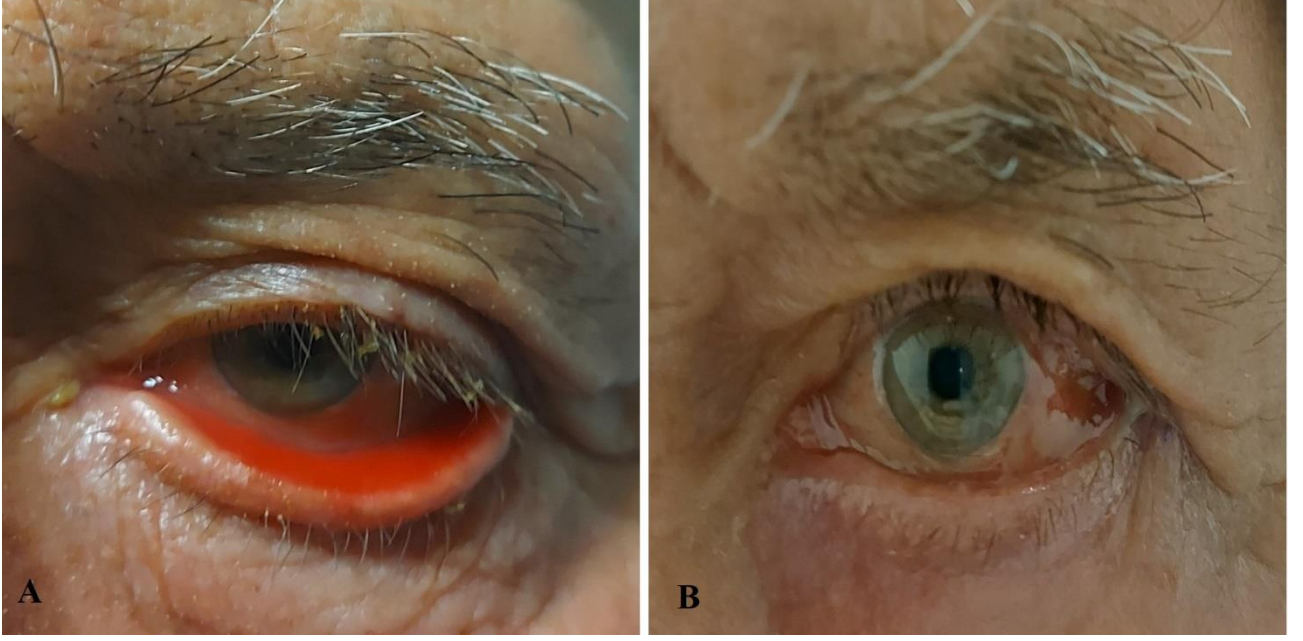
Tam Kat Wedge Eksizyonu ile Horizontal Kapak Kısaltma: Horizontal kapak gevşekliği olan durumlarda, tam kalınlıkta bir kapak beşgeninin eksizyonu genellikle ektropiyonu düzeltmeyi sağlar. Alt göz kapağının herhangi bir yerinden yapılabilmeyle birlikte tercih edilen bölge genellikle üçte bir lateraldir. Lateral ve medial kantal açı konturu değerlendirilmeli ve normal ise yapılmalıdır. Ancak bu bölgelerde bozulma olacaksa ek girişimler eklenmelidir. İlk tam kat kapak insizyonu, dik açıyla yapılır ve tarsal plağın alt kenarına kadar uzatılır. Rezeksiyon yapılacak miktar kesik kenarlar üst üste bindirilerek belirlenir. Kapak kesisinin medial kısmından gerekli miktar çıkarılır. Rezeksiyonun tabanı pentagon şeklinde birleştirilir. Tars kenarları, iki veya üç adet 6-0 emilebilir sütür ile yaklaştırılır. Kirpikli kenarın düzgün şekilde hizalanması gerekir. Beşgenin tepe bölgesindeki göz kapağı ekartörleri 6-0 emilebilen sütür ile kapatılır. Cilt, 6-0 emilemeyen sütürle kapatılarak kapak kenarı sütürleri cilde sabitlenir (Robinson & Collin (2008).

Z-Plasti: Skar nedeniyle meydana gelen cilt kısalığını düzeltmek için kullanılan prosedürdür. Skar işaretlenir, ancak kapak marjı tutulmuş ve çentiklenme yapmış ise önce beşgen tam kat rezeksiyon kullanılarak eksize edilmelidir. Planlanan kesiler, skar çizgisinin her iki ucundan 60°'lik bir açı oluşturacak şekilde şekillendirilir. Bu çizgiler, yara çizgisine eşit uzunlukta yapılmalıdır. Skar çizgisi uzunsa, iki veya daha fazla Z işaretlenebilir. Flepleri kesilir ve çevre dokunun altı disseke edilir. Belirgin skar dokusu eksize edilmelidir. Cilt flepleri transpoze edilir ve 6-0 sütürlerle kapatılır (Tyers & Collin, 1995).

Deri Grefti: Sikatrisyel ektropiyona cilt eksikliği neden oluyorsa cilt alanının arttırılması gerekir. Alt göz kapağı için, kulak arkası bölgeden (en yaygın olarak), üst kapaktan, supraklaviküler fossadan veya iç koldan tam kalınlıkta bir deri grefti alınır. Kirpiklerin 2-3 mm altında, skar bölgesi boyunca yatay bir kesi yapılır. Deri altı disseksiyon yapılır ve ektropiyonu tamamen rahatlatmak ve göz kapağını normal konumuna döndürmek için gerekli olan derinliğe kadar skar dokusu rezeke edilir. Bu esnada yeterli hemostaz önemlidir. Alınacak bölgenin işaretlenmesi için kusurun bir şablonu kullanılır. Donör greft, büzülmeye izin vermek için kusurdan biraz daha büyük olarak işaretlenmelidir. Donör defekti 4-0 naylon dikişle onarılır ve 24 saat pansumanla kapatılır. Dikişler 10. günde alınır. Donör deri grefti deri altı doku disseke edilir. Greft, konak yara yerine sütüre edilir. 48 saat boyunca nemli bir basınçlı pansuman uygulanır (Robinson & Collin (2008)).

Medial Kantoplasti: Alt kapak punktum eversiyonunun eşlik ettiği hafif paralitik ektropiyon durumlarında faydalıdır. Üst ve alt göz kapağı kenarları punktumların medialinde birbirine dikilir, böylece medial kantal açığı daraltır. kanaliküllerden bir lakrimal prob geçirilir. Kesi medial kantusta birleştirilir. Alt kanalikülün hemen önünde ve üst kanalikülün hemen üzerindeki orbicularis kasları, iki adet 6-0 uzun etkili emilebilir sütür ile yaklaştırılır. Sütürleri bağlanırken punktum ters olacak şekilde içe doğru döndürülür. Cilt fazlalığı çıkarıldıktan sonra cilt kenarları kapatılır (Lee, 1951).

Lateral tarsorafi: Kapak kenarlarını değişken miktarda kaynaştırarak palpebral fissürü yatay olarak kısaltmak için kullanılan bir prosedürdür. Yüz felcinden sonucu oluşan lagofaltni veya herhangi bir ektropiyona bağlı korneal etkilenmesinde yararlıdır. geçici veya kalıcı yapılabilir. Bu prosedürde, gerekli olan tarsorafi uzunluğu üst ve alt göz kapaklarında işaretlenir. 11 numaralı bıçak kullanılarak her iki göz kapağının gri çizgisinden yaklaşık 3 mm derinliğinde bir kesi yapılır. Marjinal epitel yerinde bırakılır. Tarsın iki ön ham yüzeyi 6-0 uzun etkili emilebilir dikişlerle birbirine dikilir. Cilt kenarları sütüre edilir.



Resim 3: İnvölüsyonel ektropiyonu olan hastanın lateral tarsal strip cerrahisi öncesi ve sonrası görünümü

Kaynaklar

- Adenis, J. P., & Grivet, D. (2005). Ectropion of the lacrimal point: the shoelace technique. *European journal of ophthalmology*, 15(2), 267–270. <https://doi.org/10.1177/112067210501500215>
- Anderson, R. L., & Gordy, D. D. (1979). The tarsal strip procedure. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 97(11), 2192–2196. <https://doi.org/10.1001/archophth.1979.01020020510021>
- Bartley, G. B., Nerad, J. A., Kersten, R. C., & Maguire, L. J. (1991). Congenital entropion with intact lower eyelid retractor insertion. *American journal of ophthalmology*, 112(4), 437–441. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76254-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76254-3)
- Benger, R. S., & Musch, D. C. (1989). A comparative study of eyelid parameters in involutional entropion. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 5(4), 281–287. <https://doi.org/10.1097/00002341-198912000-00011>
- Bick M. W. (1966). Surgical management of orbital tarsal disparity. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 75(3), 386–389. <https://doi.org/10.1001/archophth.1966.00970050388015>
- Bleyen, I., & Dolman, P. J. (2009). The Wies procedure for management of trichiasis or cicatricial entropion of either upper or lower eyelids. *British journal of ophthalmology*, 93(12), 1612–1615.
- Crawford, G. J., Collin, J. R., & Moriarty, P. A. (1984). The correction of paralytic medial ectropion. *The British journal of ophthalmology*, 68(9), 639–641. <https://doi.org/10.1136/bjo.68.9.639>
- Damasceno, RW. Osaki, MH. Dantas, PEC. Belfort, R. (2011) Involutional entropion and ectropion of the lower eyelid: prevalence and associated risk factors in the elderly population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* . 27(5):317–320. doi: 10.1097/IOP.0b013e3182115229 .
- Elshtewi, M., & Archer, D. B. (1991). Congenital ichthyosis in a Libyan child with ophthalmic manifestations. *International ophthalmology*, 15(5), 343–345. <https://doi.org/10.1007/BF00128954>
- Georgescu D. (2014). Surgical preferences for lateral canthoplasty and canthopexy. *Current opinion in ophthalmology*, 25(5), 449–454. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000094>
- Gladstone, G., Myint, S., Black, E., & Brazzo, B. (2002) Eyelid Reconstruction. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Guthrie, A. J., Kadakia, P., & Rosenberg, J. (2019). Eyelid Malposition Repair: A Review of the Literature and Current Techniques. *Seminars in plastic surgery*, 33(2), 92–102. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685473>
- Hahn, S., & Desai, S. C. (2016). Lower Lid Malposition: Causes and Correction. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 24(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.12.006>
- Hakim, F., & Phelps, P. O. (2020). Entropion and ectropion. *Disease-a-month : DM*, 66(10), 101039. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101039>
- Iozzo, I., Tengattini, V., & Antonucci, V.A. (2016) Senile lower lid entropion successfully treated with botulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol* 15:158–161

Ishida, Y., Takahashi, Y., & Kakizaki, H. (2016). Posterior layer advancement of lower eyelid retractors with transcanthal canthopexy for involutional lower eyelid entropion. *Eye (London, England)*, 30(11), 1469–1474. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.150>

Jang, S. Y., Choi, S. R., Jang, J. W., Kim, S. J., & Choi, H. S. (2014). Long-term surgical outcomes of Quickert sutures for involutional lower eyelid entropion. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42(8), 1629–1631. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.05.003>

Jones, L. T. (1960). The anatomy of the lower eyelid and its relation to the cause and cure of entropion. *American journal of ophthalmology*, 49, 29–36.

Jordan, D. R., & Anderson, R. L. (1989). The lateral tarsal strip revisited. The enhanced tarsal strip. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 107(4), 604–606. <https://doi.org/10.1001/archophth.1989.01070010618042>

Kakizaki, H., Malhotra, R., & Selva, D. (2009). Upper eyelid anatomy: an update. *Annals of plastic surgery*, 63(3), 336–343.

Kakizaki, H., Malhotra, R., Madge, S. N., & Selva, D. (2009). Lower eyelid anatomy: an update. *Annals of plastic surgery*, 63(3), 344–351.

Lee, O. S. (1951). An operation for the correction of everted lacrimal puncta. *American journal of ophthalmology*, 34(4), 575–578. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(51\)90303-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(51)90303-0)

Marcet, M. M., Phelps, P. O., & Lai, J. S. (2015). Involutional entropion: risk factors and surgical remedies. *Current opinion in ophthalmology*, 26(5), 416–421. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000186>

Miletić, D., Kuzmanović Elabjer, B., Bušić, M., Bišćan Tvrdi, A., Petrović, Z., Bosnar, D., & Bjeloš, M. (2016). Histopathological changes in involutional lower eyelid entropion: the tarsus is thickened!. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 51(6), 482–486. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.04.029>

Nishimoto, H., Takahashi, Y., & Kakizaki, H. (2013). Relationship of horizontal lower eyelid laxity, involutional entropion occurrence, and age of Asian patients. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 29(6), 492–496. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182a64f88>

Patipa M. (2000). The evaluation and management of lower eyelid retraction following cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 106(2), 438–459. <https://doi.org/10.1097/00006534-200008000-00033>

Pereira, M. G., Rodrigues, M. A., & Rodrigues, S. A. (2010). Eyelid entropion. *Seminars in ophthalmology*, 25(3), 52–58. <https://doi.org/10.3109/08820538.2010.488573>

Robinson, F.O., & Collin, J.R.O. (2008). Ectropion. Yanoff, M. & Duker, J.S. (Ed.) Yanoff & Duker Ophthalmology (3rd ed., chapter 12-7). China: Elsevier.

Quickert, M. H., & Rathbun, E. (1971). Suture repair of entropion. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 85(3), 304–305. <https://doi.org/10.1001/archophth.1971.00990050306012>

Scheepers, M. A., Singh, R., Ng, J., Zuercher, D., Gibson, A., Bunce, C., Fong, K., Michaelides, M., & Olver, J. (2010). A randomized controlled trial comparing everting sutures with everting sutures and a lateral tarsal strip for involutional entropion. *Ophthalmology*, 117(2), 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2009.06.056>

Shore, J. W., Foster, C. S., Westfall, C. T., & Rubin, P. A. (1992). Results of buccal mucosal grafting for patients with medically controlled ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*, 99(3), 383–395. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31962-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31962-1)

Tyers A.G., & Collin, J.R.O. (1995). *Colour atlas of ophthalmic plastic surgery*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.

Vallabhanath, P., & Carter, S. R. (2000). Ectropion and entropion. *Current opinion in ophthalmology*, 11(5), 345–351. <https://doi.org/10.1097/00055735-200010000-00010>

Verity, D. H., & Collin, J. R. (2004). Eyelid reconstruction: the state of the art. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 12(4), 344–348. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000130577.04818.1c>

Wesley, R. E., & Collins, J. W. (1983). Combined procedure for senile entropion. *Ophthalmic surgery*, 14(5), 401–405.

Wozniak, K., & Sommer, F. (2010). Operative Entropiumkorrektur [Surgical management of entropion]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 107(10), 905–910. <https://doi.org/10.1007/s00347-009-2125-8>

Muğla Bölgesindeki Şaşılık Hastalarının Demografik Özellikleri

Murat KAŞIKCI¹

GİRİŞ

Şaşılık, bir gözün diğerine göre yatay, dikey veya burulma kayması ile karakterize edilen bir oküler dizilim bozukluğudur. Çocuklarda yaygın olarak tanınmasına rağmen, yetişkinlerde de travma, cerrahi işlemler, tiroiddisfonksiyonu, kraniyal sinir felçleri veya diğer nörolojik hastalıklar gibi çeşitli durumlara ikincil olarak şaşılık gelişmektedir (Liu vd., 2010: 537). Çocukluk çağı şaşılığı, dünya çapındaki epidemiyolojik araştırmalarla iyi bir şekilde karakterize edilmiş olsa da yetişkinler arasında yayınlanmış şaşılık raporları nadirdir ve neredeyse tamamen, yalnızca cerrahi müdahale için sevk edilen kurum bazlı hasta serileridir. (Scott vd., 1995: 350; Beauchamp vd., 2003: 237; Mills vd., 2004: 1258). Bu tür raporlar, bozukluğun yetişkinlerde gerçek insidansı ve demografik özellikleri hakkında çok az veri sağlar.

Güneybatı Anadolu'nun Ege ve Akdeniz bölgelerinin kesişme noktasında yer alan Muğla, Türkiye'nin Antalya'dan sonra en çok turist alan, önemli tarım ve sanayi üretiminin gerçekleştiği merkezlerden biridir. Muğla il sınırları bakımından Ege bölgesi illerinden Aydın, Denizli, Akdeniz bölgesinden Burdur ve Antalya illerine komşudur. Merkez ilçe ile birlikte 13 ilçesi bulunmaktadır. İlin yüzölçümü 13.338 km²'dir Muğla, Ege denizi ve Akdeniz'e uzanan, irili ufaklı yüzlerce koyu barındıran 1.484 km uzunlukla Türkiye'nin en uzun kıyı şeridinde sahip ilidir. Adrese dayalı nüfus kayıt sistemi 2020 sonuçlarına göre Bodrum 181.541, Fethiye 167.114, Milas 143.254, Menteşe 113.141 ve Marmaris 95.851 nüfusla ilin büyük ilçeleri olarak dikkat çekmektedir. Aşağıdaki tabloda verilen 1980 sonrası nüfus verilerinde de görüleceği gibi Muğla, son yirmi yılda hızla göç alarak nüfusu bir milyonu aşan iller sınıfına girmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 – Muğla ilinin nüfusunun yıllara göre değişimi

Yıllar	Nüfus	Nüfus yoğunluğu
1980	438.145	33
1985	486.290	36
1990	562.809	42
2000	715.328	54
2007	766.156	57
2010	817.503	61
2015	908.877	68
2020	1.000.773	75

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Bu çalışmanın amacı, popülasyona dayalı bir tıbbi kayıt bağlantı sistemi kullanılarak geriye yönelik 10 yıllık bir süre içinde teşhis edilen popülasyonda şaşılık olgularının insidans, tip ve demografik özelliklerini incelemektir. Bu çalışmada, şaşılık hastalarının Muğla ilindeki bölgesel dağılımı, demografik özellikleri ve insidansının retrospektif analizini yapmayı amaçladık. Bu nedenle bu çalışma, Muğla bölgesindeki şaşılığın dağılımını belirlemeyi ve şaşılık epidemiyolojisi için bir referans sağlamayı amaçlamıştır.

METOD

Ocak 2012 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Muğla ilinde ikamet eden (merkez+tüm ilçeler) ve Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne gözlerde kayma şikayetiyle başvurup, düzenli dosyaları tutulmuş 812 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm klinik kayıtlar, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin bilgi merkezi sistemi tarafından sağlandı. Bu bilgiler, diğer ayrıntıların yanı sıra her hastanın adını, cinsiyetini, yaşını, adresini ve teşhisini içeriyordu. Her olgunun başvuru anında yapılmış tashihsiz ve tashihli binoküler görme, göz içi basıncı, refraktif değer, ön segment ve oküler fundus muayene bulguları mevcuttu. 6 m ve 33 cm derecelik yatay veya dikey sapma, Hirschberg yöntemi ve prizma örtme testi kullanılarak ölçülen değerler vardı. Ameliyatın ihtiyacına göre diğer yönlerde sapma dereceleri ve binoküler görme fonksiyonu kontrol edildi. Şaşılığın teşhisi ve sınıflandırılması, Türkiye'deki şaşılık sınıflandırmasına ilişkin uzman konsensüsüne (Türk Oftalmoloji Derneği Şaşılık ve Pediatrik Oftalmoloji Grubu, 2013) göre yapıldı. Katılan tüm sağlayıcılardan gelen demografik bilgiler, tıbbi teşhisler ve cerrahi müdahaleler hakkındaki özet bilgiler, her hasta için merkezi bir bilgisayarlı kayıta toplandı ve bir kişi tarafından ilçe içinde alınan tüm tıbbi bakım arasında bağlantı kuruldu.

Çalışma periyodunda daha sonra ikinci bir şaşılık şekli gelişmiş olsa bile, her olay vakası yalnızca bir kez sayıldı. Giriş kriterlerini karşılayan vakalar daha sonra ek tanı kriterlerine göre şaşılık kategorilerine göre sınıflandırıldı. 7-9 yaş arası çocuklar için önceden belirlenmiş kriterler, yetişkin başlangıçlı ekzotropya, ezotropya veya hipertropya formları için kullanıldı. Önceden belirlenmiş kriterleri karşılamadıkları için kategorize edilmesi zor olan vakalar, kıdemli araştırmacılarla ve fikir birliği ile anlaşmaya varıldı.

Muğla ili dışında ikamet eden ve Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesinde şaşılık tanısı konulan, dosya kayıtlarının düzgün tutulamaması nedeniyle çalışma için yeterli veri elde edilemeyen, nistagmus, glokom, keratopati, katarakt ve retinal bozukluk gibi oftalmolojik problemi olan, rızası olmayan ve kendileriyle iletişim kurulamayan bireyler çalışmadan hariç tutuldu.

Veri analizi

Yıllık yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş insidans oranları, 2018 ve 2020 Türkiye nüfus sayımından Muğla için yaş ve cinsiyete özgü nüfus rakamları kullanılarak belirlendi. İnsidans oranları, yaş ve cinsiyete göre Türkiye'nin nüfusuna göre ayarlandı. İnsidans tahminleri için %95 güven aralıkları, bir Poisson hata dağılımı varsayılarak hesaplandı. Zaman içindeki, yaşa göre ve cinsiyetler arasındaki eğilimler, Poisson regresyon modelleri kullanılarak değerlendirildi. Şaşılık teşhisinin cinsiyete özgü yaşam boyu riski, bu çalışmadan elde edilen insidans oranı tahminleri ve genel popülasyon için yaşam tablolarından alınan ölüm oranları kullanılarak tahmin edildi.

Bu retrospektif çalışmada verilerin analizinde SPSS versiyon 22.0 istatistik programı kullanıldı. Numaralandırma verileri ki-kare (X²) testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Onay

Çalışma, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan tüm hastalardan veya yasal temsilcilerinden alınmıştır. Yazılı onam, çalışmadan önce 18 yaş altı tüm katılımcılar adına bir ebeveyn veya vasisinden alındı.

BULGULAR

Ocak 2012 ile Aralık 2022 arasında Muğla ilinde ikamet eden ve Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne gözlerde kayma şikayetiyle başvurup, düzenli dosyaları tutulmuş olan 812 hastanın verileri retrospektif olarak kaydedildi ve analiz edildi. Hastaların yaşları 1 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaşları 18,5 idi. Hastaların %5,4'ünde (44/812) ön segment, %3,2'sinde (26/812) arka segment anormalliyi vardı. Cinsiyete göre %43,3 (352/812) erkek, %56,6 (460/812) kadındı. Zaman içinde cinsiyet kompozisyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,146$).

Şaşılık analizinde 10 yıllık süreçte Muğla ilinde toplam 812 şaşılık hastasının 252'si (%31,0) Muğla merkez, Ula, Yatağan, Kavaklıdere ve Seydikemer'de (Grup A), 231'i (%28,4) Milas, Köyceğiz, Ortaca ve Dalaman'da (Grup B) kalan 329'u (%40,5) Bodrum, Fethiye, Marmaris ve Datça'da (Grup C) ikamet etmekteydi.

Ayrıca hastalar 0-6 yaş (okul öncesi), 7-12 yaş (ilkokul), 13-18 yaş (ortaokul) ve 19 yaş üstü (yetişkin) olmak üzere dört yaş grubuna da ayrıldı (Tablo 2). Hastaların %8,5'i (69/812) 0-3, %21,5'i (175/812) 0-6, %28,6'sı (232/812) 7-12, %14,6'sı (119/812) 13-18 ve kalan %26,7'si (217/812) 18 yaşın üzerindeydi. Zaman içinde yaş grupları arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p=0,023$). Şaşılık hastalarında en büyük grubu 7-12 yaş grubu (ilkokul düzeyi) oluştururken, bunu 18 yaş üstü (yetişkinler) izledi. Tüm şaşılık hastalarının %58,6'sını (476/812) 12 yaş altı (okul öncesi ve ilkokul düzeyi) hastalar oluşturuyordu.

Tablo 2 -Muğla Bölgesi Şaşılık Hastalarının Karakteristik Özellikleri: 2012-2022

Değişkenler	2012-2022
Toplam	812
Bölge	
Grup A	252 (%31)
Grup B	231 (28,4)
Grup C	329 (%40,5)
Yaş	23,4 (1-84)
Cinsiyet (K/E)	1,31 (460/352)
0-6 YAŞ	%21,5 (175/812)
7-12	%28,6 (232/812)
13-18	%14,6 (119/812)
>18 YAŞ	%26,7 (217/812)

Dosya kayıtlarından elde edilen verilere göre Muğla merkez ve tüm ilçelerde 10 yıllık süre içinde şaşılık geliştiği görülen 812 kişinin 352 tanesi (%43,3) erkek, 460'ı da kadın (%56,6) idi. 273 hastada (%33,6) ilk başvuruda diplopi vardı. Şaşılık hastalarının 324 tanesi 18 yaş üstü 488 tanesi de 18 yaş altı idi. 18 yaş üstü şaşılık tanısı konulan olgular erişkin tip şaşılık hastası olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Çalışmada 379 hastada ezotropeya (%46,6), 261 hastada ekzotropeya (%32,2) ve 172 hastada da hiper veya hipotropeya (%21,2) saptandı. Grup A'da 252 şaşılık hastasının 125'i (%49,6) ezotropeya, 74 (%29,3) tanesi ekzotropeya ve 53 (%21,03) tanesi de hiper-hipotropeyadan oluşuyordu.

Grup B’de ise 101’i ezotrophia (%43,72) 82 ‘si ekzotrophiya (%35,49) ve kalan 48’i de (%20,77) hiper-hipotrophiya oluşuyordu. Grup C’de 153 (%46,5) hastada ezotrophia, 105 (%31,9) hastada ekzotrophia, kalan 71 (%21,5) hastada da hiper-hipotrophia var idi (Tablo 3). Grup C’de daha çok şaşılık hastasının tesbit edilmesi popülasyonun fazla olmasına dayandırıldı. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. ($p=0,063$). Tüm gruplar arasında cinsiyet açısından şaşılık prevalansında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4). ($p=0,121$)

Tablo 3 - Gruplar arasında görülen şaşılık tipleri

	Grup A	Grup B	Grup C
Ezotrophia	%49,6 (125/252)	%43,72 (101/231)	%46,5 (153/329)
Exotrophia	%29,3 (74/252)	%35,49 (82/231)	%31,9 (105/329)
Vertikal Kaymalar	%21,03 (53/252)	%20,77 (48/231)	%21,5 (71/329)

Tablo 4 - şaşılık Hastalarında şaşılık Tipleri

Ezotrophia (ET)	%46,6 (379/812)
Ekzotrophia (XT)	%32,2 (261/812)
Vertikal Kaymalar (VT)	%21,2 (172/812)

Çalışmada ezotrophia 0-6 yaş arası hastalarda en yüksek, ekzotrophia ise 0-6 yaş arası hastalarda en düşük bulundu. 0-6 yaş toplam 175 hastanın %38,7’sinde (68/175) ezotrophia, %4,3’nde (8/175) de ekzotrophia mevcuttu. Vertikal rotatuar şaşılığı olan hastaların en yüksek oranı %15,4 (27/175) ile yine 0-6 yaş arasıydı. Paralitik şaşılığı olan hastaların en yüksek oranı 18 yaşından büyük olanlarda idi (%47,90, 104/217), en düşük oranlar ise %1,14 ile 0-6 ve %1,29 ile 7-12 yaş arası hastalardı (sırasıyla 2/175 ve 3/232). 0-6 yaş ve 18 yaş üstü hastalarda şaşılık tipleri arasındaki fark zaman geçtikçe istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.000$; $p=0.001$) (Tablo 4).

Tablo 5 - 18 yaş üstü şaşılık hastalarının şaşılık tipleri

Paralitik şaşılık	%47,9 (104/217)
Konverjans Yetmezliği	%25,3 (55/217)
Mikrotrophia	%16,6 (36/217)
Diverjans Yetmezliği	%10,2 (22/217)

Ekzotrophia hastalarının %10,3’ (27/261) 0-6 yaş arasında, yine %10,3’ (27/261) 3 yaşın altında, %15,5’i (40/261) 4-6 yaşında, %31,8’i (83/261) 7-12 yaşında, %11,4’ (30/261) 13-18 yaşında ve %20,6’sı da (54/261) 18 yaşın üzerindeydi. Zaman geçtikçe farklı yaş grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.303$). şaşılık hastalarında ilkokul düzeyindeki hastalar (7-12 yaş) en büyük grubu oluştururken bunu okul öncesi dönemdeki hastalar (4-6 yaş) takip etti. Bu arada, 12 yaşın altındaki hastalar (okul öncesi ve ilkokul düzeyi), tüm hastaların %36’sını (94/261) oluşturuyordu ve bunların %42,5’i (40/94) 4-12 yaşındaydı.

İntermittan ekzotrophia bu çalışmada en yaygın ekzotrophia tiptiydi, bu nedenle 192 (%73,5, 192/261) intermittan ekzotrophia vakasının cinsiyet, yaş ve şaşılık tipleri istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar, hastaların %50,6’sının (132/261) erkek, %49,4’sinin (129/261) kadın olduğunu gösterdi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,055$). İntermittan ekzotrophia, temel tip ve konverjans yetersizliği tipi olarak sınıflandırıldı. %80’i (154/192) temel tip kalan %20’si de (38/192) konverjans yetersizliğinden oluşuyordu. 10 yıllık çalışma süresi boyunca iki tip arasındaki farklar zaman içinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$)

Tüm hastaların %23'üne (187/812) ameliyat yapıldı. Bunların %52,6'sı (20/38) erkek, %47,4'ü (18/38) kadındı. Cerrahi yapılan hastalar 91 (%48,6) hasta ile en fazla grup 3 hastalarından oluşuyordu. 0-6 yaş hastaların cerrahi oranı %47,2 ile (88/187) en fazla idi. 18 yaş üzeri hastaların oranı ise %4,2 (8/187) ile tüm yaş grupları arasında en düşük idi.

Çalışmada 18 yaş büyüklerde şaşılık için yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış yıllık insidans oranı 100.000 kişide 46,3 vakaydı. 18 yaş üzerinde bulunan 217 şaşılık hastasının 104 tanesinde (%47,9) paralitik şaşılık, 55 hastada (%25,3) konverjans bozukluğu, 36 hastada (%16,6) dar açılıtropi ve 22 hastada (%10,2) diverjans yetmezliği görüldü.

Paralitik şaşılığın alt tipleri için yıllık insidans oranları, altıncı sinir felci için 100.000 kişi başına 12,8 vaka, dördüncü sinir için 100.000 kişi başına 7,3 vakayı içermekte ve üçüncü sinir felci için bu durum 100.000 kişi başına 8,7 vaka idi. Paralitik şaşılık altıncı dekattan sonra zirveye ulaşırken, konverjans yetersizliği, mikrotropi ve diverjans yetersizliği yaşamın ilk yıllarında en yüksek insidansa sahipti.

Erişkinlerde ise yeni başlayan şaşılık insidansının yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı gözlemlendi. Erkeklerde paralitik şaşılık insidansı kadınlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksekti ($p=0,004$). Paralitik şaşılığın alt gruplarını değerlendirirken, erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek üçüncü sinir felci insidansı vardı ($p= 0,003$), ancak altıncı sinir veya dördüncü sinir felci için cinsiyet açısından anlamlı bir farkı saptanmadı.

TARTIŞMA

Şaşılıkla ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, farklı popülasyonlar arasında şaşılık prevalansının bölgeye ve etnik kökene göre değişebilir. Araştırmalarda 6 ila 71 aylık çocuklar arasında şaşılık yaygınlığı sırasıyla %2,7 ila %3,55 olarak ve ezotrophia ile ekzotrophiyanın, şaşılık vakalarının yarısından sorumlu olduğu raporlanmıştır (Friedman vd., 2009: 2130). Şaşılık 6-72 aylık çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (McKean-Cowdin vd., 2013: 2120). Bir çalışmada 6-72 aylık çocuklar arasında şaşılık prevalansı %0.80 ve ekzotrophiyanın ezotrophiya oranı 7:1 olup ekzotrophiyanın %63'ü intermittan olarak bulunmuştur (Chia vd., 2010: 3414).

Bu çalışma, Muğla ili merkez ve tüm ilçelerinden polikliniğe başvuran bir popülasyonda şaşılığın insidansı ve çeşitli alt tipleri hakkında veri sağlar. Geriye yönelik dosya taraması ile tesbit edilen şaşılık olguları ikamet ettikleri yere göre gruplara ayrıldı. 10 yıllık süreçte toplam 812 şaşılık tanılı başvuru oldu. Gruplar arasında şaşılık başvuruları açısından birbirleriyle benzerlik vardı. Yine cinsiyet açısından da gruplar birbirine benzer bulundu. En fazla kayma tipi ezotrophia idi. Ezotrophiya, ekzotrophia ve dikey kaymalar takip etti.

Ekzotrophiyanın intermittan formu daha fazla idi (Yu vd., 2002: 855). Erişkinlerde görülen en sık şaşılık tipi de paralitik şaşılıktı (Martinez-Thompson vd., 2014: 881).

Ezotrophia, yaşamın ilk 10 yılında en sık görülen şaşılıktır ve popülasyona dayalı bir çalışma, çocukluk ezotrophiyasının akomodatif ve akomodatif olmayan edinilmiş formlarının en sık görüldüğü raporlanmıştır (Greenberg vd., 2007: 173). İntermittan ekzotrophia ve konverjans yetmezliği çocukluk ekzotrophiyasının en sık görülen şeklidir (Govindan vd., 2005: 106). Farklı şaşılık türlerinin insidansı ırk, genetik ve kırma kusurları ile ilişkili olabilir. Prematürite ve hamilelik sırasında annenin sigara içmesinin daha yüksek pediatrik ezotrophia ve ekzotrophia riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cotter vd., 2011: 2254). Ayrıca, şaşılık gebelik yaşı, hipermetrop kırma kusuru ve astigmatizm ile ilişkilendirilmiştir (Fieß vd., 2017: 6). Daha düşük gebelik yaşı ve daha ağır bir plasenta ile ezotrophia; ekzotrophia, annede önceden tedavi edilmiş hipertansiyon öyküsü ve gebeliğin erken döneminde annenin keyif verici ilaçlar kullanması ile ilişkilendirilmiştir (Lingham vd., 2020: 74.e3). Çocukların

görme ve binoküler görme işlevinin erken taranması, ekzotropyainsidansı ile ilişkilidir. Erken görme taraması, intermittekanekzotropyanın saptanması için bir fırsat sağlar ve bu da hastalığın tanı düzeylerini artırır. Hastalığın özelliklerine göre ameliyat zamanlamasının seçimi önemli bir rol oynayabilir. Ezotropyalı çocukların çoğunda kırma kusurları ve ambliyopi vardır. Doğru numaralıgözlük kullanımı, ezotropyada göz pozisyonu üzerinde düzeltici bir etkiye sahiptir ve bu da cerrahi müdahale ihtiyacını azaltabilir. Aksine, ekzotropyalı hastalarda birincil tedavi cerrahidir. Erken şaşılık cerrahisi, yalnızca şaşılığın neden olduğu binoküler görme işlevindeki hasarı azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda ameliyattan sonra görme işlevinin düzelmesini da kolaylaştırabilir.

Intermittekanekzotropya en yaygın ekzotropya tipidir ve tüm ekzotropyalı hastaların %50-90'ını oluşturur (Nusz vd., 2006: 1156). Bu çalışmada, intermittekanekzotropya tüm ekzotropya hastaları arasında en yüksek oranda (%73,5) saptandı. Bu çalışmada, intermittekanekzotropya hastalarının ana cerrahi grubunu okul öncesi ve ilkökul çağındaki çocuklar oluşturdu ve temel tip, intermittekanekzotropyanın ana tipiydi. Şaşılık hastalarının sayısı 2012'den 2016'ya kadar her yıl nispeten sabit seyretti, ancak 2017-2022 döneminde ise her yıl kademeli olarak arttığı gözlemlendi. Ezotropya, şaşılığın en yüksek formuydu ve ekzotropya, 0-6 yaş arası hastalarda en düşük seviyedeydi.

Intermittekanekzotropyası olan hastaların, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında görsel performans açısından çok daha yüksek bir risk altında olduğu bulunmuştur (Hirota vd., 2020: e0230788). Şaşılık hastalarında torasikskolyozun gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (Pan vd., 2020: 788). İXT'li hastalarda stereopsis için zamansal entegrasyon bozulmuştur, bu da yüksek optimal stereo keskinliğe ulaşmak için daha uzun kritik entegrasyon süresi gerektirdiği raporlanmıştır (Wu vd., 2020: 133). Tedavi edilmeyen şaşılığı olan çocuklarda binoküler görme bozukluğu gelişebilir, bu da diğer çocuklarla sosyal etkileşim kurma becerilerini engelleyebilir. Çocuklarda dürbün ve stereopsis eksikliği, özellikle statik denge ve yakalama görevleri için önemli motor becerilerde bozulma ile ilişkilidir (Hemptinne vd., 2020: 76.e4). Çocuklar daha sonra bir aşağılık duygusu geliştirebilir ve normal bir hayat sürdüremezler. (Wang vd., 2020: 405; Yuan vd., 2021: 926). Şaşılık cerrahisi çocukların fiziksel ve psikolojik işlevleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Daha büyük düzeltmeler olan çocuklar, ameliyattan sonra yaşam kalitelerinde daha büyük iyileşmeler yaşarlar (Ziaei vd., 2022: 4. Çocukluk çağında geniş açılı ekzotropyası olan erişkinlerde, başarılı cerrahi düzeltmeden sonra stereopsis iyileştirilebilir (Yao vd., 2019: 152). Aynı zamanda, ulusal yaşam kalitesindeki ve çocuk hastalıkları konusundaki farkındalıktaki gelişmelerle birlikte, şaşılığı olan çocukların birçok ebeveyni, şaşılığın erken tedavisinin çocukların iyi bir stereo görüş elde etmesini sağlayabilir. Daha da önemlisi, şaşılığı olan popülasyonların erken tedaviye ihtiyacı vardır. Bu çalışma, şaşılık ameliyatı geçiren hastalarda ilkökul çağındakilerin (yani 7-12 yaş) en büyük grubu oluşturduğunu, okul öncesi ve ilkökul seviyesindekilerin (yani 0-12 yaş) ise şaşılık ameliyatı geçiren tüm hastaların %72'si olduğunu gösterdi. Bazı ebeveynler, şaşılığın binoküler görme işlevine zarar verebileceğinden endişe etmenin yanı sıra, şaşılığın çocuklarının normal psikolojik gelişimi üzerindeki etkisinden de endişe duymaktadır.

Yetişkinler arasındaki oküler kayma çocuklardakinden önemli ölçüde farklıdır. Pediatrik şaşılık, hastaların %88'inin yaşamın altıncı yılında teşhis edildiği, bir hastalıktır (Mohney, 2007: 466). Hastaların üçte ikisinde ezotropya görülür, büyük oranda ambliyopi vardır buna karşılık diplopi nadirdir (Liu vd., 2010: 537). Erişkin başlangıçlı şaşılık, yaşamın sekizinci on yılında ortaya çıkar ve artan yaşla ilişkilidir. Ezotropya, ekzotropya ve hipertropya benzer sıklıkta meydana gelir. Erişkin başlangıçlı şaşılık, ambliyopi veya azalmış görme ile ilişkili değildir, bunun yerine felçli bir bozukluğun veya kalıcı çift görme ile birlikte küçük ama rahatsız edici sapmaların sonucu olma

olasılığı daha yüksektir. Konverjans yetersizliği ve süperioroblik felçler, hem çocuklar hem de yetişkinler arasında yaygın olan görülen oküler kayma biçimleridir. Bu çalışmada hem erişkin başlangıçlı hem de küçük çocuklarda tespit edilen oküler kaymalar incelendi.

Şaşılık hakkında daha önce yapılan çalışmalar hem çocukluk hem de erişkin başlangıçlı formları içeren, kurum temelli serilerdir (Beauchamp vd., 2003: 238; Scott vd., 1995: 349). Paralitık şaşılık (%33-%36) ve restriktif şaşılık (%9,8-%19) bu raporlarda tanımlanan en yaygın başlangıçlı şaşılık türleriydi. Bu çalışmada erişkin başlangıçlı şaşılığın en yaygın türü paralitık şaşılık olarak tespit edilmesine rağmen (%26,2), diğer tür şaşılık tipleri ile arasında pek fazla fark yoktu. Repka vd. (2012) tarafından 9 yıllık bir dönemde şaşılık teşhisini araştırdıkları yakın tarihli bir çalışmada, paralitık şaşılık, ezotrophia ve ekzotrophia yaygın olarak gözükmekte iken, çalışma hastalarının sadece %2,3'üne şaşılık cerrahisi uygulandı. Bu çalışmaya benzer şekilde artan yaşla birlikte erişkin şaşılık insidansında anlamlı bir artış tespit edilmiş olsa da çalışmaya dahil edilen olgular 65 yaş üzerindeydi.

Patel vd. (2004), altıncı sinir felci insidansını belirlemek için 1978-1992 arası geriye dönük popülasyona dayalı bir çalışma yürüttü. Altıncı sinir felci için yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış yıllık insidans oranı, 100.000 kişi başına 11,3 vaka idi. Bu çalışma 100.000 kişi başına 12,8 vaka ile insidans oranı ile benzer bulundu.

Bu çalışmada erişkin başlangıçlı şaşılık insidansının, yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı gözlemlendi. Yaşla birlikte artan bu insidans eğilimi, erişkin başlangıçlı şaşılığın başlıca formlarının her birinde görüldü: paralitık, konverjans yetmezliği, mikrotropi ve diverjans yetmezliği. Paralitık şaşılık için, yaş ve insidans arasındaki ilişki, hipertansiyon ve diyabet gibi vaskülopatik hastalıkların yaşa bağlı artışı ile ilişkili olabilir. Önceki serilerde, oküler motor sinir felçlerinin nedenleri olarak genellikle hipertansiyon veya diyabet sayılmıştır (Rucker, 1958: 789; Rucker, 1966: 1295; Rushvd., 1981: 77; Berlit, 1991: 13; Richardsvd., 1992: 492). Yine, 2 vaka kontrol çalışmasında hipertansiyon ve diyabet ile oküler motor sinir felçleri arasında bir ilişki olduğu bildirmiştir (Jacobsonvd., 1994: 963; Patel vd., 2005: 764). Ayrıca Patel vd. (2004), diyabet ve hipertansiyon ile altıncı sinir felci arasında bir ilişkiden bahsetmektedir. Ancak izole dördüncü veya üçüncü sinir felçleri için benzer bir popülasyona dayalı vaka kontrol çalışması bildirilmemiştir.

Kafa travması genellikle dördüncü sinir felcinin en yaygın tanımlanabilir nedeni olarak rapor edilmiştir, (Rucker, 1958: 788; Rucker, 1966: 1295; Rushvd., 1981: 78; Richardsvd., 1992:491) ve bildirilen yakın kafa travması insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (Klauber vd., 1981: 505). Bu; dördüncü sinir felci insidansının erkeklerde daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Yaşlılarda konverjans ile ilgili zorluk birkaç vaka serisinde rapor edilmiştir, bu da mevcut çalışmadaki konverjans yetersizliği insidansının yaşla birlikte arttığı bulgusunu desteklemektedir (Pickwell, 1985: 348; Brucevd., 1995: 409; Ogurovd., 2004: 179).Pickwell (1985), kentsel bir nüfusta konverjans yetersizliği olan bireylerin yüzdesinin, yaklaşık 55 ila 60 yaşına kadar kademeli olarak arttığını ve 55 yaşında yaklaşık %25'ten yaşlılarda %60'ın üzerine çıktığını bildirmiştir. Ek olarak, Oguro vd. (2004), 113 sağlıklı bireyin konverjansını değerlendirmiş ve azalmış konverjansın yaşla birlikte arttığını ve seksenli yaşlardaki bireylerin yaklaşık %70'ini etkilediğini bulmuşlardır.

Hem Jacobson (2000)hem deMittelman (2006), diverjans yetersizliğinden etkilenen bireylerin ortalama yaşının 65,5 olduğunu bulmuşlardır ki bu da bu çalışma ile tutarlıdır.

Bu çalışmada konverjans veya diverjans yetmezliği olan bazı bireylerde çocukken oküler kaymalar olmuş olabilir veya bunu telafi edebilmiş ve yetişkinlikte semptomatik hale gelmeden önce hala teşhis edilmemiş olabilir. Bu aynı zamanda küçük açılı hipertropiyası olan bireyler için de geçerli

olabilir, bazılarında çift görme ortaya çıkana kadar fark edilmeyen küçük dikey foryalar olabilir. Küçük açılı hipertropinin yaşla birlikte önemli ölçüde artmasının nedenleri belirli değildir.

Çalışma sonuçlarının genelleştirilebilirliği, Muğla ili ve tüm ilçelerini içine alan ırksal ve etnik bileşimi göz önüne alındığında da sınırlı sayılabilir. Çalışma son 10 yılda tanı konmuş şaşılık olgularını içermektedir. Ayrıca geriye yönelik dosya taraması ile verilere ulaşılabildiğinden çalışmanın tek dayanağı dosya kayıtlarıdır. Bu çalışma, 100.000 kişi başına 46,3 vaka olarak bildirilen yıllık yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş insidans oranı ile yaşamın ileri dekatlarında yüksek insidans ve tahmini bir yaşam boyu risk ile yeni başlayan şaşılık insidansına ilişkin popülasyona dayalı verileri sunmuştur.

Bu çalışmada 10 yıllık süreçte Muğla şehir merkezi ile tüm ilçelerinden başvuran ve şaşılık tanısı konulan olguların demografik özelliklerini incelemeyi planlamış, çocuk hastalara daha erken müdahale gerekliliği vurgusu yapılmıştır. Hastalık nispeten ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde şaşılığı olan birçok çocuk hastanelerde taranır ve tedavi edilir. Ayrıca göz hekimlerinin teknik seviyelerinin sürekli gelişmesi ile birlikte şaşılık tedavisi daha profesyonel hale gelmiş ve bu da cerrahinin başarılı olma ihtimalini artırmıştır. Her oftalmolog şaşılık için standartlaştırılmış operatifendikasyonlara hâkim olmalıdır. Şaşılıkla ilgili tanıtım ve eğitim çalışmaları sadece hastanelerde değil, toplumlarda ve okullarda da yapılmalıdır. Bu her yurttaşın şaşılık konusunda belli bir düzeyde bilgi sahibi olmasını sağlar. Şaşılığın daha erken tanınabilmesi için göz hekimlerinin okul öncesi dönemdeki çocuklara daha sık göz muayenesi yapmaları gerekmektedir.

SONUÇ

Yapılan bu çalışma ile Muğla bölgesindeki şaşılık hastalarının demografik özellikleri ile birlikte bu hastalığın insidansını araştırılmıştır. Çalışmanın en önemli sınırlı tarafı bu olabilir ve çalışmanın sonuçları genellenemez. Veri analizi, ilkökul çocuklarının Muğla bölgesinde en büyük şaşılık grubunu oluşturduğunu gösterdi. Ezotrophia en yaygın şaşılık tipi idi ve bunu ekzotrophia takip ediyordu. İntermittan ekzotrophia da en yaygın ekzotrophia tipi idi. Şaşılık stratejileri, çocukları ve ebeveynlerini şaşılık ve erken tarama ve müdahalelerin önemi hakkında eğitmeyi amaçlamalıdır.

KAYNAKLAR

- Beauchamp, G. R., Black, B. C., Coats, D. K., Enzenauer, R. W., Hutchinson, A. K., Saunders, R. A., ... & Felius, J. (2003). The management of strabismus in adults—I. Clinical characteristics and treatment. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 7(4), 233-240. doi: 0.1016/S1091-8531(03)00112-5
- Berlit, P. (1991). Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV and VI a retrospective study of 412 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 103(1), 10-15. doi: 10.1016/0022-510X(91)90276-D
- Bruce, A. S., Atchison, D. A., & Bhoola, H. (1995). Accommodation-convergence relationships and age. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 36(2), 406-413.
- Chia, A., Dirani, M., Chan, Y. H., Gazzard, G., Eong, K. G. A., Selvaraj, P., ... & Saw, S. M. (2010). Prevalence of amblyopia and strabismus in young Singaporean Chinese children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(7), 3411-3417. doi:10.1167/iovs.09-4461.
- Cotter, S. A., Varma, R., Tarczy-Hornoch, K., McKean-Cowdin, R., Lin, J., Wen, G., ... & Giordano, L. (2011). Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies. *Ophthalmology*, 118(11), 2251-2261. doi:10.1016/j.ophtha.2011.06.032.
- Fieß, A., Kölb-Keerl, R., Schuster, A. K., Knuf, M., Kirchhof, B., Muether, P. S., & Bauer, J. (2017). Prevalence and associated factors of strabismus in former preterm and full-term infants between 4 and 10 Years of age. *BMC ophthalmology*, 17(1), 1-9. doi:10.1186/s12886-017-0605-1.
- Friedman, D. S., Repka, M. X., Katz, J., Giordano, L., Ibrionke, J., Hawse, P., & Tielsch, J. M. (2009). Prevalence of amblyopia and strabismus in white and African American children aged 6 through 71 months: the Baltimore Pediatric Eye Disease Study. *Ophthalmology*, 116(11), 2128-2134. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.034.
- Govindan, M., Mohny, B. G., Diehl, N. N., & Burke, J. P. (2005). Incidence and types of childhood exotropia: a population-based study. *Ophthalmology*, 112(1), 104-108. doi:10.1016/j.ophtha.2004.07.033.
- Greenberg, A. E., Mohny, B. G., Diehl, N. N., & Burke, J. P. (2007). Incidence and types of childhood esotropia: a population-based study. *Ophthalmology*, 114(1), 170-174. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.072.
- Hemptinne, C., Aerts, F., Pellissier, T., Ruiz, C. R., Cardoso, V. A., Vanderveken, C., & Yüksel, D. (2020). Motor skills in children with strabismus. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 24(2), 76-e1. doi:10.1016/j.jaapos.2020.01.005.
- Hirota, M., Yada, K., Morimoto, T., Endo, T., Miyoshi, T., Miyagawa, S., ... & Fujikado, T. (2020). Objective evaluation of visual fatigue in patients with intermittent exotropia. *PloSone*, 15(3), e0230788. doi:10.1371/journal.pone.0230788.
- Jacobson, D. M. (2000). Divergence insufficiency revisited: natural history of idiopathic cases and neurologic associations. *Archives of Ophthalmology*, 118(9), 1237-1241. doi: 10.1001/archophth.118.9.1237
- Jacobson, D. M., McCanna, T. D., & Layde, P. M. (1994). Risk factors for ischemic ocular motor nerve palsies. *Archives of Ophthalmology*, 112(7), 961-966. doi:10.1001/archophth.1994.01090190109029

Klauber, M. R., Barrett-Connor, E., Marshall, L. F., & Bowers, S. A. (1981). The epidemiology of head injury: a prospective study of an entire community—San Diego County, California, 1978. *American journal of epidemiology*, 113(5), 500-509. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113125

Lingham, G., Mackey, D. A., Sanfilippo, P. G., Mountain, J., Hewitt, A. W., Newnham, J. P., & Yazar, S. (2020). Influence of prenatal environment and birth parameters on amblyopia, strabismus, and anisometropia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 24(2), 74-e1. doi:10.1016/j.jaapos.2019.12.013.

Liu, G. T., Volpe, N. J., & Galetta, S. L. (2010). *Neuro-ophthalmology: Diagnosis and Management*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 491e3, 536–539.

Martinez-Thompson, J. M., Diehl, N. N., Holmes, J. M., & Mohnney, B. G. (2014). Incidence, types, and lifetime risk of adult-onset strabismus. *Ophthalmology*, 121(4), 877-882. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.030.

McKean-Cowdin, R., Cotter, S. A., Tarczy-Hornoch, K., Wen, G., Kim, J., Borchert, M., ... & Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. (2013). Prevalence of amblyopia or strabismus in asian and non-Hispanic White preschool children: multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*, 120(10), 2117-2124. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.001.

Mills, M. D., Coats, D. K., Donahue, S. P., & Wheeler, D. T. (2004). Strabismus surgery for adults: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 111(6), 1255-1262. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.03.013

Mittelman, D. (2006). Age-related distance esotropia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 10(3), 212-213. doi: 10.1016/j.jaapos.2006.01.217

Mohnney, B. G. (2007). Common forms of childhood strabismus in an incidence cohort. *American journal of ophthalmology*, 144(3), 465-467. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.011

Nusz, K. J., Mohnney, B. G., & Diehl, N. N. (2006). The course of intermittent exotropia in a population-based cohort. *Ophthalmology*, 113(7), 1154-1158. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.033.

Oguro, H., Okada, K., Suyama, N., Yamashita, K., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2004). Decline of vertical gaze and convergence with aging. *Gerontology*, 50(3), 177-181. doi: 10.1159/000076777

Pan, X. X., Huang, C. A., Lin, J. L., Zhang, Z. J., Shi, Y. F., Chen, B. D., ... & Wang, X. Y. (2020). Prevalence of the thoracic scoliosis in children and adolescents candidates for strabismus surgery: results from a 1935-patient cross-sectional study in China. *European Spine Journal*, 29(4), 786-793. doi:10.1007/s00586-020-06341-7.

Patel, S. V., Holmes, J. M., Hodge, D. O., & Burke, J. P. (2005). Diabetes and hypertension in isolated sixth nerve palsy: a population-based study. *Ophthalmology*, 112(5), 760-763. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.057

Patel, S. V., Mutyala, S., Leske, D. A., Hodge, D. O., & Holmes, J. M. (2004). Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. *Ophthalmology*, 111(2), 369-375. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.024

Pickwell, L. D. (1985). The increase in convergence in adequacy with age. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 5(3), 347-348. Doi: 10.1111/j.1475-1313.1985.tb00677.x

Repka, M. X., Yu, F., & Coleman, A. (2012). Strabismus among aged fee-for-service Medicare beneficiaries. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 16(6), 495-500. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.07.010

Richards, B. W., Jones Jr, F. R., & Younge, B. R. (1992). Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *American Journal of Ophthalmology*, 113(5), 489-496. doi: 10.1016/S0002-9394(14)74718-X

Rucker, C. W. (1958). Paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *American Journal of Ophthalmology*, 46(6), 787-794. doi: 10.1016/0002-9394(58)90989-9

Rucker, C. W. (1966). The causes of paralysis of the third, fourth and sixth cranial nerves. *American Journal of Ophthalmology*, 61(5), 1293-1298. doi: 10.1016/0002-9394(66)90258-3

Rush, J. A., & Younge, B. R. (1981). Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: cause and prognosis in 1,000 cases. *Archives of Ophthalmology*, 99(1), 76-79. doi:10.1001/archophth.1981.03930010078006

Scott, W. E., Kutschke, P. J., & Lee, W. R. (1995). 20th annual Frank Costenbader Lecture-adult strabismus. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 32(6), 348-352. doi: 10.3928/0191-3913-19951101-05

Wang, Y., Xu, M., Yu, H., Xu, J., Hou, F., Zhou, J., & Yu, X. (2020). Health-related quality of life correlated with the clinical severity of intermittent exotropia in children. *Eye*, 34(2), 400-407. doi:10.1038/s41433-019-0557-1.

Wu, H., Li, X., Tang, Y., Xu, Q., Zhang, X., Zhou, L., ... & Yang, Z. (2020). Optimal stereo acuity reveals more than critical time in patients with intermittent exotropia. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 133. doi:10.3389/fnins.2020.00133.

Yao, J., Qu, X., Lin, J., & Liu, H. (2019). Does successful surgical correction of childhood large angle exotropia in adults make any difference to binocularity and quality of life? *Strabismus*, 27(3), 149-155. doi:10.1080/09273972.2019.1643895.

Yu, C. B., Fan, D. S. P., Wong, V. W. Y., Wong, C. Y., & Lam, D. S. C. (2002). Changing patterns of strabismus: a decade of experience in Hong Kong. *British Journal of Ophthalmology*, 86(8), 854-856. doi:10.1136/bjo.86.8.854.

Yuan, C. Q., Zhu, H., Zhu, J. Y., Xiao, L. X., Zhang, Q., & Liu, H. (2017). The effect of surgical methods and postoperative eye position on the quality of life in patients with intermittent exotropia. *[Zhonghua yan ke zaZhi] Chinese Journal of Ophthalmology*, 53(12), 924-930. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.12.009.

Ziaei, H., Katibeh, M., Mohammadi, S., Mirzaei, M., Moein, H. R., Kheiri, B., ... & Rajavi, Z. (2016). The impact of congenital strabismus surgery on quality of life in children. *Journal of ophthalmic & vision research*, 11(2), 188. doi:10.4103/2008-322X.183918.

Daidzein ve Kolorektal Kanser

Altınay ALTINKAYNAK¹

Meltem BARAN²

Orhan KOÇAK³

Esra TANYEL AKÇİT⁴

Ece ŞİMŞEK⁵

Giriş

Kolorektal kanser (KRK), Dünya’da en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de KRK insidansı erkeklerde %9,1-14,7 kadınlarda ise %8,0-11,5 arasındadır (WHO: Globocan, 2020: 1). Kadınlarda hastalığın insidansı ve mortalitesi erkeklere göre yaklaşık %25 daha azdır (Dekker, et al. 2019: 1467). KRK şimdiye kadar yaşlı popülasyonda görülen bir hastalık olarak bilinmekle birlikte 2030 yılına kadar kolon kanseri insidans oranının 20-34 yaş arası genç yetişkinlerde %90 artabileceği öngörülmektedir (Bailey, et al. 2015: 17). Birçok hastalıkla benzer bir şekilde KRK’nin gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır (Lichtenstein, et al. 2000: 78-84). İkiz bireyler ve aile çalışmalarıyla birlikte KRK’nin kalıtım derecesinin sadece %12-35 olduğu gösterilmiştir (Czene, et al. 2002: 264; Foulkes, 2008: 2148; Lichtenstein, et al. 2000: 78). Bu durum, çevrenin KRK gelişimi üzerine etkisinin önemli olduğunu göstermektedir (Wong ve Yu, 2019: 690). Çevresel risk faktörleri arasında genellikle batılılaşmakla ilişkilendirilen obezite, fiziksel aktivitenin azalması, dengesiz beslenme, alkol ve sigara içmek yer almaktadır (Keum and Giovannucci, 2019: 713). Yıllar içerisinde kanserin patogenizini açıklayan moleküler mekanizmaların anlaşılması antikanser ilaçların gelişmesini sağlamıştır. Bu hastalıkla mücadele etmek için günümüzde alınabilecek önlemler dengeli bir diyet ve sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürmek, yüksek riskli popülasyonlarda kanser tarama programlarıyla erken teşhisi sağlamak ve kanser bakımı ile araştırmalarına devam etmektir (Guren, 2019: 895). Mevcut olan geleneksel kanser tedavisinin sınırları mevcuttur. Diyet fitokimyasalları çeşitli kanser hücrelerinde apoptozun ve otofajinin uyarılmasını minimal toksisite ve gelişmiş biyolojik aktivite ile sağlayabildiklerinden dolayı bu engellerin aşılması için araştırılmaktadır (Patra, et al. 2021: 1). Daidzein, polifenollerin izoflavon grubuna ait bir fitokimyasaldır. Yapılan çalışmalarda daidzenin antikanser, diyabetin komplikasyonlarını hafifletme, kardiyovasküler hastalıklardan korunma, menopozun olumsuz etkilerini geciktirme gibi etkileri bildirilmiştir (Khaodhiar, et al. 2008: 5; Laddha and Kulkarni, 2021: 119664; Li et al. 2022: 9576; Ranjithkumar, et al. 2021: 8-9).

¹ Altınay Altınkaynak, Akdeniz Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik

² Meltem Baran, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoteknoloji

³ Orhan Koçak, Akdeniz Üniversitesi, Biyoloji

⁴ Esra Tanyel Akçit, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoteknoloji

⁵ Ece Şimşek, Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoteknoloji

YÖNTEM

Araştırma konusuyla ilgili makaleler için PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Science Direct(<https://www.sciencedirect.com>) ve Google Scholar(<https://scholar.google.com>) gibi farklı tıbbi veri tabanlarında kapsamlı bir araştırma yapılmıştır. 1994 ile 2023 yılları arasındaki konuyla ilgili çalışmalar derleme makaleye dahil edilmiştir. Arama sorgusunda sırasıyla “soya”, “soya izoflavonları”, “flavonoid”, “izoflavon”, “soya ürünleri”, “daidzein”, “genistein”, “fitoöstrojenler”, “kanser”, “kolorektal kanser”, “kolorektal neoplazm”, “kolon kanseri”, “kolorektal kanser riski”, “kolorektal kanser insidansı”, “kolorektal kanser mortalitesi”, “kolorektal kanser oranları”, “gastrointestinal sistem kanserleri”, “soya kolorektal kanser”, “izoflavon kolorektal kanser”, “daidzein kolorektal kanser”, “soya ürünleri kolorektal kanser”, “soya kanser riski”, “izoflavon kanser riski”, “daidzein kanser riski”, “daidzein kolorektal kanser riski” terimleri ve bunların varyantları kullanılmıştır. Yayınlanmamış literatür taraması yapılmamıştır.

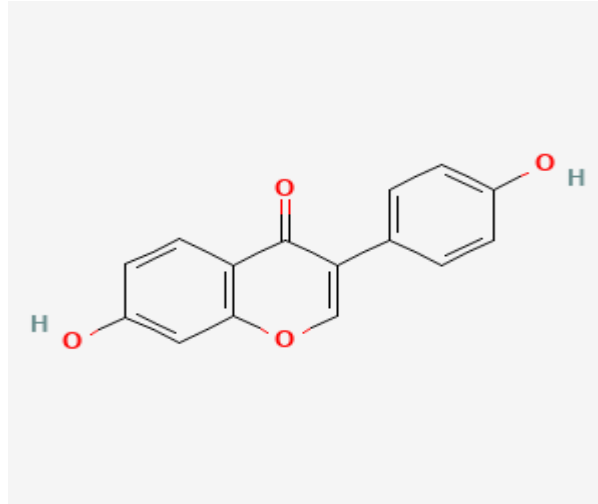
İsoflavonoidler

Fitoöstrojenler, moleküler yapıları ve boyutları omurgalıların östrojenlerine benzeyen 17β -estradiol formunda olan fenolik bileşiklerdir. Bunlar flavonoid olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılırlar(Gomez-Zorita, et al. 2020: 1; Krizova et al. 2019: 1). Flavonoidler sebze, meyve ve tahıl gibi bitkisel besinlerde yaygın olarak bulunan, insan beslenmesinde antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle öne çıkan polifenollerdir(Shen, et al. 2022: 132531). Bu bileşikler izoflavonoidler, flavanonlar, flavanoller, flavonoller, flavonlar ve antosiyanidinler olmak üzere 6 gruba ayrılmışlardır(Kopustinskiene, et al. 2020: 1). İzoflavonoidler, memelilerde fitoöstrojen görevini üstlenen doğal flavonoidlerdir(Zhang, et al. 2018: 1). Diyetle ana kaynakları baklagillerdir. Özellikle bu grup içerisinde soya ve ürünlerinde bulunan daidzein, genistein, formanantin ve glisetin bilinen yaygın izoflavonlardır(Solanki, et al. 2015: 65; Wang, et al. 2022: 1458). Bazen bu grup içerisinde daidzeinin bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilmesi sonucu oluşan equol dahil edilse de fitoöstrojen bileşikler arasında sayılmamaktadır(Krizova, et al. 2019: 2; Uehara, 2013: 193). Bu bileşikler çoğunlukla karbonhidrat bağlı olan glikozit ve serbest olan aglikon formunda bulunmaktadır(Gomez-Zorita, et al. 2020: 2). Soyadan elde edilen izoflavonoidlerin obeziteden ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu, kan glukoz düzeyini düşürücü, kemoprotektif, osteoporoz ve menopoiz semptomlarını önleyici, çeşitli kanser türleri için tedaviye destek ve genel sağlığı iyileştirici etkileri olduğu düşünülmektedir(Krizova, et al. 2019: 1; Nakai, et al. 2020: 502-506; Sohn, et al. 2021: 1-4).

Daidzein

Daidzein (4',7-dihydroxyisoflavone) (Şekil 1), soya fasulyesi ve diğer baklagillerde bulunan, suda çözünebilen çeşitli farmakolojik özelliğe sahip bir izoflavondur(Alshehri, et al. 2021: 1-2). Moleküler ağırlığı 254.24 g/mol ve moleküler formülü $C_{15}H_{10}O_4$ 'dur(Gundogdu, et al. 2020: 2). Yapısı 17β -estradiole benzediğinden dolayı α ve β östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak agonist veya antagonist etki gösterebilmektedir. Düşük östrojenik çevrede östrojen gibi davranırken, yüksek östrojenik çevrede antiöstrojenik aktivite gösterirler (Aşkın ve Ünüvar, 2021: 328; Boutas, et al. 2022: 556). Bu etkisinden dolayı, özellikle kadınlarda, meme kanseri, diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukları önleme, fizyolojik ve bilişsel fonksiyonu iyileştirme, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve menopoiz semptomları gibi hormona bağlı çeşitli bozuklukların tedavisi için araştırılan bir bileşiktir(Das, et al. 2018: 1-2;

Ko, 2014: 7001; Krizova, et al. 2019: 1). Bununla birlikte daidzeinin ER'den bağımsız birçok önemli aktivitesi bulunmaktadır. Örneğin antioksidandır ve oksidatif stresi azaltır, bağışıklığı düzenler, antiinflamatuardır apoptozis ve otojafiyi indüklemektedir. Hücre ölüm yollarını aktive etmesi ve antioksidan-antiinflamatuar özellikleri aynı zamanda potansiyel antikanser özelliği olabileceğini göstermektedir(Alshehri, et al. 2021: 1-2). Daidzeinin besinlerde çoğunlukla glikozit konjugatı olan daidzin, ve diğer inaktif metabolitleri bulunmaktadır(Sun, et al. 2016: 117; Xu, et al. 1994: 825). Daidzin formu bağırsakta doğrudan emilmez. Bu yüzden ince bağırsakta, çoğunlukla jejunumda, fırça kenar zarı ve β -glukozidazlar tarafından aglikon formu olan dihidrodaidzein, equol ve O-desmetilangolensin (O-DMA) gibi farklı metabolitlerine hidrolize edilir(Alshehri et al. 2021: 4; Nakai et et al. 2020: 502-503; Zubik and Meydani et al. 2003: 1459). Ardından ince bağırsağın proksimal kısmında pasif difüzyonla emilir(Sfakianos et al. 1997: 1267). Enterohepatik dolaşım ile kolona ulaşan emilmemiş daidzein ve onun safra türevleri ise bakteriyel enzimler tarafından dekonjugasyona uğradıktan sonra tekrar emilmekte veya metabolize edilmektedir(Barnes, 2010:94; Sfakianos et al. 1997: 1267). Daidzein sadece bakteriler tarafından değil aynı zamanda karaciğerde faz-I ve II izoenzimleri tarafından da metabolize edilmektedir(Ko, et al. 2014: 7003). Diyetle alınan daidzein 5-8 saat sonra plazmadaki maksimum konsantrasyona ulaşır(Alshehri, et al. 2021: 2). Daidzeinin antikanser özelliğinin antiinflamatuar, antioksidan, östrojene benzer yapıda olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar da daidzeinin antikanser özelliğini desteklemektedir(Adlercreutz, 2002: 364; Nagata, et al. 2014: 282-294). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar daidzeinin meme kanseri(Amaral, et al. 2017: 3064-3074; Boutas, et al. 2022: 556), prostat kanseri(Ranjithkumar, et al. 2021: 11), pankreas kanseri(Gundogdu, et al. 2020: 3-6), kolon kanseri(Salama ve Allam, 2021: 15), endometriyal karsonjenez(Lian, et al. 2001: 726), melanoma(Wang, et al. 2002: 421), osteosarkom(Zhu et al. 2021: 1), nöroblastom(Ko, et al. 2019: 1081) ve koriokarsinomlar(Zheng, et al. 2017: 2518) üzerine antitümör etkilerini göstermiştir.

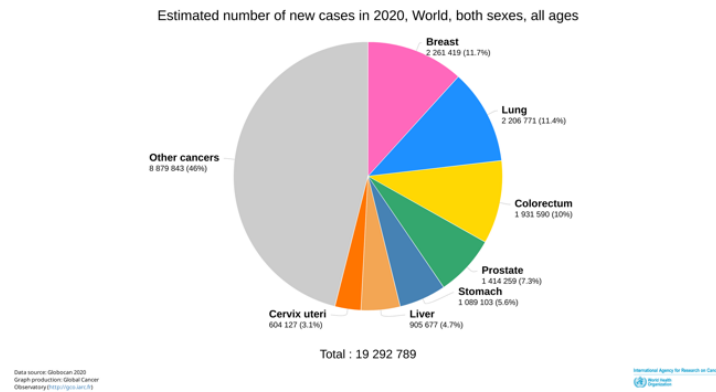


Şekil 1: Daidzein'in kimyasal yapısı (Pubchemden alınmıştır).

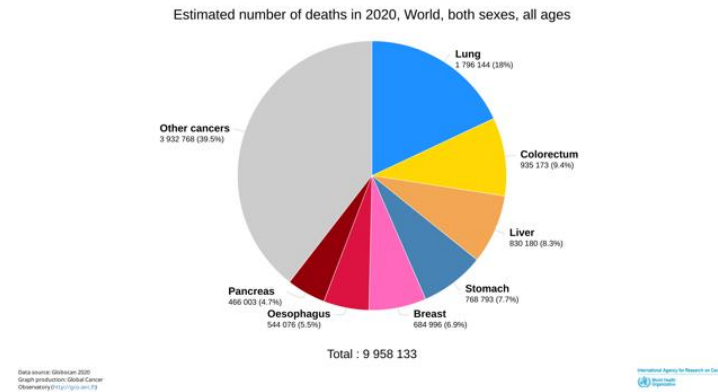
Kolorektal Kanser

Kolon kanseri hem erkekleri hem de kadınları etkileyen Dünya'da en sık görülen üçüncü ve en çok ölüme sebep olan ikinci malignitedir(Islam, et al. 2022: 1) (Şekil 2 ve 3). Tarama yöntemleri gelişmesine rağmen vaka sayısı artan kolorektal insidansının 2030'a kadar %60 artarak 2,2 milyon yeni vakaya ulaşacağı tahmin edilmektedir(Arnold et al. 2017: 683). Gelişmiş ülkelerde yaşlanan nüfus, tütün ve alkol tüketimi, dengesiz beslenme alışkanlıkları,

düşük fiziksel aktivite ve bunlara bağlı obezitenin artışı gibi olumsuz çevresel risk faktörlerine bağlı sık görülen KKK vakalarının gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde de bu etkenlerin görülmeye başlamasıyla birlikte sıklığı artmaya başlamıştır(Ahmed, 2020: 1-2; Xi and Xu, 2021: 4). Bununla birlikte, ülke çapında kolon kanseri taramalarının artması ve bireylerin daha sağlıklı diyetlere ulaşabilmesi gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonda kolon kanseri insidansı ve mortalitesinin azalmasını sağlamıştır(Ahmed, 2020: 1). Ancak 50 yaşın altındaki genç yetişkinlerde KKK insidansı artış eğilimindedir(Done and Fang, 2021: 856; Thanikachalam and Khan, 2019: 1). Vakaların bir kısmı kalıtsal bozukluklardan kaynaklansa da, erken başlangıçlı KKK vakalarının çoğu sporadiktir ve altta yatan mekanizmalarla risk faktörleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır(Guren, 2019: 894). Kript denen yapılarda neoplastik lezyonlara dönüşen polipler 10-15 yıllık süreçler içerisinde kanserleşirler(Fidelle, et al. 2020: 2).



Şekil 2 2020'de Dünya çapında tahmin edilen yeni kanser vakası sayısı.



Şekil 3 2020'de Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin tahmini sayısı.

Kolon kanseri gelişiminde yaş, genetik ve çevresel nedenler rol oynamaktadır(Thanikachalam and Khan, 2019: 1). Pozitif aile öyküsü, akrabalık derecesine ve KKK teşhisinin konduğu yaşa göre hastaların yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir(Henrikson, et al. 2015: 703). Birinci derece akrabalarda KKK öyküsü riski genel popülasyona göre iki kattan fazla artmaktadır(Thanikachalam and Khan, 2019: 2). KKK etiyojisinde değiştirilemeyen faktörler, yaş, cinsiyet, bireyde veya ailede KKK öyküsü, diyabet, kolesistektomi, yıllarca devam eden inflamatuvar bağırsak hastalığı, polipozis sendromlar, polipsiz sendromlar(kalıtsal kolorektal kanser ve Lynch sendromu) iken düşük sosyoekonomik sınıf, obezite, düşük fiziksel aktivite, sigara kullanımı, yoğun alkol alımı, dengesiz beslenme

(Posa, kalsiyum, meyve ve sebzeden yetersiz ve yüksek yağlı beslenme, kırmızı ve işlenmiş et tüketimi) değiştirilebilir risk faktörleridir(Ahmed, 2020: 2; Dekker, et al. 2019: 1467; Sawicki, et al. 2021: 3-7). Ayrıca yapılan son çalışmalar *Fusobacterium nucleatum*, bazı *Escherichia coli* ve *Bacteroides fragilis* suşlarının kolorektal karsinogenezde rolü olduğu ve mikrobiyotanın da kolon kanseri patogeneğinde rol oynadığı kanıtlanmıştır(Wong ve Yu, 2019: 690). KRK erken teşhis edildiğinde mortalitesi düşük bir kanser iken ileri evrelerinde bu ihtimal oldukça düşmektedir. Tanıda 4. evre KRK olan hastalarda 5 yıl içerisinde %10'dan daha az sağkalım oranı vardır(Schmitt and Greten, 2021: 653). Hastalığın semptomları genellikle ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır. Rektal kanama, karında kitle, karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklik, açıklanamayan kilo kaybı ve demir eksikliği anemisi, açıklanamayan iştah kaybı hastalığın bulguları arasındadır ve bu belirtileri gösteren bireylerde ileri tetkikler yapılmaktadır(NICE, 2023: 15-16). KRK'ye neden olan 3 ana yol bulunmaktadır. Vakaların yaklaşık %70'inde hücrede anormal derecede fazla kromozom bulunması (anöplodi) veya yapısal kromozomal anormallikler, tümör baskılayıcı gen lokuslarında sık meydana gelen heterozigotluk kaybı ve kromozomal yeniden düzenlemeler ile karakterize edilen kromozomal instabilite en yaygın görülen genetik değişikliklerdir(Schmitt and Greten, 2021: 653). Kromozomun stabil olmama durumu bazı APC, KRAS, PIK3CA, BRAF, SMAD4 ve TP53 gibi önemli onkogenler veya tümör baskılayan genlerde mutasyona neden olur(Fearon, 2011: 479-499). İkinci yol, DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki mutasyonlar sonucu fenotipte Mikrosatelit İnstabilitesi (MSI) görülmesidir(Schmitt and Greten, 2021: 653). MSI, tekrarlayan motifler içeren ve diğer genomik bölgelere göre daha yüksek mutasyon eğilimi olan DNA dizileridir(Li, et al. 2021: 791). Son olarak CpG adasının hiper veya hipo metilasyonu (CIMP), KRK'ye giden ve vakaların %20-30'unu oluşturan üçüncü yoldur(Schmitt and Greten, 2021: 654). Bahsedilen tüm bu tümör hücresi otonom yollarının, KRK prognozunda ve metastazında önemli rol oynadığı bilinse de bu yolları hedefleyen terapötik müdahalelerde hastalarda sınırlı başarı elde etmiştir. Standart tedavide kullanılan ve kemoterapi ve özellikle ileri evrelerde kullanılan radyoterapiler önemli yan etkilere neden olduğundan daha etkin ve daha az toksisiteye sahip terapötik stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır(Islam, et al. 2022: 1; Li, et al. 2022: 1). Maligniteler yalnızca kalıtsal özelliklere bağlı değildir. Yapılan çalışmalar tümör immün yapsının da rol oynadığını göstermektedir(Fidelle, et al. 2020: 1-2). Tümör mikro çevresinde (TMÇ) meydana gelen değişiklikler, KRK patogenezi, terapötik yanıtı ve klinik sonucu etkilediği için kanser çalışmalarında önemli bir yer tutar(Weng and Goel, 2022: 1; Wu ve Dai, 2017: 1). Hem malign hücreler hem de malign olmayan hücreler ve bunların salgıladıkları bileşenlerin oluşturduğu kanser mikroçevresi, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını, lokal invazyonu ve metastatik yayılımı sağlayan dinamik ve karşılıklı bir ilişkiye sahip olan biyolojik ortamdır(Anderson and Simon, 2020: 1; Li et al. 2022: 1). KRK ilerlemesi ve metastazında önemli bir yere sahip olan TMÇ büyüme faktörleri ve bunların reseptörleriyle birlikte, inflamatuvar kemokinler, matriks metalloproteinazlar ve pro-oksidanları içermektedir(Salama and Allam, 2021: 2). Buradaki metabolik koşullar, besin ve oksijen seviyesi ve sistemik metabolizma gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir(Kaymak, et al. 2021: 6). Kanser araştırmalarında, sıklıkla atlanan diğer parametrelerden birisi de nöropeptidlerdir. Bunlar arasında son yıllarda dikkat çekmekte olan, güçlü immünomodülatör etkiye sahip ve karsinogenez sürecinde rol oynayan taşikininer de bir nöropeptit ailesidir(Chen, et al. 2016: 3595). Aile üyeleri proinflamatuvar nöropeptitler olarak bilinen nörokinin A, nörokinin B ve P maddesi (SP)'dir(Pennefather, et al. 2004: 1445). SP, nörokinin-1 reseptörüne (NK1R) bağlanarak tümör hücresinde proliferasyonunu, anjiyogenezi indükleyen önemli bir immünomodülatördür(Chen, et al. 2016: 3595). Özellikle kolorektal kanserler açısından değerlendirilmesi gereken bir parametre olarak literatürde yer almasını önermekteyiz.

KRK tedavisi evrelerine göre cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi ve moleküler hedefli tedavi olarak değişkenlik gösterir(Lewandowska, et al. 2022: 7). Büyük polipler ve evre I KRK tedavisinde, genellikle klinikte direk cerrahi müdahale tercih edilse de aslında başlangıç aşamasında, endoskopik rezeksiyon kullanılması önerilir(Dekker, et al. 2019: 1471). Tedavinin temel yapı taşı çoğunlukla cerrahi müdahaledir. Bir adjuvan tedavi olarak floropirimidin bazlı kemoterapi (fluorourasil veya kapesitabin), rezeke edilmiş evre III 'te ve evre II kolon kanserlerinin bir alt grubunda sağkalımı arttırmaktadır. Rutin tedavide oksaliptatin ile kombine fluorourasil veya irinotekan ile kombine fluorourasil ilk seçenektir(Qingwei, et al. 2020: 1; Taieb and Gallois, 2020: 1). Evre III, IV ve yüksek riskli evre II'de adjuvan kemoterapi tercih edilir(Brenner, et al. 2014: 1). Rezeke edilemeyen metastatik KRK'de birincil tedavi sitotoksik kemoterapi, biyolojik tedavi, immunoterapi ve bunların kombinasyonlarını içerir(Biller and Schrag, 2021: 669). Kemoterapinin neden olduğu sorunlardan önemli olan bazıları normal hücrelerde görülen sitotoksiste, tedaviye direnç, diyare, kaşeksi ve ağrıdır. 5-fluorourasilin (5-FU) ROS üretimini artırma yoluyla hem kanser hem de normal hücreler üzerinde sitotoksik etkileri mevcuttur(Blondy, et al. 2020: 3145). Fitokimyasalların sinerjistik etkileri sayesinde antikanser tedavide kullanılarak kemoterapötik ajanların neden olduğu sorunların azaltılabileceğine dair araştırmalar umut vaatmektedir(İslam, et al. 2022: 2).

Daidzein Özeline Kolorektal Kanser İlişkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar

2022 yılında yapılan bir çalışmada Caco2 kolon kanseri hücre hattında likopenin 5-FU'ya karşı nasıl bir etkisi olduğu araştırılmıştır. Hücreler önce tek başına sonra da sırasıyla 60, 90, 120 ug/ml likopen ve 3 ug/ml 5-FU'e maruz bırakılmıştır. Deneyin sonucunda 5-FU ile likopen kombinasyonunun sitotoksisteyi indüklediği ayrıca likopenin hem tek başına hem de 5-FU ile kombinasyonunun IL-1 β , TNF- α ve IL-6 salınımını indüklediği görülmüştür. Ayrıca likopen, katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesini ve glutatyon seviyelerini artırarak oksidatif stresle hücrenin mücadele etmesini kolaylaştırmış ve 5-FU varlığında hücrenin antitümör etkilerini aktive edebilen, 5-FU'nun malign hücreleri öldürme etkisini daha da artıran IFN- γ ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir(Alhoshani, et al. 2022: 1665-1670). Krizin ile daidzeinin sıçanlarda KRK üzerine etkisini araştıran bir çalışmada 16 hafta boyunca sıçanlara 1, 2-dimetilhidrazin dihidroklorür enjekte edilmiş ve üç döngü boyunca içme suyunda %2 dekstran sodyum sülfat eklenmiştir. Son 8 hafta boyunca krizin ve daidzein ile tedavi edilmişlerdir. Sonuç olarak krizin ve daidzeinin oksidatif stres belirteçleri olan nitrik oksit ve malondialdehit seviyelerini düşürdüğü, aynı zamanda bir antioksidan olan glutatyon seviyelerini arttırmıştır. Ayrıca krizin ve daidzeinle muamele edilen KRK hücrelerinde proliferasyonu ve migrasyonu arttırdığı bilinen ve amfiregülin seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır(Salama and Allam, 2021: 2-15). KRK kanserinde sıklıkla kullanılan 5-FU'nun neden olduğu gastrointestinal mukozit üzerine daidzeinin etkisini inceleyen bir çalışma 2019 yılında yayınlanmıştır(Atiq, et al. 2019: 292). 5-FU, antioksidan enzim konstrasyonunu düşürmektedir. Ayrıca sitokin üretimini tetikleyen bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yı ve TNF- α , IL-1 β , ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır, kanser hücresi veya sağlıklı bağırsak hücresi ayırt etmeksizin hücre proliferasyonunu engeller ve nihayetinde villi atrofi ve kript distorsiyonu bağlı olarak mukozanın iltihaplanması, ülserasyon ve mukozit oluşumuna neden olur(Cool, et al. 2005: 72; Leitao et al. 2007: 603). Bu yüzden 5-FU alan hastalarda diyare, vücut ağırlığı kaybı ve anoreksiya ilacın yan etkilerine bağlı gelişerek hastalığın seyrini kötüleştirir. Üstelik bu semptomlar kemoterapi alan hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Yapılan çalışmada farelere üç gün boyunca günde 1 kez 5-FU uygulanmış ve mukozit oluşumu sağlanmıştır. Ardından bir hafta boyunca günde bir kere sırasıyla 1 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg daidzein verilmiştir. Doza bağlı olarak daidzein verilen farelerde diyare iyileşmiş, kilo kazanımı sağlanmıştır. Morfolojik analizler sonucu bağırsak mukozasında yenilenme gözlemlenmesi de

bu bulguları desteklemektedir. Hatta irritabl bağırsak sendromu ve ülseratif kolitte antiinflamatuvar etkilerinden dolayı sıklıkla kullanılan mesalazineden daha etkin olabileceği sonucuna varılmıştır. Üstelik 5-FU'ya bağlı seviyeleri daha önce düşmüş olan glutatyon, glutatyon sülfotransferaz ve katalaz miktarları artmış, bağırsakta inflamasyona neden olan nitrit üretimi ve proinflamatuvar sitokinler azalmıştır. Ek olarak mikrobiyota profilleri patojenik bakteri sayısının düşmesine bağlı olarak düzelme göstermiştir(Andrews, et al. 2011: 374-381; Atiq, et al. 2019: 292). Güncel bir çalışmada daidzeinin osteosarkom hücreleri üzerinde inhibisyon etkisi in vitro, in vivo ve in silico olarak incelenmiştir. 143B ve U2OS osteosarkom hücreleri daidzeinin ile muamele edilip hücrelerin proliferasyon kapasitelerindeki değişime, migrasyona ve apoptoza bakılmıştır. Bulgular daidzeinin her iki hücre hattında da hücre göçü ve proliferasyonunu inhibe ettiğini ve hücre döngüsünü durdurduğunu ortaya koymuştur. İn vivo çalışmanın sonucunda da BALB/c farelerinde tümör büyüme hızının daidzeinin ile tedavi edilen grupta çok daha az olduğu gösterilerek daidzeinin antitümör etkileri desteklenmiştir. Moleküler docking çalışmalarının sonucu ise daidzeinin sağlıklı hücreler üzerinde göz ardı edilebilecek kadar az olumsuz etkisi olduğu ve Src-ERK yoluyla antitümör etkisi olduğunu sonucuna varmıştır(Zhu, et al. 2021: 1-17). Daidzeinin insan MIA PaCa-2 pankreas kanser hücre hattı ve HT-29 insan kolon kanseri hücre hattı üzerinde sitotoksik ve genotoksik etkilerini inceleyen araştırmacılar hücreleri daidzeinin 25-1000 µM arasındaki konsantrasyonlarına 24 ve 48 saat boyunca maruz bırakmışlardır. Araştırmanın sonucunda daidzeinin her iki hücre hattında doza bağlı sitotoksik etkisi olduğu ayrıca in vitro koşullarda genotoksik potansiyeli olduğu ortaya konulmuştur(Gundogdu, et al. 2020: 1-6). Alshehri ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı bir derlemede bir izoflavon olan daidzeinin insan sağlığı üzerine etkileri incelenmiştir. Geniş kapsamlı olan bu çalışmanın içinde daidzeinin kanser ile ilişkisini araştıran çalışmalar yer almıştır. Daidzeinin başta hormona bağlı olan kanser türleri olmak üzere birçok kanser türünün gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu ancak bu etkinin doku dağılımı ve konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca daidzeinin biyoyararlanımının bireysel olduğu ve kişinin mikrobiyotası ile güçlü bir bağlantısı olduğu ortaya konmuştur(Alshehri, et al. 2021: 1-10). 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde soya tüketimi ile KRK ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda soya tüketiminin kadınlarda KRK riskini düşürürken erkeklerde KRK riskiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır(Yan, et al. 2010: 148). Bu çalışmanın aksine 23 çalışmanın dahil edildiği diyetle flavonoid alımı ile mide ve kolorektal kanser riskinin araştırıldığı başka bir meta analizde diyet flavonoidlerin mide ve kolorektal kanser riskinin azalmasıyla ilişkisi olabileceği fakat bu ihtimalin zayıf olduğu vurgulanmıştır(Woo and Kim, 2013: 1011-1017). Bu iki meta analizin güncel olmaması, dahil edilen yayın sayısının o dönemde az olması nedeniyle sınırlamaları mevcuttur. 2022 yılında yapılan bir çalışmada flavonoidler kanserden korunma ve tedavisiyle ilişkilerinin mikrobiyota profili üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Çalışmada flavonoidlerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek kanseri önlemedeki önemli rollerinden bahsedilmiştir. Antosiyanidinlerin B.fragilis gibi toksin üreterek KRK'ye neden olan bakteri profilinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca daidzeinin meme kanserini önlemedeki rolüne de değinilmiştir(Wang, et al. 2022: 1451-1470). Liang ve arkadaşlarının bir araştırması daidzeinin ve genisteinin yağ damlacıklarının birikimini önlemesi sayesinde kolon kanseri hücrelerinde apoptozu uyarıp uyarmadığına odaklanmıştır. Çalışmada HT-29 kolon kanseri hücreleri genisteinin ve daidzeininle muamele edilmiştir. Yağ damlacıklarının yapımı indüklenme sonrasında sırasıyla oleik asit ve C75 ile akümüülasyonunu inhibe edilmiştir. Bulgular iki izoflavonoidin de yağ damlacıklarının birikimini önlediğini, HT-29 hücrelerinde proliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu uyardığını göstermiştir. Bu yayında ayrıca, genisteinin daidzeinden daha etkili olduğu eklenmiştir(Liang et al. 2018: 1-8). Hong Kong'da yapılan bir prospektif kohort bir araştırmada teşhis edilmeden önce veya erken dönemde teşhis edilmiş meme kanseri olan hastaların soya tüketimleriyle sağkalımları arasındaki ilişkiye bakılmıştır. 1460 erken

dönemde meme kanseri hastasının dahil olduğu çalışmada soya izoflavonlarının alımı besin tüketimi sıklığı anketi ile ölçülmüştür. Sonuçlar tanı öncesi veya hastalığın erken dönemlerinde tanı alan hastalarda orta düzey soya izoflavon alımının takip edilen 4 yıl boyunca meme kanserine özgü mortalite riskini azalttığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, ayrıca meme kanseri tedavisinde kullanılan bir kemoterapi ilacı olan tamoxifenin de etkisini arttırdığı çalışmanın sonuçları arasında yer almaktadır(Ho, et al. 2021: 1-8). 2022 yılında yapılan bir meta-analiz premenapoz ve postmenapoz dönemdeki kadınlarda soya izoflavonlarının tüketiminin meme kanseri riskini azalttığını desteklemektedir(Boutas, et al. 2022: 556). Yayınlanan bir meta-analizde Lu ve arkadaşları soya tüketiminin gastrointestinal sistem kanserleriyle ilişkisini incelemiştir. 22 prospektif çalışmanın dahil edildiği bu meta analizde soya ve soya ürünleri tüketiminin kadınlarda gastrointestinal sistem ve mide kanseriyle ters ilişkili olduğu fakat KRK ile bağlantısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Meta-analizde prospektif çalışmaların net bir şekilde KRK ile soya tüketiminin ters ilişkisi olduğu fakat prospektif çalışmaların daha güvenilir olması nedeniyle çalışmaya dahil edildiği ve bu durumda herhangi bir ilişki olmadığı not edilmiştir(Lu, et al. 2017: 1-11). San Francisco Körfez Bölgesi'nde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında uzun yıllar boyunca antioksidan ve fitokimyasallardan zengin diyet tüketen yetişkinlerde glioma riski araştırılmıştır. Çalışmaya 1991-2000 yılları arasında 802 glioma vakası ve 846 kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu kişilerin vitamin supplementi kullanımı, sosyoekonomik durumları, cinsiyet, etnik köken ve günlük kalori alımları göz önünde bulundurulmuştur. Diyetle yüksek antioksidan ve fitoöstrojen alımının glioma riskini düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Özellikle yüksek daidzein alımı ile glioma riskinin ters ilişkili olduğunun altı çizilmiştir(Tedeschi-Blok, et al. 2006: 1-11). Diğer bir çalışmada Koreli ve Vietnamlı bireylerde fitoöstrojen alımı ile kolon kanseri arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan bir epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır. Çalışma kapsamında önce 1993-2004 yılları arasında Kore'den 101 vaka ve 391 kontrol grubu seçilmiştir. Replikasyon çalışması için 2003-2007 yılları arasında 222 vaka kontrol vakası ve 206 kontrol grubu seçilmiştir. Bulgular yüksek düzey daidzein ve genisteinin KRK riskini düşürdüğünü doğrulamıştır(Ko, et al. 2018: 1-7). 2019 yılında Japonya'da bir prospektif çalışmada tip2 diabetes mellituslu bireylerde kanser insidansı, risk faktörleri mortalite ve sağ kalım oranları açıklanmaya çalışılmıştır. 4923 kişinin katıldığı çalışma ortalama 5,3 yıl sürmüştür. Çalışmanın sonucunda KRK Japon tip 2 diabetes mellituslu erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 2. Kanser türü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca daidzein alımının azalmasının kanser gelişimi riskiyle doğrudan bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Üstelik diyetle daidzein alımı da daha düşük kanser insidansı ile ilişki çıkmıştır(Iwase, et al. 2019: 260-267).

Sonuç ve Öneriler

Daidzein, özellikle kadınlarda sağlığı olumlu yönde etkileyen bir fitokimyasal bileşiktir. Antioksidan, antiinflamatuvar, apoptoz ve otofajiyi destekleme özelliklerinden dolayı antikanser etkileri olan ve aynı zamanda tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerini azaltan bir bileşik olması umut vericidir. Gelişen tedavi ve tarama yöntemlerine rağmen KRK prevelansının artış göstermesi, son zamanlarda KRK tanısı alan genç bireylerin sayısındaki artış, tedavide kullanılan ilaçlara direncin gelişmesi ve bu ilaçların yan etkilerinin giderilmesi için bitkisel bileşiklerin kanser açısından değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir. Daidzeinin düşük toksisiteye sahip olması ve anti-tümör etkilerinden dolayı KRK üzerine daha fazla araştırma yapılmasını, özellikle nöropeptidler ve anjiyogenez blokasyonu üzerine çalışmaların yoğunlaşması gerektiğini vurgulamak isteriz. Daidzeinin KRK üzerine etkisini araştıran çalışmalar yetersizdir ve daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adlercreutz, H. (2002). Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol*, 3(6), 364-373. doi:10.1016/s1470-2045(02)00777-5
- Ahmed, M. (2020). Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res*, 13(1), 1-10. doi:10.14740/gr1239
- Alhoshani, N. M., Al-Zharani, M., Almutairi, B., Aljarba, N. H., Al-Johani, N. S., Alkeraishan, N., . . . Alkahtani, S. (2022). Antioxidant and anti-inflammatory activities of lycopene against 5-fluorouracil-induced cytotoxicity in Caco2 cells. *Saudi Pharm J*, 30(11), 1665-1671. doi:10.1016/j.jsps.2022.09.011
- Alshehri, M. M., Sharifi-Rad, J., Herrera-Bravo, J., Jara, E. L., Salazar, L. A., Kregiel, D., . . . Cho, W. C. (2021). Therapeutic Potential of Isoflavones with an Emphasis on Daidzein. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 6331630. doi:10.1155/2021/6331630
- Amaral, C., Toloi, M. R. T., Vasconcelos, L. D., Fonseca, M. J. V., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. (2017). The role of soybean extracts and isoflavones in hormone-dependent breast cancer: aromatase activity and biological effects. *Food Funct*, 8(9), 3064-3074. doi:10.1039/c7fo00205j
- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Curr Biol*, 30(16), R921-R925. doi:10.1016/j.cub.2020.06.081
- Andrews, C. N., Griffiths, T. A., Kaufman, J., Vergnolle, N., Surette, M. G., & Rioux, K. P. (2011). Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(3), 374-383. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04732.x
- Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66(4), 683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912
- Aşkın, D., Ünüvar, S. (2021). Phytoestrogens and Breast Cancer Relationship: Systematic Review. *Journal of Literature Pharmacy Sciences* 10(3), 322-331. doi:10.5336/pharmsci.2021-83721
- Atiq, A., Shal, B., Naveed, M., Khan, A., Ali, J., Zeeshan, S., . . . Khan, S. (2019). Diadzein ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppressing oxidative stress and inflammatory mediators in rodents. *Eur J Pharmacol*, 843, 292-306. doi:10.1016/j.ejphar.2018.12.014
- Bailey, C. E., Hu, C. Y., You, Y. N., Bednarski, B. K., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M., . . . Chang, G. J. (2015). Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*, 150(1), 17-22. doi:10.1001/jamasurg.2014.1756
- Barnes, S. (2010). The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat Res Biol*, 8(1), 89-98. doi:10.1089/lrb.2009.0030
- Biller, L. H., & Schrag, D. (2021). A Review of the Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer-Reply. *JAMA*, 325(23), 2405. doi:10.1001/jama.2021.6027
- Blondy, S., David, V., Verdier, M., Mathonnet, M., Perraud, A., & Christou, N. (2020). 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Sci*, 111(9), 3142-3154. doi:10.1111/cas.14532

- Boutas, I., Kontogeorgi, A., Dimitrakakis, C., & Kalantaridou, S. N. (2022). Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *In Vivo*, 36(2), 556-562. doi:10.21873/invivo.12737
- Brenner, H., Kloor, M., & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *Lancet*, 383(9927), 1490-1502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9
- Chen, X. Y., Ru, G. Q., Ma, Y. Y., Xie, J., Chen, W. Y., Wang, H. J., . . . Mou, X. Z. (2016). High expression of substance P and its receptor neurokinin-1 receptor in colorectal cancer is associated with tumor progression and prognosis. *Onco Targets Ther*, 9, 3595-3602. doi:10.2147/OTT.S102356
- Cool, J. C., Dyer, J. L., Xian, C. J., Butler, R. N., Geier, M. S., & Howarth, G. S. (2005). Pre-treatment with insulin-like growth factor-I partially ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats. *Growth Horm IGF Res*, 15(1), 72-82. doi:10.1016/j.gthr.2004.12.002
- Czene, K., Lichtenstein, P., & Hemminki, K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*, 99(2), 260-266. doi:10.1002/ijc.10332
- Das, D., Sarkar, S., Bordoloi, J., Wann, S. B., Kalita, J., & Manna, P. (2018). Daidzein, its effects on impaired glucose and lipid metabolism and vascular inflammation associated with type 2 diabetes. *Biofactors*, 44(5), 407-417. doi:10.1002/biof.1439
- Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet*, 394(10207), 1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
- Done, J. Z., & Fang, S. H. (2021). Young-onset colorectal cancer: A review. *World journal of gastrointestinal oncology*, 13(8), 856-866. doi:https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i8.856
- Fearon, E. R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol*, 6, 479-507. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130235
- Fidelle, M., Yonekura, S., Picard, M., Cogdill, A., Hollebecque, A., Roberti, M. P., & Zitvogel, L. (2020). Resolving the Paradox of Colon Cancer Through the Integration of Genetics, Immunology, and the Microbiota. *Front Immunol*, 11, 600886. doi:10.3389/fimmu.2020.600886
- Foulkes, W. D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, 359(20), 2143-2153. doi:10.1056/NEJMra0802968
- Gomez-Zorita, S., Gonzalez-Arceo, M., Fernandez-Quintela, A., Eseberri, I., Trepiana, J., & Portillo, M. P. (2020). Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients*, 12(12). doi:10.3390/nu12123853
- Gundogdu, G., Dodurga, Y., Cetin, M., Secme, M., & Cicek, B. (2020). The cytotoxic and genotoxic effects of daidzein on MIA PaCa-2 human pancreatic carcinoma cells and HT-29 human colon cancer cells. *Drug Chem Toxicol*, 43(6), 581-587. doi:10.1080/01480545.2018.1527849
- Guren, M. G. (2019). The global challenge of colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4(12), 894-895. doi:10.1016/S2468-1253(19)30329-2
- Henrikson, N. B., Webber, E. M., Goddard, K. A., Scrol, A., Piper, M., Williams, M. S., . . . Whitlock, E. P. (2015). Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*, 17(9), 702-712. doi:10.1038/gim.2014.188

- Ho, S. C., Yeo, W., Goggins, W., Kwok, C., Cheng, A., Chong, M., . . . Cheung, K. L. (2021). Pre-diagnosis and early post-diagnosis dietary soy isoflavone intake and survival outcomes: A prospective cohort study of early stage breast cancer survivors. *Cancer Treat Res Commun*, 27, 100350. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100350
- Islam, M. R., Akash, S., Rahman, M. M., Nowrin, F. T., Akter, T., Shohag, S., . . . Simal-Gandara, J. (2022). Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chem Biol Interact*, 368, 110170. doi:10.1016/j.cbi.2022.110170
- Iwase, M., Fujii, H., Idewaki, Y., Nakamura, U., Ohkuma, T., Ide, H., . . . Kitazono, T. (2019). Prospective study of cancer in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetol Int*, 10(4), 260-267. doi:10.1007/s13340-019-00390-0
- Kaymak, I., Williams, K. S., Cantor, J. R., & Jones, R. G. (2021). Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, 39(1), 28-37. doi:10.1016/j.ccell.2020.09.004
- Keum, N., & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(12), 713-732. doi:10.1038/s41575-019-0189-8
- Khaodhiar, L., Ricciotti, H. A., Li, L., Pan, W., Schickel, M., Zhou, J., & Blackburn, G. L. (2008). Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause*, 15(1), 125-132. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257146>
- Ko, K. P. (2014). Isoflavones: chemistry, analysis, functions and effects on health and cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(17), 7001-7010. doi:10.7314/apjcp.2014.15.17.7001
- Ko, K. P., Yeo, Y., Yoon, J. H., Kim, C. S., Tokudome, S., Ngoan, L. T., . . . Yoo, K. Y. (2018). Plasma phytoestrogens concentration and risk of colorectal cancer in two different Asian populations. *Clin Nutr*, 37(5), 1675-1682. doi:10.1016/j.clnu.2017.07.014
- Ko, Y. H., Kwon, S. H., Kim, S. K., Lee, B. R., Hur, K. H., Kim, Y. J., . . . Jang, C. G. (2019). Protective effects of 6,7,4'-trihydroxyisoflavone, a major metabolite of daidzein, on 6-hydroxydopamine-induced neuronal cell death in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Arch Pharm Res*, 42(12), 1081-1091. doi:10.1007/s12272-019-01191-4
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2). doi:10.3390/nu12020457
- Krizova, L., Dadakova, K., Kasparovska, J., & Kasparovsky, T. (2019). Isoflavones. *Molecules*, 24(6). doi:10.3390/molecules24061076
- Laddha, A. P., & Kulkarni, Y. A. (2021). Daidzein mitigates myocardial injury in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sci*, 284, 119664. doi:10.1016/j.lfs.2021.119664
- Leitao, R. F., Ribeiro, R. A., Bellaguarda, E. A., Macedo, F. D., Silva, L. R., Oria, R. B., . . . Brito, G. A. (2007). Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59(5), 603-612. doi:10.1007/s00280-006-0301-y
- Lewandowska, A., Religioni, U., Czerw, A., Deptala, A., Karakiewicz, B., Partyka, O., . . . Merks, P. (2022). Nutritional Treatment of Patients with Colorectal Cancer. *Int J Environ Res Public Health*, 19(11). doi:10.3390/ijerph19116881

- Li, H., Zhang, M., Wang, Y., Gong, K., Yan, T., Wang, D., . . . Zhang, S. (2022). Daidzein alleviates doxorubicin-induced heart failure via the SIRT3/FOXO3a signaling pathway. *Food Funct*, 13(18), 9576-9588. doi:10.1039/d2fo00772j
- Li, J., Chen, D., & Shen, M. (2022). Tumor Microenvironment Shapes Colorectal Cancer Progression, Metastasis, and Treatment Responses. *Front Med (Lausanne)*, 9, 869010. doi:10.3389/fmed.2022.869010
- Li, J., Ma, X., Chakravarti, D., Shalapour, S., & DePinho, R. A. (2021). Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev*, 35(11-12), 787-820. doi:10.1101/gad.348226.120
- Lian, Z., Niwa, K., Tagami, K., Hashimoto, M., Gao, J., Yokoyama, Y., . . . Tamaya, T. (2001). Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice. *Jpn J Cancer Res*, 92(7), 726-734. doi:10.1111/j.1349-7006.2001.tb01154.x
- Liang, Y. S., Qi, W. T., Guo, W., Wang, C. L., Hu, Z. B., & Li, A. K. (2018). Genistein and daidzein induce apoptosis of colon cancer cells by inhibiting the accumulation of lipid droplets. *Food Nutr Res*, 62. doi:10.29219/fnr.v62.1384
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., . . . Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343(2), 78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201
- Lu, D., Pan, C., Ye, C., Duan, H., Xu, F., Yin, L., . . . Zhang, S. (2017). Meta-analysis of Soy Consumption and Gastrointestinal Cancer Risk. *Sci Rep*, 7(1), 4048. doi:10.1038/s41598-017-03692-y
- Nagata, C., Mizoue, T., Tanaka, K., Tsuji, I., Tamakoshi, A., Matsuo, K., . . . Evaluation of Cancer Prevention Strategies in, J. (2014). Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 44(3), 282-295. doi:10.1093/jjco/hyt203
- Nakai, S., Fujita, M., & Kamei, Y. (2020). Health Promotion Effects of Soy Isoflavones. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 66(6), 502-507. doi:10.3177/jnsv.66.502
- NICE. Suspected Cancer Recognition and Referral: Site or Type of Cancer. Retrieved from <http://pathways.nice.org.uk/pathways/suspected-cancer-recognition-and-referral>
- Patra, S., Pradhan, B., Nayak, R., Behera, C., Panda, K. C., Das, S., . . . Bhutia, S. K. (2021). Apoptosis and autophagy modulating dietary phytochemicals in cancer therapeutics: Current evidences and future perspectives. *Phytother Res*, 35(8), 4194-4214. doi:10.1002/ptr.7082
- Pennefather, J. N., Lecci, A., Candenias, M. L., Patak, E., Pinto, F. M., & Maggi, C. A. (2004). Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci*, 74(12), 1445-1463. doi:10.1016/j.lfs.2003.09.039
- Qingwei, Z., Dongsheng, H., Duo, L., Youlei, W., Songxia, Y., Ziqi, Y., & Lanjuan, L. (2020). Fluorouracil Supplemented With Oxaliplatin or Irinotecan for Solid Tumors: Indications From Clinical Characteristics and Health Outcomes of Patients. *Front Oncol*, 10, 1542. doi:10.3389/fonc.2020.01542
- Ranjithkumar, R., Saravanan, K., Balaji, B., Hima, S., Sreeja, S., Timane, S. R., . . . Ramanathan, M. (2021). Novel daidzein molecules exhibited anti-prostate cancer activity

through nuclear receptor ERbeta modulation, in vitro and in vivo studies. *J Chemother*, 33(8), 582-594. doi:10.1080/1120009X.2021.1924935

Salama, A. A. A., & Allam, R. M. (2021). Promising targets of chrysin and daidzein in colorectal cancer: Amphiregulin, CXCL1, and MMP-9. *Eur J Pharmacol*, 892, 173763. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173763

Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedzwiedzka, E., Arlukowicz, T., & Przybylowicz, K. E. (2021). A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*, 13(9). doi:10.3390/cancers13092025

Schmitt, M., & Greten, F. R. (2021). The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*, 21(10), 653-667. doi:10.1038/s41577-021-00534-x

Sfakianos, J., Coward, L., Kirk, M., & Barnes, S. (1997). Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats. *J Nutr*, 127(7), 1260-1268. doi:10.1093/jn/127.7.1260

Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem*, 383, 132531. doi:10.1016/j.foodchem.2022.132531

Sohn, S. I., Pandian, S., Oh, Y. J., Kang, H. J., Cho, W. S., & Cho, Y. S. (2021). Metabolic Engineering of Isoflavones: An Updated Overview. *Front Plant Sci*, 12, 670103. doi:10.3389/fpls.2021.670103

Solanki, I., Parihar, P., Mansuri, M. L., & Parihar, M. S. (2015). Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr*, 6(1), 64-72. doi:10.3945/an.114.007500

Sun, M., Y., Ye, Y., xiao, L., Rahman, K., Xia, W., Zhang, H. (2016). DAIDZEIN: A REVIEW OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS

. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 13, 117-132. doi:http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v13i3.15

Taieb, J., & Gallois, C. (2020). Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *Cancers*, 12(9), 2679. doi:https://doi.org/10.3390/cancers12092679

Tedeschi-Blok, N., Lee, M., Sison, J. D., Miike, R., & Wrensch, M. (2006). Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study. *BMC Cancer*, 6, 148. doi:10.1186/1471-2407-6-148

Thanikachalam, K., & Khan, G. (2019). Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, 11(1). doi:10.3390/nu11010164

Uehara, M. (2013). Isoflavone metabolism and bone-sparing effects of daidzein-metabolites. *J Clin Biochem Nutr*, 52(3), 193-201. doi:10.3164/jcbtn.13-2

Wang, H. Z., Zhang, Y., Xie, L. P., Yu, X. Y., & Zhang, R. Q. (2002). Effects of genistein and daidzein on the cell growth, cell cycle, and differentiation of human and murine melanoma cells(1). *J Nutr Biochem*, 13(7), 421-426. doi:10.1016/s0955-2863(02)00184-5

Wang, M., Yu, F., Zhang, Y., Chang, W., & Zhou, M. (2022). The Effects and Mechanisms of Flavonoids on Cancer Prevention and Therapy: Focus on Gut Microbiota. *Int J Biol Sci*, 18(4), 1451-1475. doi:10.7150/ijbs.68170

Weng, W., & Goel, A. (2022). Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine. *Semin Cancer Biol*, 80, 73-86. doi:10.1016/j.semcancer.2020.02.011

WHO. (2020). GLOBCAN.

Wong, S. H., & Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(11), 690-704. doi:10.1038/s41575-019-0209-8

Woo, H. D., & Kim, J. (2013). Dietary flavonoid intake and risk of stomach and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 19(7), 1011-1019. doi:10.3748/wjg.v19.i7.1011

Wu, T., & Dai, Y. (2017). Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett*, 387, 61-68. doi:10.1016/j.canlet.2016.01.043

Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*, 14(10), 101174. doi:10.1016/j.tranon.2021.101174

Xu, X., Wang, H. J., Murphy, P. A., Cook, L., & Hendrich, S. (1994). Daidzein is a more bioavailable soymilk isoflavone than is genistein in adult women. *J Nutr*, 124(6), 825-832. doi:10.1093/jn/124.6.825

Yan, L., Spitznagel, E. L., & Bosland, M. C. (2010). Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(1), 148-158. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0856

Zhang, H., Chi, M., Chen, L., Sun, X., Wan, L., Yang, Q., & Guo, C. (2021). Daidzein alleviates cisplatin-induced muscle atrophy by regulating Glut4/AMPK/FoxO pathway. *Phyther Res*, 35(8), 4363-4376. doi:10.1002/ptr.7132

Zhang, Q., Xie, H., Chen, D., Yu, B., Huang, Z., Zheng, P., . . . He, J. (2018). Dietary Daidzein Supplementation During Pregnancy Facilitates Fetal Growth in Rats. *Mol Nutr Food Res*, 62(24), e1800921. doi:10.1002/mnfr.201800921

Zheng, W., Sun, R., Yang, L., Zeng, X., Xue, Y., & An, R. (2017). Daidzein inhibits choriocarcinoma proliferation by arresting cell cycle at G1 phase through suppressing ERK pathway in vitro and in vivo. *Oncol Rep*, 38(4), 2518-2524. doi:10.3892/or.2017.5928

Zhu, Y., Yang, Z., Xie, Y., Yang, M., Zhang, Y., Deng, Z., & Cai, L. (2021). Investigation of inhibition effect of daidzein on osteosarcoma cells based on experimental validation and systematic pharmacology analysis. *PeerJ*, 9, e12072. doi:10.7717/peerj.12072

Zubik, L., & Meydani, M. (2003). Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr*, 77(6), 1459-1465. doi:10.1093/ajcn/77.6.1459

Kolorektal Cerrahi Geçiren Kırılğan Hastaların Bakım Yönetimi

Bilgen ARIKAN¹
Çiğdem ERDEM²

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bir alt kuruluşu olan Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer-IARC) Küresel Kansere Gözlemevi (Global Cancer Observatory-GLOBOCAN) verilerine göre kolorektal kanserler dünya genelinde en sık karşılaşılan kanserlerin dördüncü sırasında yer almaktadır ve üçüncü önde gelen ölüm nedenidir. Kolorektal kanser insidansı %19.5 olarak belirlenmiştir. Altmış beş yaş üzeri kişilerde görülme sıklığı daha fazladır (GLOBOCAN, 2020a). Türkiye verileri incelendiğinde ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser türü ve beşinci sırada ölüm sebebidir (GLOBOCAN, 2020b). Yaşam süresinin uzaması ile birlikte kolorektal kanserli hasta sayısının artması beklenmektedir (Michaud Maturana ve ark., 2021).

Kolorektal kanserlerin tedavisi için küratif cerrahi sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir (Ommunsend ve ark., 2018). Tedavi yöntemleri kapsamında ameliyat öncesi, sonrası ve sonrası fizyolojik ve psikolojik problemler yaşanmaktadır. Bu bağlamda bireylerin tam bilgilendirilmesi stres ve anksiyete yaşamamaları açısından önem arz etmektedir (Saruhan, 2022). Yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların rezeksiyon sonrası olumsuz sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte ameliyat sonrası hasta sonuçlarının tahmininde yaşın tek başına bağımsız bir belirleyici olmadığı bildirilmiştir (Biondi ve ark., 2016).

Kırılğanlık durumunun risk sınıflandırılmasında kullanılabilecek bir ölçü olarak belirtilmiş ve son yıllarda yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası olumsuz sonuçların bir göstergesi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Fagard ve ark., 2016; Hewitt ve ark., 2018; Alvarez-Nebrada ve ark., 2018). Amerikan Cerrahlar Koleji (American College of Surgeons) ve Amerikan Geriatri Birliği (American Geriatrics Society) ortak bildirisinde, yaşlı cerrahi hastalar için ameliyat öncesi hasta değerlendirmesinin bir parçası olarak kırılğanlık değerlendirmesini önerilmektedir (Chow ve ark., 2012). Ameliyat öncesi kırılğanlık durumunun belirlenmesi ameliyat öncesi hasta seçimine ve ameliyat sonrası sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabilir (Michaud Maturana ve ark., 2021).

Kırılğanlığın farklı tanımları olmasına karşın genel olarak kırılğanlık “çoklu organ sistemlerinde fizyolojik rezerv ve işlevlerde yaşla ilişkili azalma ile karakterize edilen ve olumsuz sağlık sonuçlarına karşı artan savunmasızlığa yol açan geriatrik bir sendrom” olarak tanımlanmaktadır (Chen, Mao ve Leng, 2014). Ayrıca Kırılğanlık Konsensüsü fiziksel kırılğanlığı “bir kişinin bağımlılık ve/veya ölüme karşı savunmasızlığını artıran, azalmış güç, dayanıklılık ve fizyolojik fonksiyonlarda veya rezervlerde yaşla ilişkili düşüşler ile karakterize edilen, birden fazla nedeni ve katkıda bulunan faktörü olan tıbbi bir sendrom” olarak

¹ Bilgen Arıkan, Doktor Araştırma Görevlisi, Uşak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, Orcid: 0000-0001-7194-6010

² Çiğdem Erdem, Doktor Araştırma Görevlisi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, Orcid: 0000-0002-1058-0294

tanımlamıştır (Morley ve ark., 2013). Kırılgnlık tanımında fikir birliği olmaması nedeniyle kırılgnlık ölçümünde çok çeşitli kırılgnlık ölçüm araçları kullanıldığı görülmektedir (Michaud Maturana ve ark., 2021).

Bu çalışmanın amacı, kolorektal kanser cerrahisi geçiren hastalarda kırılgnlık ölçümünde kullanılan araçlar, kırılgnlığın epidemiyolojisi, kırılgnlığın ameliyat sonrası hasta sonuçları üzerine etkisi ve kırılgn kolorektal cerrahi hastalarının bakım yönetimine ilişkin güncel bilgilerin sunulmasıdır.

Yöntem

Bu çalışmada PubMed, Web of Science ve Google Akademik veri tabanları İngilizce ve Türkçe “kolorektal cerrahi-colorectal surgery”, “kırılgn-frail”, kırılgn-fragile”, “kırılgnlık-frailty” ve “hemşirelik bakımı-nursing care” anahtar kelimeleri taranmıştır. Tam metnine ulaşılabilen, araştırma makaleleri inceleme kapsamına alınmıştır.

Bulgular ve Tartışma

Kolorektal Cerrahi Hastalarında Kırılgnlık Ölçümünde Kullanılan Ölçüm Araçları ve Kırılgnlığın Epidemiyolojisi

Kırılgnlık taraması için standartlaştırılmış bir ölçüm aracı yoktur. Kırılgnlık ölçümleri genelde iki modele dayanmaktadır. Bunlardan birincisi kırılgnlık fenotipi (Fried ve ark., 2001), diğeri kırılgnlık indeksi modelidir (Rockwood ve Mitnitski, 2007). Fried Fenotip modelinde beş kriter değerlendirilmektedir. Bu kriterler yavaş yürüme hızı, el kavrama gücünde bozulma, azalmış fiziksel aktivite, istemsiz kilo kaybı ve yorgunluktur. Beş kriterden üçüne sahip olan hastalar kırılgn olarak sınıflandırılır (Fried ve ark., 2001). Diğeri modelde hastalık durumları, komorbiditeler, laboratuvar bulguları, engellilik durumları gibi defisitler değerlendirilir. Defisit birikimi ne kadar fazla kırılgnlık derecesi o kadar fazla olduğu kabul edilir (Rockwood ve Mitnitski, 2007). Kolorektal cerrahi hastalarında kırılgnlık ölçümünde sıklıkla kullanılan ölçüm araçları şunlardır:

- Kolorektal Kanser Kırılgnlık İndeksi
- Groningen Kırılgnlık Göstergesi
- Hassas Yaşlılar Anketi (Vulnerable Elders Survey-VES-13)
- Fried Kriterleri
- Geriatrik Değerlendirme
- G8 (Geriatrik 8)
- Risk Altında Hastanede Yatırılan Hastaların Belirlenmesi (Identification of Seniors At Risk-Hospitalised Patients- ISAR-HP)
- Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (Timed Up and Go Test)
- 4 Metre Yürüme Hızı
- 6 Dakika Yürüme Uzaklığı
- Son 6 Ayda Düşme Öyküsü
- Risk Analizi İndeksi
- Çok boyutlu prognostik indeks

Literatürde kolorektal cerrahi hastalarında kırılgnlık ölçümünde kullanılan bu araçların yanı sıra çeşitli değiştirilmiş kırılgnlık ölçümlerinin de kullanıldığı belirtilmektedir (Michaud Maturana ve ark., 2021; Saur ve ark., 2022). Kolorektal cerrahi hastalarında kırılgnlık durumu farklı ölçüm araçları kullanılarak değerlendirilmiş ve kırılgnlık görülme oranı %2.63-60.5 oranında bulunmuştur (Michaud Maturana ve ark., 2021). Yapılan bir araştırmada, Clinical Frailty Scale, Accumulation Deficit ve Frailty Phenotype kırılgnlık araçları iyi bir duyarlılığa sahipken, postoperatif komplikasyonları tahmin etmede zayıf duyarlılık göstermişlerdir (Dale MacLaine et al., 2021).

Kırılgnlığın Hasta Sonuçları Üzerine Etkisi

Kırılgnlık yaşlı olan kolorektal kanser cerrahisi geçiren hastalarda yaygındır. Yapılan bir araştırmada; kırılgn hastaların, kırılgn olmayan hastalara göre daha yaşlı, bekar, albümin düzeylerinde düşüklük, daha az fiziksel aktivite ve başkalarına daha bağımlı oldukları görülmüştür (Tsai et al., 2022).

Kolorektal cerrahi hastalarında kırılgnlığın incelendiği araştırmalarda kırılgn hastalarda ameliyat sonrası mortalite oranı (Neuman ve ark., 2013; Ho, Lewis ve Paz, 2017; Chen ve ark., 2018; Souwer ve ark., 2018; Ommundsend ve ark., 2018; AL-Khamis ve ark., 2019), ameliyat sonrası komplikasyon oranı (Fagard ve ark., 2017; Ho ve ark., 2017; Pandit ve ark., 2018; Chen ve ark., 2018; Souwer ve ark., 2018; AL-Khamis ve ark., 2019; Okabe ve ark., 2019; Niemelainen ve ark., 2021), hastaneye yeniden kabul oranı (Ho ve ark., 2017; Souwer ve ark., 2018; AL-Khamis ve ark., 2019; Tatar ve ark., 2020), yeniden ameliyat oranı (Ho ve ark., 2017) ve hastanede kalış süresi (Pandit ve ark., 2018; Chen ve ark., 2018; Souwer ve ark., 2018; AL-Khamis ve ark., 2019; Okabe ve ark., 2019) kırılgn olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca kırılgn hastalardaki ölüm nedeninin büyük bir oranı solunum yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyledir (Ogata et al., 2023). Ommundsen ve ark. (2018)'nın çalışmasında kolorektal cerrahi geçiren kırılgn hastalarda %82 oranında ameliyat sonrası ilk 30 günde komplikasyon geliştiği, gelişen komplikasyonların cerrahi komplikasyonlardan çok tıbbi komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka araştırmada kırılgn olan hastalarda 30 gün içerisinde ya kaybedildiği ya da yoğun bakımda takip edildiği bulunmuştur. Böylece kırılgnlık imndeksleri ameliyat sonrası sonuçları öngörebildiği bulunmuştur (Crozier-Shaw & Joyce, 2018). Ayrıca kırılgn hastalar, 30 günden daha uzun süre postoperatif hastanede yatış, postoperatif deliryum oranı yüksek bulunmuştur. Bu çalışma için mortalite farklılık göstermezken, onkolojik süreçle ilgili olarak genel sağkalım daha kötü, evre 0 veya 1 adenokarsinomlu zayıf hastalar dışında, kırılgnlıkla hiçbir fark görülmemiştir (Abdelfatah et al., 2023). Kırılgnlık tespiti için kullanılan; Modified Frailty Index, the Risk Analysis Index-A ve the G8 screening testlerinde hastaların hem mortalite hem de morbiditeleri arasında ilişkili bulunmaktadır. Kırılgnlık ne kadar yüksek ise acil servise başvurular artmaktadır (Garcia-Perez et al., 2023).

Kırılgn Kolorektal Cerrahi Hastalarının Bakım Yönetimi

Amerikan Kolon ve Rektum Cerrahları Derneği Kolorektal Cerrahi Geçiren Yaşlı Yetişkinlerde Perioperatif Değerlendirme ve Kırılgnlığın Yönetimine İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzları (2022)'nda yer alan önerilere aşağıda yer verilmiştir (Saur ve ark., 2022):

1. Kolorektal cerrahi ile ilgili tedavi önerileri, kronolojik yaştan ziyade hastaların kırılgnlık derecesini (yani fizyolojik yaş) dikkate almalıdır. (Öneri derecesi: Yüksek kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1A)
2. Günöbirlik cerrahi ortamında kırılgnlık taraması, hassas ve kırılgn yaşlı yetişkinleri tanımlar. (Öneri derecesi: Yüksek kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1A)

3. Kırılğan yaşlı yetişkinler için tedavi planları, hastaların bakım hedefleriyle uyumlu olmalı ve gerçekçi sonuçlara ilişkin bir tartışmaya dayanmalıdır. (Öneri derecesi: Düşük kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1C)

4. Bilişsel işlev, kırılğan yaşlı erişkinlerde ameliyat öncesi değerlendirilmelidir. (Öneri derecesi: Düşük kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1C)

5. Kırılğan yaşlı yetişkinler ameliyat sonrası deliryum belirtileri ve semptomları açısından taranmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. (Öneri derecesi: orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1B)

6. Kırılğan yaşlı yetişkinler ameliyat öncesi, multimodal optimizasyondan (prehabilitasyon) yararlanabilir. (Öneri derecesi: Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1B)

7. Kırılğan hastalar, geriatrik uzmanlığa sahip bir sağlık hizmeti sağlayıcısını içeren perioperatif bakıma yönelik multidisipliner bir yaklaşımdan yararlanabilir. (Öneri derecesi: Düşük kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1C)

8. Kırılğan yaşlı yetişkinler sosyal kırılğanlıklar açısından taranmalı ve destek sunulmalıdır. (Öneri derecesi: Düşük kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1C)

9. Kırılğan yaşlı erişkinler, gerektiğinde modifikasyonlar ile birlikte ameliyattan sonra hızlandırılmış iyileşme protokolleriyle yönetilmelidir. (Öneri derecesi: Yüksek kaliteli kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1A)

10. Kolorektal cerrahi geçiren kırılğan yaşlı erişkinler için minimal invaziv teknikler düşünülmelidir. (Öneri derecesi: Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1B)

11. Yaşlı erişkinlerde, geleneksel cerrahi sonrası sonuçlara ek olarak hasta merkezli ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçlar da dikkate alınmalıdır. (Öneri derecesi: Orta kalitede kanıtlara dayalı güçlü öneri, 1B)

İngiliz Geriatri Derneği (British Geriatric Society-BGS) ve Perioperatif Bakım Merkezi (Centre of Perioperative Care-CPOC) Perioperatif Elektif ve Acil Ameliyat Geçiren Kırılğan Bireyler İçin Perioperatif Bakım Kılavuzu (2021) yayınlamıştır. Bu kılavuzda da kırılğan cerrahi hastalarının yönetimi için aşağıdaki öneriler yer almaktadır:

1. Tüm hastaneler, bu kılavuzdaki tavsiyelere uyan perioperatif bakım modelleri geliştirmek için komisyon üyeleriyle birlikte çalışmalıdır. (Öneri düzeyi: C)

2. Tüm hastaneler, perioperatif kırılğanlık için bir klinik lider atamalıdır. Bu kişi, kırılğan bireyler için kaliteli perioperatif bakım sağlamak için politika ve süreçlerin geliştirilmesinden, uygulanmasından ve denetlenmesinden sorumlu olmalıdır. (Öneri düzeyi: C)

3. 65 yaşın üzerindeki tüm hastalar ve kırılğanlık riski taşıyan daha genç hastalar, elektif veya acil cerrahi için sevk edildikleri zaman, Klinik Kırılğanlık Ölçeği (CFS) kullanılarak sevk, ameliyat öncesi değerlendirme ve kabul sırasında belgelenmiş kırılğanlık durumlarına sahip olmalıdır. (Öneri düzeyi: B)

4. Kırılğan hastalar ($CFS \geq 5$), ameliyattan önce mevcut zamana göre ayarlanmış Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve optimizasyona tabi tutulmalıdır. (Öneri düzeyi: B)

5. Kırılğan hastalarda ($CFS \geq 5$), ameliyattan önce onaylanmış bir araç kullanılarak belgelenmiş bir bilişsel değerlendirme olmalıdır. (Öneri düzeyi: B)

6. Tüm hastanelerin perioperatif ortama uygulanabilir deliryumun önlenmesi ve yönetimi için bir kılavuzu olmalıdır. (Öneri düzeyi: A)

7. Tüm hastaneler, model boyunca klinik bakım sağlayan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve optimizasyon (CGA) konusunda uzmanlığa sahip bir perioperatif kırılabilirlik ekibine sahip olmalıdır. (Öneri düzeyi: B)

8. Kırılabilirlik riski taşıyan hastalarla çalışan tüm personel kırılabilirlik, deliryum ve demans konusunda eğitim almalıdır. (Öneri düzeyi: Kılavuz geliştirme grubu önerisi)

9. Bu kılavuzdaki tavsiyelere bağlılık ölçülmeli ve sürekli kalite iyileştirmesi için düzenli olarak gözden geçirilmelidir. (Öneri düzeyi: Kılavuz geliştirme grubu önerisi)

Perioperatif kırılabilirlik ekibi multidisipliner olmalı ve kapsamlı geriatrik değerlendirme konusunda uzmanlığa sahip olmalıdır. Multidisipliner ekip kırılabilirliğin, bilişsel bozuklukların ve multimorbiditenin ameliyat öncesi değerlendirmesi ve optimizasyonunu sağlamalı, ortak karar vermeyi benimsemeli, ameliyat sonrası tıbbi komplikasyonların, hastanede edinilen kondisyon kaybının, ameliyat sonrası bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi ve yönetimini sağlamalı, hastaların toplum hizmetlerine yönlendirilmesi, rehabilitasyonu ve taburculuk planlaması konusunda uzmanlaşmış olmalı, bakımı önceden planlamalı, bakım sürecinde hastalar ve hasta yakınları ile etkili iletişim kurmalı ve hastalara multidisipliner modernleştirilmiş bakım sunmalıdır (CPOC, 2021).

Kırılabilirlik çok boyutlu bir kavram olması nedeniyle pek çok durumu kapsamaktadır. Kırılabilir cerrahi hastalarının yönetiminde kırılabilirlik alanları, değerlendirilmesi ve uygulanacak girişimler Tablo 1’de verilmiştir (CPOC, 2021; NICE, 2023).

Tablo 1. Kırılabilir Hastaların Bakım Yönetimine Yönelik Girişimler

Kırılabilirlik Alanı	Değerlendirme	Girişimler
Bilişsel durum	- Hasta öyküsü alınmalıdır. - Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği gibi objektif bilişsel durum değerlendirme araçları kullanılmalıdır. - Yaş, demans gibi bilişsel bozulmaya zemin hazırlayan veya ağrı, enfeksiyon, acil cerrahi gibi bilişsel durumda bozulmayı hızlandıran faktörleri göz önünde bulundurarak deliryum taraması yapılmalıdır. - Ayrıntılı tanı ifade edilmelidir. - Karara özel kapasite değerlendirmesi yapılmalıdır.	✓ Vasküler risk faktörü optimize edilmelidir. ✓ Deliryum riski modifiye edilmelidir. ✓ Hafıza servislerine başvurulmalıdır. ✓ Bilişsel bozukluk/demans tanısını da içerecek şekilde hasta ve hasta yakınına bilgi sağlanmalıdır. ✓ Deliryum hakkında hasta ve hasta yakınına bilgi sağlanmalıdır.
Günlük yaşam aktiviteleri	- Hasta öyküsü alınmalıdır. - Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri veya Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri gibi ölçüm araçları kullanılmalıdır.	✓ Hastanın bakım ihtiyaçları karşılanmalıdır. ✓ Hastanın uğraş terapisti veya sosyal hizmet uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Fizyolojik/fonksiyonel durum	- Hastanın bildirdiği egzersiz toleransı - Yürüyüş hızı - Zamanlı kalk yürü testi - Altı dakikalık yürüme testi 1 dakikada ayağa kalk ve otur testi - Kardiyopulmoner egzersiz testleri düşünülmelidir.	✓ Fiziksel aktiviteyi iyileştirme stratejileri tartışılmalıdır. ✓ Çok kırılğan hastalar için günlük egzersizler (sedanter yaşamı azaltma, kısa yürüyüşler yapmak, güç ve denge egzersizleri gibi) önerilmektedir. ✓ Egzersiz tedavisi/prehabilitasyon programları düşünülmelidir. ✓ Hastanın fizyoterapist ve/veya uğraş terapistine yönlendirilmesi düşünülmelidir.
İlaç Kullanımı	- İlaç kullanım öyküsü - İlaç sayısı - İlaç uyumu	✓ Kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. Antikolinerjik yük değerlendirilmelidir. ✓ İlaç doz ayarı düşünülmelidir. ✓ İlaç kullanımını yönlendirmek için hasta yakını bilgilendirilmelidir.
Beslenme	- Hasta öyküsü alınmalıdır. - Malnütrisyon Üniversal Tarama Aracı (Malnutrition Universal Screening Tool-MUST) gibi geçerli ve güvenilir beslenme değerlendirme aracı kullanılmalıdır.	✓ Diş yapısını da içeren hastanın ağız sağlığı değerlendirilmelidir. ✓ Hastada yutma güçlüğü varsa konuşma ve dil terapistine yönlendirilmesi düşünülmelidir. ✓ Yeterli protein ve sıvı alımı sağlanmalıdır. ✓ Hastada malnütrisyon riski varsa beslenme ve hidrasyon durumunun optimizasyonunun sağlanması için hasta diyetisyene yönlendirilebilir. ✓ Kasları korumaya yönelik kilo yönetimi modelleri düşünülmelidir. ✓ Alışveriş veya yemek hazırlama yönetimi sağlanamıyorsa hasta uğraş terapistine yönlendirilmelidir.
Ruh Hali	- Hasta öyküsü alınmalıdır. - Özbildirime dayalı düşük mod - Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HADS) - Geriatrik Depresyon Ölçeği - Ayırt edici tanımlar belirlenmelidir.	✓ Hastaya ameliyat öncesi psikolojik hazırlık sağlanmalıdır. ✓ Primer bakım ile işbirliği yapılmalıdır. ✓ Hastanın psikolojik terapilere ulaşımı sağlanmalıdır. ✓ Gerekli görüldüğü takdirde hasta psikiyatri servislerine yönlendirilmelidir.
İnkontinans	- Hasta öyküsü alınmalıdır. - Kendi kendine bildirdiği üriner/fekal inkontinans	✓ Hastaya mesane ve pelvik taban egzersizleri uygulanmalıdır.

	• İdrar sonrası rezidüel volüm • Ayırıcı tanılar belirlenmelidir.	✓ Antikolinergik yüke karşı ilaçlar düzenlenmelidir. ✓ Kontinans servisleri düşünülmelidir. ✓ Üriner retansiyon ve konstipasyon değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.
Sosyal destek	• Hasta öyküsü alınmalıdır. • Lubben Sosyal Ağ Skalası 6 kullanılmalıdır.	✓ Terapötik girişimler için uğraş terapisti veya sosyal hizmet uzmanına hasta yönlendirilmelidir. ✓ Resmi ve gönüllü sektör desteği sağlanmalıdır.
Multimorbidite	• Hasta öyküsü alınmalı ve muayene sağlanmalıdır. • Kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulanmalıdır. • Tanı listesi oluşturulmalıdır. • Tıbbi durumlar öngörülmesi, önlenmesi ve tedavi edilmelidir.	✓ Her durumun yönetimi için ameliyat sürecinde optimizasyon planı oluşturulmalıdır. ✓ Diyabet, hipertansiyon, demans gibi durumların yönetilmesinde uluslararası rehberlerden yararlanılmalıdır.
Sarkopeni	• Hasta öyküsü alınmalı ve muayene sağlanmalıdır. • SARC-F • Mümkünse kesitsel görüntüleme • Otur-kalk testi • Yürüme hızı	✓ Fiziksel aktivite ve beslenme gibi sarkopeniye katkı sağlayan faktörler değerlendirilmelidir. ✓ Egzersiz stratejileri uygulanmalıdır. ✓ Protein alımı ve beslenme durumu optimize edilmelidir. ✓ Hasta diyetisyene yönlendirilmelidir.
Düşme	• Hasta öyküsü alınmalı ve muayene sağlanmalıdır. • Zamanlı kalk ve yürü testi • Ayırıcı tanılar belirlenmelidir.	✓ İlaç kullanımı gözden geçirilmelidir. ✓ Kas ve denge egzersiz programları düşünülmelidir. ✓ Aktivite ve ev çevresinin düzenlenmesi için hasta uğraş terapistine yönlendirilmelidir. ✓ Hastanın podiatri ve ortez gereksinimi değerlendirilmelidir. ✓ Egzersiz programlarının etkinliğinin geliştirilmesi için beslenme ve hidrasyon durumu optimize edilmeli ve kemik sağlığı sağlanmalıdır.

Sonuç

Kolorektal cerrahi hastalarında kırılabilirlik durumu ameliyat sonrası mortalite, komplikasyonlar ve hastanede kalış süresinde uzama gibi olumsuz sonuç riskini artırmaktadır.

Kırılgan kolorektal cerrahi hastalarında bireyin gereksinimlerine uygun bireyselleştirilmiş hemşirelik bakımı uygulanabilmesi için ameliyat öncesi kırılganlık durumunun belirlenmesi önemlidir. Ayrıca ameliyat öncesi kırılganlık durumunun değerlendirilmesi ameliyat öncesi müdahalelerden fayda görebilecek hastaların belirlenmesine katkı sağlar.

KAYNAKLAR

- Abdelfatah, E., Ramos-Santillan, V., Cherkassky, L., Cianchetti, K., & Mann, G. J. A. o. S. O. (2023). High risk, high reward: frailty in colorectal cancer surgery is associated with worse postoperative outcomes but equivalent long-term oncologic outcomes. 1-11.
- Al-Khamis, A., Warner, C., Park, J., Marecik, S., Davis, N., Mellgren, A., ... & Kochar, K. (2019). Modified frailty index predicts early outcomes after colorectal surgery: an ACS-NSQIP study. *Colorectal Disease*, 21(10), 1192-1205.
- Alvarez-Nebreda, M. L., Bentov, N., Urman, R. D., Setia, S., Huang, J. C. S., Pfeifer, K., ... & Javedan, H. (2018). Recommendations for preoperative management of frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *Journal of clinical anesthesia*, 47, 33-42.
- Biondi, A., Vacante, M., Ambrosino, I., Cristaldi, E., Pietrapertosa, G., & Basile, F. (2016). Role of surgery for colorectal cancer in the elderly. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 8(9), 606.
- Chen, S. Y., Stem, M., Cerullo, M., Gearhart, S. L., Safar, B., Fang, S. H., ... & Efron, J. E. (2018). The effect of frailty index on early outcomes after combined colorectal and liver resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 22, 640-649.
- Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*, 433-441.
- Chow, W. B., Rosenthal, R. A., Merkow, R. P., Ko, C. Y., & Esnaola, N. F. (2012). Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*, 215(4), 453-466.
- CPOC (Centre for Perioperative Care). (2021). Guideline for Perioperative Care for People Living with Frailty Undergoing Elective and Emergency Surgery. Erişim adresi: <https://www.cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2021-09/CPOC-BGS-Frailty-Guideline-2021.pdf>.
- Crozier-Shaw, G., & Joyce, W. P. (2018). Too frail for surgery? A frailty index in major colorectal surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 88(12), 1302-1305. <https://doi.org/10.1111/ans.14792>
- Dale MacLaine, T., Baker, O., Burke, D., & Howell, S. J. (2021). Prevalence of frailty and reliability of established frailty instruments in adult elective colorectal surgical patients: a prospective cohort study. *Postgraduate Medical Journal*, 98(1160), 456-460. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139417> %J Postgraduate Medical Journal
- Fagard, K., Casaer, J., Wolthuis, A., Flamaing, J., Milisen, K., Lobelle, J. P., ... & Kenis, C. (2017). Value of geriatric screening and assessment in predicting postoperative complications in patients older than 70 years undergoing surgery for colorectal cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 8(5), 320-327.
- Fagard, K., Leonard, S., Deschodt, M., Devriendt, E., Wolthuis, A., Prenen, H., ... & Kenis, C. (2016). The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(6), 479-491.

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.

Garcia-Perez, E., Aguirre-Larracoechea, U., Portugal-Porras, V., Azpiazu-Landa, N., & Telletxea-Benguria, S. (2023). Frailty assessment has come to stay: Retrospective analysis pilot study of two frailty scales in oncological older patients undergoing colorectal surgery. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 70(1), 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.redare.2021.05.023>

GLOBOCAN. (2020a). Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D

GLOBOCAN. (2020b). Turkey. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

Hewitt, J., Long, S., Carter, B., Bach, S., McCarthy, K., & Clegg, A. (2018). The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 47(6), 793-800.

Ho, B., Lewis, A., & Paz, I. B. (2017). Laparoscopy can safely be performed in frail patients undergoing colon resection for cancer. *The American Surgeon*, 83(10), 1179-1183.

Michaud Maturana, M., English, W. J., Nandakumar, M., Li Chen, J., & Dvorkin, L. (2021). The impact of frailty on clinical outcomes in colorectal cancer surgery: a systematic literature review. *ANZ Journal of Surgery*, 91(11), 2322-2329.

Morley, J. E., Vellas, B., Van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., ... & Walston, J. (2013). Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 392-397.

National Institute for Health and Care Excellence-NICE. (2023). Improving care and support for people with frailty. Erişim adresi: <https://stpsupport.nice.org.uk/frailty/index.html>

Neuman, H. B., Weiss, J. M., Levenson, G., O'Connor, E. S., Greenblatt, D. Y., LoConte, N. K., ... & Smith, M. A. (2013). Predictors of short-term postoperative survival after elective colectomy in colon cancer patients $\geq$ 80 years of age. *Annals of surgical oncology*, 20, 1427-1435.

Ogata, T., Sadakari, Y., Nakane, H., Koikawa, K., Kanno, H., Kohata, R., . . . Kaneshiro, K. (2023). The five-item modified frailty index predicts long-term outcomes in elderly patients undergoing colorectal cancer surgery.

Okabe, H., Ohsaki, T., Ogawa, K., Ozaki, N., Hayashi, H., Akahoshi, S., ... & Takamori, H. (2019). Frailty predicts severe postoperative complications after elective colorectal surgery. *The American Journal of Surgery*, 217(4), 677-681.

Ommundsen, N., Wyller, T. B., Nesbakken, A., Bakka, A. O., Jordhøy, M. S., Skovlund, E., & Rostoft, S. (2018). Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Colorectal Disease*, 20(1), 16-25.

Pandit, V., Khan, M., Martinez, C., Jehan, F., Zeeshan, M., Koblinski, J., ... & Nfonsam, V. (2018). A modified frailty index predicts adverse outcomes among patients with colon cancer undergoing surgical intervention. *The American Journal of Surgery*, 216(6), 1090-1094.

Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2007). Frailty in relation to the accumulation of deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(7), 722-727.

Saruhan, Ç. (2022). Kolorektal Kanserlerin Cerrahi Tedavi Sürecinde Hemşirelik Bakımı. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(3), 637-656.

Saur, N. M., Davis, B. R., Montroni, I., Shahrokni, A., Rostoft, S., Russell, M. M., ... & Feingold, D. L. (2022). The American Society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the perioperative evaluation and management of frailty among older adults undergoing colorectal surgery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 65(4), 473-488.

Souwer, E. T., Verweij, N. M., van den Bos, F., Bastiaannet, E., Slangen, R. M., Steup, W. H., ... & Portielje, J. E. (2018). Risk stratification for surgical outcomes in older colorectal cancer patients using ISAR-HP and G8 screening tools. *Journal of geriatric oncology*, 9(2), 110-114.

Tatar, C., Benlice, C., Delaney, C. P., Holubar, S. D., Liska, D., Steele, S. R., & Gorgun, E. (2020). Modified frailty index predicts high-risk patients for readmission after colorectal surgery for cancer. *The American Journal of Surgery*, 220(1), 187-190.

Tsai, H.-F., Liu, C.-Y., Yang, S.-H., & Chiou, A.-F. (2022). Factors Related to Frailty in Older Cancer Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Longitudinal Study. *Cancer Nursing*, 45(6).
https://journals.lww.com/cancernursingonline/Fulltext/2022/11000/Factors_Related_to_Frailty_in_Older_Cancer.16.aspx

Erişkinde Karaciğer Nakli

Recep Erçin SÖNMEZ¹

Giriş

İlk insan ortotopik karaciğer nakli 1963 yılında Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir (Starzl, 1986) (1). Bunu takip eden yirmi yıl içerisinde çoğunlukla son dönem karaciğer hastalığı olan kişilere karaciğer nakli uygulandı ve sağkalım sonuçları çok yüz güldürücü olmamıştır. Ancak takip eden yıllarda artan cerrahi tecrübe ile elde edilen sonuçlar iyileşmeye başlamıştır. Şu an geldiğimiz noktada birçok merkez seçilmiş vakalarda %90'nın üzerinde 1 yıllık sağkalım bildirmektedir.

Cerrahi ve anestezi tekniklerinin ilerlemesi, postoperatif bakım şartlarının gelişmesi ve daha etkin immunosupresif ajanların kullanımı sağkalım oranlarındaki iyileşmeyi beraberinde getirmiştir. Bununla birlikte uygun hasta seçiminin daha iyi belirlenmesi transplantasyon başarısını arttırmıştır. Öte yandan potansiyel karaciğer nakli alıcıların sayısı artarken, birçok ülkede donör sayısı ya sabit kalmakta ya da düşmektedir. Arz ve talep arasındaki artan tutarsızlık nakil bekleyen hastaların ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır.

Canlı vericiden karaciğer nakli teknik olarak zordur ve donör için %38 morbidite riski ve tahmini donör ölüm oranı %0,18'dir (Adam & ark., 2012) (2). Bu nedenle, gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonlarının büyük çoğunluğu (özellikle Batı dünyasında) kadavradan yapılmaktadır. Bölünmüş veya diğer adıyla 'Split' karaciğer naklinde çoğunlukla greft bir yetişkin ve bir çocuk arasında bölünmektedir (uzatılmış bir sağ lob greftine (segment IV-VIII) (yetişkin alıcı için) ve segment II ve III'ü içeren kısmi bir sol grefte (pediyatrik için)). Sonuçlar daha az iyi olmasına karşın iki yetişkin için split karaciğer nakli de tarif edilmiştir (Emre & Umman, 2011)(Vargas & ark., 2022) (3, 4).

Transplantasyon için artan taleple birlikte genişletilmiş kriterler ile karaciğer greftleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu greftler iskemik hasara karşı çok daha hassastır (de Rougemont, Lehmann & Clavien, 2009)(Akhtar & ark., 2013) (5, 6). Artan donör yaşı, yüksek serum sodyumu, düşük kan basıncı, karaciğer yağlanması ve uzun süreli soğuk iskemik sürelerinin greft işlevine zararlı olduğu kabul edilmektedir.

Beyin ölümü (DBD) donörlerinden alınan karaciğer greftleriyle karşılaştırıldığında, DCD greftleri uzamış sıcak iskemik sürelere maruz kalır ve bu, safra komplikasyonları, iskemik kolanjiyopati, greft kaybı ve transplantasyonu takiben mortalite insidansında artışa katkıda bulunmaktadır (O'Neill & ark., 2014) (7). DCD karaciğerleri giderek daha fazla kullanılmaktadır ve tüm karaciğer transplantasyonlarının yaklaşık %5'ini temsil etmektedir (Kim & ark., 2015) (8). DCD donör kriterleri kadavra (beyin ölümü gerçekleşmiş) donörlere benzer, ancak donör yaşı ve donör VKİ (vücut kütle indeksi) açısından daha kısıtlayıcı kriterler kullanılmaktadır. Greft sıcak-iskemi süresi 30 dakikadan ve soğuk-iskemi süresi yaklaşık 10 saatten kısa olduğunda organ sağkalım oranlarının daha iyi olduğu bilinmektedir (Reich & ark., 2009) (35).

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, ORCID ID: 0000-0003-2740-1261

Endikasyon ve kontrendikasyonlar

Beklenen sağkalım süresi 1 yıldan kısa, kabul edilemez bir yaşam kalitesine sahip (örn. inatçı kaşıntı veya kronik ensefalopatiye sekonder durum) ve ameliyat sonrası öngörülen 5 yıllık ortalama sağkalım süresi en az %50 olan hastalara karaciğer nakli önerilmektedir. Başlıca endikasyonlar; akut karaciğer yetmezliği, transplantasyonun yaşam beklentisini uzatacağı son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar ve hepatoselüler karsinomdur (genellikle karaciğer rezeksiyonunu engelleyen karaciğer fonksiyon bozukluğu zemininde gelişmiş). Varis kanaması, asit, hepatorenal sendrom ve ensefalopati gibi sirozun majör komplikasyonları geliştiğinde hastalar karaciğer nakli değerlendirmesi için sevk edilmelidir. Nakil endikasyonunu karşılayan diğer endikasyonlar arasında diüretiklere dirençli asit, hepatopulmoner sendrom, ailesel amiloidoz, primer hiperlipidemiler ve polikistik karaciğer hastalığı yer almaktadır (EASL, 2016) (9).

Hastada yetmezlik semptomların başlamasından itibaren günler veya haftalar içerisinde ensefalopati bulgularının belirmesiyle karakterize tablo ‘Fulminan Hepatik Yetmezlik’ olarak adlandırılmaktadır (Pathikonda & Munoz, 2010) (10). Özellikle ileri evre ensefalopati varlığında mortalite %80'lere varabilmektedir. FHY'nin yaygın nedenleri arasında asetaminofen (parasetamol) doz aşımı, viral enfeksiyonlar (hepatit A, B, E ve nadiren C), ilaç ve ksenobiyotik toksisite (bitkisel ilaçlar dahil), Wilson's hastalığı ve gebeliğin karaciğer hastalıkları yer almaktadır. FHY'nin diğer varyantları arasında subakut hepatik yetmezlik ve fulminan otoimmün yetmezlik yer almaktadır (Hiramatsu & ark., 2011) (11).

Yüksek HBV DNA pozitifliği olan hastalarda transplantasyon sonrası nüks oranları çok daha yüksek olduğu için nakil öncesi bu hastalarda uygun medikal tedaviler uygulanmalıdır. HCV'ye bağlı hastalık nedeniyle yapılan karaciğer nakilleri son yıllarda artmaktadır. Ameliyat öncesi ikinci jenerasyon ‘direkt etkili anti-viral ajan’ tedavisiyle ameliyat sonrası enfeksiyon, hastalık nüksü ve organ hasarı oranları azalmıştır.

Hepatoselüler karsinom (HCC) tanılı çoğu hasta için uzun sağkalım açısından transplantasyon tek tedavi şansıdır. Mevcut donör yetersizliği göz önüne alındığında güncel kriterler tartışılmaktadır. Milan kriterleri, karaciğer transplantasyonunun HCC için ne zaman düşünülmesi gerektiğini özetlemektedir ve çapı < 5 cm olan soliter HCC'yi veya çapı < 3 cm olan ve ekstrahepatik yayılma veya vasküler invazyon kanıtı olmayan en fazla üç nodül varlığında endikasyon belirtmektedir (Mazzaferro & ark., 1996) (12). HCC nakli için biraz daha genişletilmiş başka bir kriter ‘University of California San Fransisco’ kriteridir. Bu skala; tek lezyon ≤ 6,5 cm veya toplam tümör çapı ≤ 8 cm olan her biri ≤ 4-5 cm olan 2-3 lezyonları kapsamaktadır (Yao & ark., 2001) (13).

Transplantasyonun düşünülmesi gerektiğini gösteren başlıca klinik durumlar:

- MELD skoru 15 ve üzeri ilerlemiş karaciğer hastalığı
- Asit, ensefalopati dahil dekompanseasyon belirtileri ve böbrek yetmezliği
- Diğer tedavi yöntemlerinin daha az etkin olduğu karaciğer kanserleri
- Hepatopulmoner veya portal pulmoner hipertansiyon
- İnatçı kaşıntı
- İnatçı ensefalopati

Karaciğer nakli için mutlak kontrendikasyonlar şunları içerir:

- Hastanın ameliyatı kaldırabilecek kadar uygun durumda olmaması (örn. ilerlemiş kalp veya akciğer hastalığı veya ağır sepsis)
- Metastatik hastalık nedeniyle nakil sonrası yaşam beklentisinin çok kısa olması
- Aktif alkolizm veya madde bağımlılığı (uyumsuzluğun psikiyatrist veya psikolog tarafından tespit edilmesi)
- Postoperatif yaşam kalitesinin hasta için kabul edilemez olması (örn. şiddetli inatçı depresyon)
- Ameliyatın teknik olarak mümkün olmaması (örn. rekonstrüksiyona teknik olarak izin vermeyen ileri düzey venöz tromboz nedeniyle)
- Hastanın ameliyat olmayı tercih etmemesi

Göreceli kontrendikasyonlar ise şunları içerir:

- Yaş: yaş sınırları nakil merkezleri arasında farklılık göstermektedir. Biyolojik yaş kronolojik yaştan daha anlamlıdır ancak tanımlaması ve ölçmesi zordur
- Obezite: vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksek olanlar (>40 kg/m²) daha kötü sonuç vermektedir
- Kolanjiyokarsinom: yalnızca seçilmiş hasta gruplarında ve sayılı merkezlerde uygulanmaktadır (erken nüks oranları yüksektir)
- Kronik veya refrakter aktif enfeksiyonlar
- Yetersiz sosyal destek
- Devam eden tütün kullanımı veya yasa dışı uyuşturucu kullanımı

Alkolik karaciğer hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), ve viral hepatit (özellikle HCV) nedeniyle yapılan karaciğer nakillerinin sayısı yıllar içerisinde giderek artmaktadır. Öte yandan malignite ve kolestatik hastalık nedeni yapılan nakillerin oranı azalmaktadır. Son yıllarda canlı donörlerin daha fazla kullanılması nakil sayısı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. Batı dünyasında canlı donör nakilleri statik bir oranda seyretmesine karşın Asya ve uzak doğu ülkelerinde karaciğer nakillerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Çocuklarda karaciğer nakli için en sık endikasyon bilier atrezidir (%40-50) (Tessier & ark., 2014) (14). Sonraki en yaygın endikasyonlar ise pediatrik akut karaciğer yetmezliği (PALF), metabolik/genetik karaciğer hastalıkları, diğer kolestatik karaciğer hastalıkları, otoimmün hepatit ve malign tümörlerdir. Pediatrik hasta grubunda değinilmesi gereken önemli bir klinik durum mitokondriyal hastalıklardır. Bu hasta grubundaki problem sistemik olarak kabul edildiğinden karaciğer nakli hastanın nihai sonucunu değiştirmeyebilir.

Hasta değerlendirmesi

Beslenme

Yetersiz beslenme son dönem sirozda sık görülen bir bulgudur. Bu hastalarda yetersiz beslenmenin birçok nedeni vardır: hastalığın kendisi; yetersiz alım; diyet kısıtlamaları (genellikle ensefalopatisi olanlar) ve malabsorpsiyon. Yetersiz beslenme enfeksiyona yatkınlık ve yara iyileşmesinde bozukluk ile ilişkilidir. Her ne kadar karaciğerde yetersiz beslenmenin derecesini ölçmek zor olsa da, beslenme bozukluğu olan hastalarda ortalama %15 oranında mortalite bildirilmiştir. Her ne kadar beslenme durumunun düzeltilmesi ile transplantasyon başarıları arasında net bir ilişki ortaya konulamamış olsa da vitamin ve mineral eksiklikleri yerine konulmalıdır (Figueiredo & ark., 2000) (15).

Obezite

Özellikle metabolik sendromla ilişkili olan obezite giderek yaygınlaşmaktadır ve NAFLD için yapılan karaciğer naklinde artan bir endikasyon haline gelmiştir. Birçok çalışmada vücut kütle indeksi 40 kg/m²'ye kadar olan hastalarda transplantasyonun güvenle yapılabileceği bildirilmektedir. Bazı merkezler de bariatrik cerrahiyi transplantasyon ile birlikte uygulamaktadırlar.

Psikolojik değerlendirme ve madde kullanımı

Transplantasyon hem hastanın kendisi hem de ailesi için majör psikolojik stres ile ilişkilidir.

Psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda multidisipliner uzman bir ekip tarafından yapılan değerlendirme adayın transplantasyon uygunluğunu belirlemek açısından önemlidir.

Tüm sosyal ve diğer desteklere karşın uyumsuzluk olması durumunda etiyojisine bakılmaksızın hastayı nakil aday listesinden çıkarmak kabul edilebilir bir durumdur. Devam eden tütün kullanımı artmış kardiyovasküler, akciğer hastalıkları ve kanser riski ile ilişkilidir. Bazı merkezlerde uyuşturucu madde kullanan ve yoksunluk tedavisine cevap vermeyen adaylar nakil programı dışında bırakılmaktadır (Corbett & ark., 2013) (16). Metadon ile yapılan yoksunluk tedavisinde stabil olarak seyreden hastalar genellikle bu şekilde takip edilmektedir.

Yaş

Karaciğer nakli için üst yaş sınırı olmamasına karşın artan yaş bağımsız olarak mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Burroughs & ark., 2006) (17). Kronolojik yaştan çok biyolojik yaş klinik olarak daha fazla önem arz etmektedir ancak bu da objektif olarak tanımlanmamıştır.

Enfeksiyon

Aktif enfeksiyon varlığı transplantasyon için mutlak bir kontrendikasyondur. Gerekli tedavi başlandığında hasta uygun bir aday olarak değerlendirilebilir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer nakli yapılan HIV hastalarında yüksek oranda mortalite bildirilmiş olsa da aktif anti-retroviral tedavi (HAART) ile birlikte HIV enfeksiyonunun seyri büyük oranda değişmiştir. Son dönem karaciğer hastalığı ile birlikte düşük HIV RNA seviyesi, AIDS'e bağlı tanımlanmamış komplikasyon ve CD4 sayısının 200 hücre/ μ L'den büyük olması uygun endikasyon tanımına girmektedir.

Kardiyak ve pulmoner değerlendirme

Son dönem karaciğer hastalığı olan kişilerin yaklaşık %15'inde orta ile şiddetli seviyede koroner arter hastalığı mevcuttur (Tiukinhoy-Laing & ark., 2006) (18). Tüm hastalara ameliyat öncesi sadece kalp kası ve kapak anormalliklerini tespit etmek için değil ancak aynı zamanda olası pulmoner hipertansiyonu ortaya koymak için ekokardiyografi yapılmalıdır. Olası iskemik kalp hastalığı varlığında adenoazin veya dobutamin uyarımlı ekokardiyografi veya miyosintigrafi tetkikleri yapılmalıdır. Tedavi edilebilecek koroner arter hastalığı varlığında bu mümkünse ameliyattan önce yapılmalıdır. Bu hastalarda anti-platelet tedavisi altında stentleme işlemi genellikle başarılı sonuçlar vermektedir.

Tüm hastaların akciğer grafisi, elektrokardiyogram akciğer fonksiyon testleri ve periferik oksijen satürasyon ölçümü ile rutin pre-operatif değerlendirilmesi yapılmalıdır. Arteriyel hipoksemi (oksijen satürasyonu <%92 veya arteriyel oksijen basıncı <70 mm Hg) karaciğer hastalarının %70'inde bulunabilir (Krowka & Cortese, 1990) (19). Bunun olası nedenleri arasında ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, alveoler hipoventilasyon, şant ve

difüzyon/perfüzyon anormallığı bulunmaktadır. Son dönem karaciğer yetmezliği tanısı olan hastalarda bulunabilen pulmoner anomalilerden biri anormal intrapulmoner vasküler dilatasyon, arteriyel deoksijenasyon ve karaciğer bozukluğu ile karakterize ‘Hepatopulmoner Sendrom’ kliniğidir.

Bu klinik durum genellikle nakilden sonra düzelmektedir. Diğer bir durum ise portopulmoner hipertansiyondur. Ortalama pulmoner arter basıncının dinlenme halinde 25 mm Hg’den, egzersiz sırasında 30 mm Hg’den yüksek ölçülmesi, ortalama pulmoner arter oklüzyon basıncının 15 mm Hg’nin üzerine çıkması ve eşlik eden karaciğer yetmezliği portopulmoner hipertansiyonu düşündürmelidir (Krowka & ark., 2004) (20).

Eşlik eden komorbidite

Karaciğer yetmezliği olan hastaların büyük bir kısmında diyabetes mellitus da eşlik etmektedir. Özellikle insülin bağımlı olan hastalarda ameliyat sonrası klinik sonuçlar genellikle daha kötüdür. Diyabetes mellitus hastalık tanısı bulunan nakil adaylarının hastalığa bağlı gelişebilecek proliferatif retinopati, nefropati ve nöropati açısından ameliyat öncesi detaylı olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Elektrolit bozuklukları içerisinde en sık karşılaşılan durum hiponatremidir. Ciddi hiponatremi transplantasyon öncesinde gerekli önlemler alınarak düzeltilmeye çalışılmalıdır.

Böbreğin yetersiz çalışmasına bağlı veya hepatorenal sendrom nedeniyle böbrek hastalığı görülebilmektedir. Hepatorenal sendrom çoğunlukla nakil sonrasında kendiliğinden düzelmektedir. Böbreğin izole yetmezliğinde hasta bazında değerlendirildikten sonra kombine böbrek ve karaciğer nakli planlanabilir.

Beş yıllık nüks beklenti oranı %10’un altında olan ekstra-hepatik kanser hastalığı varlığında nakil yapılabileceği bildirilmektedir (insidental böbrek kanseri, testiküler kanser, lenfoma, uterus kanseri, serviks kanseri).

Osteomalazi ve osteoporoz gibi kemik hastalıkları karaciğer yetmezliği hastalarında çoğunlukla rastlanılan bir durumdur. Ameliyattan önceki gerekli mineral replasmanları yapılmalıdır. Nakil sonrasında birçok hastada önceden var olan mineral eksikliği durumu sağlıklı düzeye gelmektedir.

Naklin planlanması

Karaciğer hastalığının şiddetine ve hastalığa sekonder gelişen asit, ensefalopati, akut fulminan yetmezlik veya kronik hastalık üzerine binen akut yetmezlik, yaşam kalitesindeki kötüleşme, inatçı kaşıntı, şiddetli osteoporoz, varis kanaması ve diğer sistemik hastalıklar gibi klinik durumlara bağlı olarak karaciğer naklinin yapılmasına ve önceliğine karar verilmektedir. Karaciğer hastalığının altta yatan etiyolojisi nakilin zamanlamasında rol oynamaktadır. Örneğin asetaminofen zehirlenmesine bağlı gelişmiş bir akut fulminan yetmezlik tablosunda zaman kaybetmeden nakil yapılması gerekirken safra yollarındaki staza sekonder gelişen bilier siroz kliniğinde yakın zaman içerisinde tekrarlayan kolanjit atakları ve yaygın asit gelişmediği sürece acil nakil gerekemeyebilir. Yine başka bir örnek olarak, sirotik karaciğer zemininde gelişmiş HCC hastasında ortalama 3-6 aylık zaman dilimlerinde kontrol AFP ve ultrason görüntüleme hasta takip edilebilir veya nakil için beklenilecek süre 6 ay ve fazla olması durumunda lokal ablatif ya da cerrahi yöntemlerle kurtarma (zaman kazandırıcı) tedaviler uygulanabilmektedir.

Hasta seçimi

Geriden kalan yaklaşık 40 yıl içerisinde karaciğer nakli sonrası ortalama 5 yıllık sağkalım %50'lerden %70'lere kadar artmıştır (Busuttil & ark., 2005)(Jain & ark., 2000) (21, 22). Hasta sonuçlarındaki iyileşme transplantasyon endikasyonlarında genişleme, nakil için sevk edilen hasta ve ilgili merkezlerdeki sayı artışını da beraberinde getirmiştir.

Günümüzde karaciğer nakillerinin %80'inden fazlası kolestatik olmayan karaciğer hastalığı için uygulanmaktadır. Bunların içerisinde en yaygın etiyolojiler viral hepatit (%25) ve alkolik sirozdur (%20). HCC nedeni yapılan nakillerin sayısı giderek artmaktadır.

Nakil için hasta seçiminde en çok tercih edilen MELD puanı kronik karaciğer hastalarında TİPS (Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant) prosedürü sonrası 3 aylık mortalite yüzdesini öngörmek için geliştirilmiştir (Freeman & ark., 2002)(Malinchoc & ark., 2000)(Wiesner & ark., 2003) (23-25). Serum kreatinin, bilirubin ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerlerinin birlikte hesaplanmasıyla elde edilen puan kolayca uygulanabilen kan testlerine dayanmaktadır.

Organ ihtiyacının artmasıyla birlikte donör havuzunu genişletmek için “ideal” kabul edilen bağışçı kriterleri de yenilenmiştir. İdeal donör; başka açılardan sağlıklı, hemodinamik olarak stabil ve beyin ölümü geri dönüşümsüz olarak gerçekleşmiş kişiyi tanımlamaktadır.

Her ne kadar %30-60 oranında ‘steatoz’ (yağlanma) bulunan greftler seçili hastalarda kullanılsa da %60 ve üzeri olanlar yüksek ‘primer non-fonksiyon’ riski nedeniyle tercih edilmemektedir (Urena & ark., 1999) (26).

Elektif şartlarda planlamaya izin vermesinden, soğuk-iskemi süresinin kısılması ve potansiyel bekleme süresinin daha az olmasından ötürü canlı vericili karaciğer nakilleri tercih edilebilmektedir. Öte yandan azımsanmayacak donör morbidite ve nadiren mortalite oranları açısından ciddi risk barındırmaktadır. Erişkinlerde en yaygın uygulama şekli sağ hepatik lob naklidir.

Ameliyat tekniği

Donör hepatektomi

Karaciğer, alım sırasında, greftin kalitesi ve steatoz olup olmadığı, rengi ve keskinliği açısından değerlendirilmektedir. Karaciğer greftinin ağırlığı alıcı seçimini etkileyebileceğinden, karaciğerin boyutunu doğru bir şekilde tahmin etmek ve bunu implante eden cerraha iletmek önemlidir. Graft-alıcı ağırlık oranı en az %0,8 olmalıdır ve donör hepatektomi tamamlandıktan sonra greftin tartımı yapılabilir (EASL, 2016) (9). Beyin ölümünden kesin ölüme kadar geçen sürede potansiyel greftlerin yaklaşık %10-20 kadarı kaybedilmektedir. Bu yüzden soğuk ve sıcak iskemi sürelerinin kısa tutulması greft sağkalımı açısından büyük önem arz etmektedir.

Donör kontrolleri yapıldıktan ve ilgili evraklar gözden geçirildikten sonra donöre orta hat laparotomi yapılır. Round ve falsiform ligamentler ayrılır. Karaciğer etrafındaki yapışıklıklar diseke edilir ve sol triangüler bağ ayrıştırılır. Bu aşamada hepatogastrik ligaman yerleşimli aberran bir sol hepatik arter açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Süperior mezenterik arter orijinli aberran bir sağ hepatik arterin varlığı açısından portal venin lateral ve posterior tarafı pulsasyon açısından kontrol edilmelidir.

Koledok duodenum düzeyinde kesilir ve distal ucu bağlanır. Safra kesesi eksize edilir ve sistik kanalın kesik ucundan berrak sıvı akana kadar irigasyon yapılır. Karaciğer hilusundaki diseksiyon miktarı cerrahın tecrübesine bağlıdır, ancak genel olarak sıcak fazda gastroduodenal arter ve splenik arterin saptanması ve kontrolü yeterlidir. İntravenöz heparin verilir, distal aort

bağlanır ve ardından infrarenal aorta kanüle edilerek soğuk perfüzyona hazırlanır. Portal ven yoluyla ikili karaciğer perfüzyonu özellikle DCD'de yararlıdır. Ameliyatın sıcak iskemik fazı genelde ortalama 30 dakika kadar sürmektedir.

Supraçölyak seviyede aort klemplenir, suprahepatik inferior vena kava vent edilerek venöz drenaj sağlanır ve soğuk perfüzyona başlanır. Tüm karın boşluğu, kostodiyafragmatik açılardaki diyafragmanın yukarısı da dahil olmak üzere karaciğerin hızlıca yerinde soğumasını sağlamak için sulu buzla doldurulur. DCD durumunda tedavinin kesilmesi, asistolik arrest ve ölümün doğrulanmasından sonra donör ameliyathaneye nakledilir ve hızlı bir laparotomi yapılır, ardından hemen soğuk koruma sıvısı ile perfüzyon yapılır. Perfüzyon işleminde genelde 'University of Winsconsin' veya 'HTG (Histidin Triptofan Glutamat)' solüsyonları kullanılmaktadır (Oniscu & ark., 2014) (27).

Ameliyatın soğuk fazında infrahepatik inferior vena kava (IVC) renal venlerin üzerinden ayrılır. Soğuk diseksiyon hilumunda daha önce tanımlanan gastroduodenal arteri bölerek başlar. Portal ven duodenumun yaklaşık 1 cm yukarısından ayrılır. Ortak hepatik arter çölyak eksenine doğru izlenir. Splenik arterin orijini daha sonra gerekirse arteriyel rekonstrüksiyona izin vermek için 5 mm'lik bir güdük bırakarak bölünür. Çölyak gövdesi daha sonra bir aort yaması ile alınır. Diyafram, vena kava inferiorun sol tarafından başlayarak posteriora doğru devam ederek suprahepatik kava etrafında bölünür ve sağ hemidiafragmanın karaciğerin sağ lobu etrafında bir yaması alarak bölünmeyi tamamlar. Sağ lob, sağ adrenal bezden ve sağ böbrekten ve inferior vena kavanın arkasındaki retroperitoneal dokudan ayrılır. Aort tamamen bölünür ve karaciğer çıkarılır.

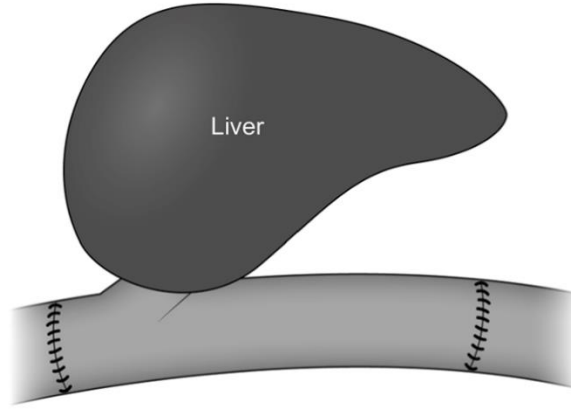
Karaciğer çıkarıldıktan sonra, donör merkezindeki arka masada perfüze edilmeden önce buza konur. Karaciğer buzlu suya batırılarak 4°C'de tutulmalıdır. Karaciğer boyut ve steatoz derecesi açısından kontrol edilir. Vena kava disseke edilir ve reperfüzyonda kanamayı önlemek için frenik ve adrenal ven güdükleri bağlanır. Portal ven yeterli uzunlukta disseke edilir. Daha sonra hepatik arter disseke edilir ve anormal veya atlanmış arterler için kontrol yapılır. Gerekirse sağ hepatik arter yeniden yapılandırılır ve bütünlüğü ve sızıntıları değerlendirmek için tüm damarlar yıkanır.

Alıcı hepatektomi

Alıcı hepatektomi, IVC'ye venöz çıkışın, portal venöz akışın ve hepatik arter girişinin korunmasıyla hastalıklı karaciğeri güvenli bir şekilde çıkarmayı amaçlar. Safra kanalı, kanal-kanal anastomozu sağlamak için korunur. Alıcı hepatektomi sırasında portal-kaval anastomoz zorunlu değildir ancak yapıldığında mezenterik çıkışı korur ve barsak ödemi ve kanamayı en aza indirebilir.

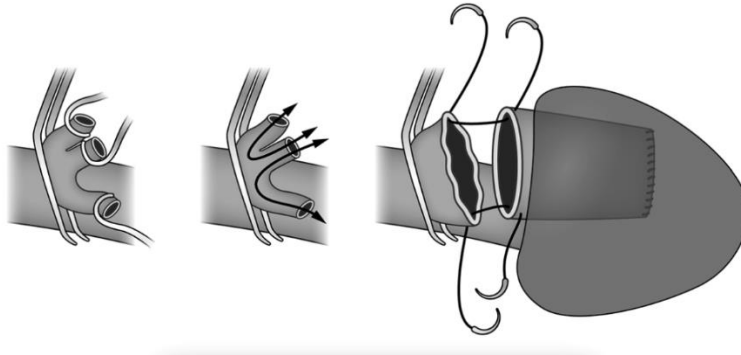
İmplantasyon

Greftin venöz çıkış tipine göre farklılık gösteren karaciğer implantasyonu için üç ana teknik tanımlanmıştır. Alıcı IVC sirozlu karaciğer ile eksize edilmişse implantasyon supra- ve infrahepatik donör kava ile alıcı IVC'nin ilgili uçları arasında uçtan uca bir anastomoz şeklinde uygulanmaktadır (Şekil 1).

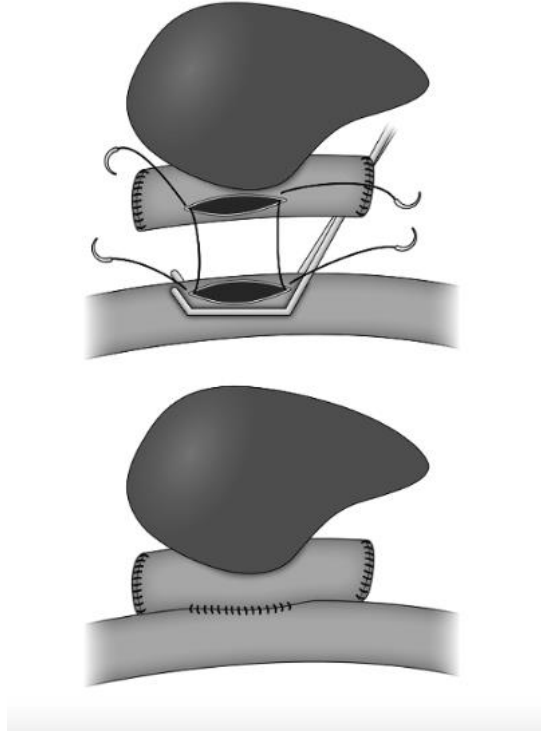


Şekil 1 ('Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. A Companion to Specialist Surgical Practice 6th Edition' kitabından alınmıştır)

Alıcı vena kava korunmuşsa ve hepatik venler (ya orta ve sol ya da üçü birden) korunmuşsa karaciğer suprahepatik IVC'nin ortasına ve soluna anastomoz edildiği bir 'piggy-back' tekniği kullanarak implante edilebilir (Şekil 2). Üçüncü bir seçenek doğal inferior vena kava'nın korunmasını ve donörün inferior vena kavası ile yan yana anastomozu içeren 'modifiye edilmiş bir tekniği' tanımlamaktadır (Şekil 3).



Şekil 2 ('Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. A Companion to Specialist Surgical Practice 6th Edition' kitabından alınmıştır)



Şekil 3 ('*Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. A Companion to Specialist Surgical Practice 6th Edition*' kitabından alınmıştır)

"Piggy-back" tekniğinin avantajı sistemik venöz dönüşün ve mezenterik venöz dönüşün (eğer bir portokaval şant oluşturulmuşsa) korunmasıdır. Kaval anastomozu uçtan uca portal venin rekonstrüksiyonu (bundan sonra karaciğer reperfüze edilir) ve ardından hepatik arterin rekonstrüksiyonunu takip eder. Biliyer drenaj genellikle donör ve alıcı ortak safra kanalı arasında uçtan uca anastomoz ile şekillendirilir. Alternatif olarak Roux-en-Y hepatiko-jejunostomi ile biliyer rekonstrüksiyon yapılabilmektedir.

Komplikasyonlar

Karaciğer nakil hastasının erken postoperatif bakımı büyük önem arz etmekte olup bir multidisipliner çalışma gerektirmektedir. Alıcılar cerrahi işlemi takiben yoğun bakım

ünitesinde takip edilirler. Detaylı karaciğer fonksiyon testleri, vital değerlerin kontrolü, aralıklı kan gazı ölçümleri, tam kan sayımı ve koagülasyon parametre ölçümleri düzenli olarak yapılır. Erken dönemde post-operatif vasküler komplikasyonların tespiti açısından doppler US ile değerlendirme çok önemlidir. Klinikler arasındaki görüntüleme protokolleri değişebilmekle birlikte özellikle ameliyat sonrasındaki ilk 1 haftalık sürede hergün düzenli olarak kontrol yapılmalıdır. Hastaların nakil sonrasındaki yoğun bakım yatış süresini mümkün olan en kısa sürede tutmak olası akciğer enfeksiyonlarından korunma ve hastane yatış sürelerini kısaltmak açısından önemli bir faktördür.

Nakil sonrası erken dönemde anastomoz hattından veya parenkim kesi yüzeyinden safra kaçakları görülebilir. Safra kaçakları nakil sonrası morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (Varotti & ark., 2004) (28). Hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak safra sızıntılarına radyolojik veya cerrahi olarak müdahale edilebilmektedir. Erken dönemde anastomoz bölgesinden olan kaçaklar geç dönemde safra yolu darlıklarına sebebiyet verebilmektedir. Safra yolu darlıklarının zamanında farkedilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması greft sağkalımı açısından büyük önem arz etmektedir (Rodriguez-

Davalos & ark., 2014)(Duffy & ark., 2009) (29, 30). Biliyer komplikasyonların genel insidansı DBD karaciğer transplantasyonunu takiben %16'ya kıyasla DCD karaciğer transplantasyonunu takiben %26 civarındadır. İskemik kolanjiyopatinin genel insidansı DBD karaciğer naklinden sonra %3'e kıyasla DCD karaciğer naklinden sonra %16 kadardır (O'Neill & ark., 2014) (7).

Greft primer fonksiyon bozukluğu riski DBD karaciğer transplantları için yaklaşık %1 ve DCD karaciğer transplantları için yaklaşık %2'dir. Nispeten düşük oranda hepatik arter tromboz riski olsa da (greft tipine bağlı olarak %1-7) bu kabaca %50 oranında greft kaybı riskine yol açar ve ameliyat sonrası ortalama ilk 3 hafta içerisinde meydana gelirse acil bir endikasyon olarak kabul edilmektedir (EASL, 2016) (9). Kaval anastomozdaki stenozun neden olduğu çıkış obstrüksiyonu %1-6'lık bir insidansla ciddi bir komplikasyondur. Portal ven trombozu %2-26'lık bir oranla görülebilmektedir (EASL, 2016) (9).

Enfeksiyon karaciğer nakli sonrası en sık karşılaşılan ölüm nedenidir. Karaciğer nakli sonrası hastalardaki tüm ölümlerin %28'i fırsatçı enfeksiyonlara sekonder olarak gerçekleşmektedir. Yayımlanmış bir otopsi serisinde bunun %64 oranında olduğu bildirilmiştir (Torbensohn & ark., 1998) (31). Enfeksiyon dışı cerrahi komplikasyonlarla birlikte alıcıların %40'ında intraabdominal enfeksiyonlar görülmektedir (Reid & ark., 2009) (32). Karaciğer nakli alıcılarının immunosupresif ajan kullanımı, yetersiz beslenme, kronik hastalık, çoklu kan transfüzyonları, olası yandaş hastalıklar (diabetes mellitus, obezite kalp-böbrek hastalıkları, vb. gibi) nedeniyle önemli ölçüde bağışıklık sistemleri baskılanmıştır. Bu yüzden enfeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadırlar (Wong & ark., 2014)(Dick & ark., 2009) (33, 34).

Akut rejeksiyon nakilden sonraki ilk 3 ayda hastaların %40 kadarında ortaya çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıyı yapabilmek için doku biyopsisi gerekebilmektedir. Steroidler, antitimosit globulin veya immünosupresif rejimin diğer uygulamaları genellikle rejeksiyon ataklarını yönetmek için kullanılmaktadır. Tüm tedavi girişimleri başarısız olduğunda ve karaciğer yetmezliği tekrar geliştiğinde yeniden nakil son seçenektir.

İmmünosüpresif ajan kullanımı

Azatiyoprin veya mikofenolat mofetil ve kısa süreli steroidlerle (genellikle 3 ay) kombinasyon halinde takrolimus ile üçlü immünsüpresyon tedavisi karaciğer transplantasyonundan sonra immünsüpresyon rejimlerinin belkemiğidir. Uzun süreli immün baskılamanın yan etkileri arasında yüksek kan basıncı, böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet ve cilt kanseri ve lenfoproliferatif bozukluklar gibi artan malignite riski yer almaktadır.

Sonuç

Karaciğer nakli son evre karaciğer hastalığı ve akut karaciğer yetmezliğinde uzun dönem sağkalım oranları açısından çok etkin bir tedavi yöntemidir. Avrupa karaciğer nakli kayıtlarına göre 2000 yılından bu yana karaciğer nakli sonrası 1, 3 ve 6 aylık sağkalım oranları sırasıyla %94, %91 ve %88'dir. Yalnızca 6 aydan fazla yaşayan hastalar hesaba katıldığında sağkalım oranları mükemmeldir (1 yılda %96, 5 yılda %83, 10 yılda %71, 15 yılda %61 ve 20 yılda %52) (2). Antikor aracılı rejeksiyon, uzun süreli immünsüpresyonun kronik yan etkileri, tekrarlayan hastalık ve tolerans indüksiyonu transplante edilen karaciğerin ömrünü artırmak ve dolayısıyla sağkalım sürelerini uzatmak için üzerinde daha fazla durulması ve çalışılması gereken başlıca konulardır.

KAYNAKÇA

Starzl TE. (1986). Transplantation. *JAMA*, 256(15), 2110-2111. Doi:10.1001/jama.1986.03380150120039

Adam R & ark. (2012). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*, 57(3), 675-688. Doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015

Emre S & Umman V. (2011). Split liver transplantation: an overview. *Transplant Proc*, 43(3), 884-887. Doi:10.1016/j.transproceed.2011.02.036

Vargas PA & ark. (2022). Split liver transplantation with extended right grafts on adult recipients: A propensity score matching analysis. *Clin Transplant*, 36(12), e14801. Doi:10.1111/ctr.14801

de Rougemont O, Lehmann K & Clavien PA. (2009). Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl*, 15(10), 1172-1182. Doi:10.1002/lt.21876

Akhtar MZ & ark. (2013). Novel approaches to preventing ischemia-reperfusion injury during liver transplantation. *Transplant Proc*, 45(6), 2083-2092. Doi:10.1016/j.transproceed.2013.04.004

O'Neill S & ark. (2014). A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int*, 27(11), 1159-1174. Doi:10.1111/tri.12403

Kim WR & ark. (2015). OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*, 15 Suppl 2, 1-28. Doi:10.1111/ajt.13197

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. (2016). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*, 64(2), 433-485. Doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006c

Pathikonda M & Munoz SJ. (2010). Acute liver failure. *Ann Hepatol*, 9(1), 7-14.

Hiramatsu A & ark. (2008). Etiology and outcome of acute liver failure: retrospective analysis of 50 patients treated at a single center. *J Gastroenterol Hepatol*, 23(8 Pt 1), 1216-1222. Doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05402.x

Mazzaferro V & ark. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334(11), 693-699. Doi:10.1056/NEJM199603143341104

Yao FY & ark. (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33(6), 1394-1403. Doi:10.1053/jhep.2001.24563

Tessier ME & ark. (2014). Beyond the Pediatric end-stage liver disease system: solutions for infants with biliary atresia requiring liver transplant. *World J Gastroenterol*, 20(32), 11062-11068. Doi:10.3748/wjg.v20.i32.11062

Figueiredo F & ark. (2000). Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*, 70(9), 1347-1352. Doi:10.1097/00007890-200011150-00014

Corbett C & ark. (2013). Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation*, 96(7), 593-600. Doi:10.1097/TP.0b013e31829584e0

Burroughs AK & ark. (2006). 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*, 367(9506), 225-232. Doi:10.1016/S0140-6736(06)68033-1

Tiukinhoy-Laing SD & ark. (2006). Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol*, 98(2), 178-181. Doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.089

Krowka MJ & Cortese DA. (1990). Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology*, 11(1), 138-142. Doi:10.1002/hep.1840110123

Krowka MJ & ark. (2004). Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*, 10(2), 174-182. Doi:10.1002/lt.20016

Busuttil RW & ark. (2005). Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg*, 241(6), 905-918. Doi:10.1097/01.sla.0000164077.77912.98

Jain A & ark. (2000). Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*, 232(4), 490-500. Doi:10.1097/00000658-200010000-00004

Freeman RB Jr & ark. (2002). The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*, 8(9), 851-858. Doi:10.1053/jlts.2002.35927

Malinchoc M & ark. (2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4), 864-871. Doi:10.1053/he.2000.5852

Wiesner R & ark. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91-96. Doi:10.1053/gast.2003.50016

Urena MA & ark. (1999). An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*, 46(26), 1164-1173.

Oniscu GC & ark. (2014). In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant*, 14(12), 2846-2854. Doi:10.1111/ajt.12927

Varotti G & ark. (2004). Anatomic variations in right liver living donors. *J Am Coll Surg*, 198(4), 577-582. Doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.014

Rodriguez-Davalos MI & ark. (2014). Segmental grafts in adult and pediatric liver transplantation: improving outcomes by minimizing vascular complications. *JAMA Surg*, 149(1), 63-70. Doi:10.1001/jamasurg.2013.3384

Duffy JP & ark. (2009). Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*, 208(5), 896-905. Doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032

Torbenson M & ark. (1998). Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol*, 11(1), 37-46.

Reid GE & ark. (2009). Early intra-abdominal infections associated with orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 87(11), 1706-1711. Doi:10.1097/TP.0b013e3181a60338

Wong RJ, Cheung R & Ahmed A. (2014). Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*, 59(6), 2188-2195. Doi:10.1002/hep.26986

Dick AA & ark. (2009). Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*, 15(8), 968-977. Doi:10.1002/lt.21785

Reich DJ & ark. (2009). ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant*, 9(9), 2004-2011. Doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02739.x

Organ Transplantasyonu ve Hemşirelik Bakımı

Hamide ŞİŞMAN¹
Sevban Arslan²

1.Giriş

Tedavisi olmayan hastalıklara bağlı olarak görev yapamayacak seviyede zarar gören organların yerine kadavra veya canlıdan alınan sağlam organın konularak hastanın tedavi edilmesi işlemi organ transplantasyonu veya organ nakli olarak adlandırılır (Bilaloğlu, 2013). Fonksiyon görmeyen ve hastalıklı olan organın yerine farklı birinden alınan aynı organın nakledilmesi düşüncesi çok eski çağlardan gelmektedir. Gelişmeler ve bilimsel buluşlar 19. Yüzyılın sonları 20.yüzyılın başlarında çok hızlı ilerlemiş günümüzdeki düzey ve standartlara ulaşmıştır. Mortalite ve morbidite açısından düşük risk taşıyan böbrek, karaciğer ve kornea transplantasyonları yaygın bir biçimde yapılırken, uterus, kompozid ekstremite ve fasial transplantasyonlar daha nadir uygulanmaktadır. Son dönemde akciğer, kalp, pankreas ve ince bağırsak transplantasyonları sıklıkla yapılmaya başlanmıştır (Altınörs & Altinel, 2022).

2.Genel Bilgiler

2.1.Dünyada ve Türkiye’de Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi

Amerika’da ilk böbrek nakli canlı bir insandan 1947’de uygulanırken, ilk başarılı kalp naklide 1967’de uygulanmıştır. Başarılı ilk böbrek nakli ise Dr. Joseph Murray tarafından 1954’de gerçekleştirilmiş ve bu başarısı ona Nobel ödülünü kazandırmıştır (Shelly, 2010). Ülkemizde Dr Kemal Beyazıt tarafından ilk organ nakli olarak kalp nakli 1962’de gerçekleştirilmiş, fakat hastanın ölümü üzerine kayıtlara başarısız olarak geçmiştir. İlk başarılı organ nakli Dr. Mehmet Haberal tarafından 1975’de gerçekleştirilen anneden oğluna olan böbrek naklidir. Bu başarının devamında 1978’de ilk böbrek nakli ve 1988’de karaciğer nakli ölüden canlıya olarak gerçekleştirilmiştir. 1991 yılında da ilk kalp kapağı nakli yapılmıştır. Dr Mehmet Haberal tarafından Türkiye’de ilk kez 1990’da canlıdan kısmi karaciğer nakli yapılmıştır.

Bu başarılar ve gelişmeler üzerine insanların organ naklini desteklemesi için bilinç oluşturmak amacıyla 1980’de “Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı” kurulmuştur. Daha sonra Dr Mehmet Haberal tarafından 1990’da da kurulan “Türkiye Organ Nakli Derneği” faaliyete geçmiş ve dernek 1997’de Avrupa’daki “Transplantasyon Derneği”ne üye olmuştur. Dönemin Sağlık Bakanı Osman Durmuş tarafından 2001’de kurulan Ulusal Organ Ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemin Amacı; Ülke genelinde organ ve doku nakli hizmetleri alanında çalışan kurum ve kuruluşlar arasında gerekli koordinasyonu sağlamak, bağışlanan organ ve dokuların, bilimsel kurallara ve tıbbi etik anlayışa uygun olarak, adaletli bir dağıtımla, en uygun hastalara, en kısa süre içerisinde naklini sağlamaktır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017).

Ülkemizde Organ nakli işlemlerine yönelik ilk yasal düzenleme olan “2238 Sayılı, Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkındaki Kanun” 1979 yılında

¹ Dr, Çukurova Üniversitesi Abdi Sütcü SHMYO

² Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hemşireliği Bölümü, Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

yürürlüğe girmiştir. Yasanın 3. ve 5. maddesinde; bir bedel karşılığı, organ-doku alınması ve satılması ile on sekiz yaşını doldurmamış ve mümeyyiz olmayan kişilerden organ ve doku alınması yasaklanmıştır; 17587 sayılı 27.01.1982 tarihli 2594 sayılı kanun ile değişikliğe uğrayan bu yasa, halen uygulanmaktadır. Bu kanunda organ nakline ilişkin genel tanımlar ve görüşler, canlı vericiden doku ve organ nakline ilişkin kurallar, ölü vericiden doku ve organ nakline ilişkin kurallar, yasaklar ve cezai yaptırımlar açıklanmıştır (Özbaş, 2018; Hatipoğlu & ark., 2017). T.C. Diyanet İşleri Başkanlığı Din İşleri Yüksek Kurulu da 06.03.1980 tarihli ve 396 sayılı kararı ile organ naklinin caiz olduğunu bildirmiştir (Uluğ & Seyhan, 2013). 2000 yılında yayınlanan, 2010 ve 2012 yıllarında değişikliğe uğrayan “Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği”; 2008 yılında açıklanan, 2012 ve 2013 yıllarında değişikliğe uğrayan “Organ ve Doku Nakli Merkezleri Yönergesi” yürürlüğe girmiştir. Yasal düzenlemeler sonrası Türkiye’de organ nakline yönelik çalışmalar artmıştır (Özbaş, 2018).

2.2.Organ Nakli

İlk çağlardan beri insan vücudunun yapısındaki değişiklikler ve morfolojisi hep merak edilmiştir. Buna bağlı olarak organ yetmezliğinin tek çözümü olarak görülen organ nakli merak edilen konuların başındadır. İnsanın fonksiyonunu yerine getiremeyen organının çıkarılarak yerine aynı ya da farklı birisinden tedavi amaçlı yeni organ alınarak nakledilmesine organ nakli denilmektedir. Çeşitli nedenlerle organ ve dokuları fonksiyonlarını kaybetmiş kişilere sağlıklarını tekrar kazanabilmeleri için umut ışığı olan organ nakli, 20. Yüzyılın en önemli olaylarından kabul edilmektedir. Tüm dünyada organ yetmezliği insidansının artmasına bağlı transplantasyon sırası bekleme süreleri değişmekte ve birçok insan transplantasyon sırası beklerken hayatını kaybetmektedir.

Dünya genelinde 2020 yılında gerçekleştirilen organ transplantasyon aranı 129680’den %11,3 oranında artarak 2021 yılında 144302’ye ulaşmıştır (GODT, 2023). ABD’de her gün yaklaşık 80 hasta organ nakli olmakta ve her gün bekleme listesinde bekleyen hastalardan 20 kişi hayatını kaybetmektedir. Yaklaşık olarak ortalama her 10 dakikada bir bekleme listesine yeni bir hasta eklenmektedir (Kubat, 2014). Türkiye genelinde de Nisan 2023 itibarıyla sadece böbrek nakli bekleyen hasta sayısı 16962’ye ulaşmış durumdadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017). Adil ve etik çözüm en çok gereksinimi olan- ve tıbben durumu en acil olan kişiye öncelik sağlayan ulusal bekleme listelerinin uygulanmasıdır. Bunu sağlamak içinde listelerin güncel, şeffaf ve adil olmasını, etkin şekilde işlemlerini güvence altına almak gereklidir. Akraba dışı bağışlarda organ ticaretini önlemek için alıcı ve verici kimliklerinin açıklanmaması gereklidir (Türk Tabipler Birliği, 2010).

Bakanlığımızca Ruhsatlandırılmış Organ Transplantasyon Merkezlerinin Sayıları;

- Böbrek Nakli Merkezleri: 76
- Karaciğer Nakli Merkezleri: 35
- Kalp Nakli Merkezleri: 15
- Akciğer Nakli Merkezleri: 3
- Pankreas Nakli Merkezleri: 8
- İnce bağırsak Nakli Merkezi: 3

Bu merkezlerde uluslararası standartlarda ve düzeyde hizmet verilmekte, ayrıca TODS üzerinden sürekli izleme/değerlendirme yapılmaktadır (T.C. [Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2023](#)).

3. Donör ve Alıcı Hazırlığı

3.1. Donör Hazırlığı

Canlı Donörler (organ, doku ve hücre donörleri) ve ölü (kadaverik) donörler- (tıbbi kriterler ile ölümü deklare edilen organ, doku ve hücre donörleri) olmak üzere temel olarak iki tip donör vardır. Organların ve dokuların elde edildiği donör tipleri yasal, kültürel ve organizasyonel yapılanmaya bağlı olarak ülkeden ülkeye değişir. Günümüzde transplantasyon amaçlı organ ve doku temininde yaygın olarak ölü (kadaverik) donörler kullanılmakla beraber bazı ülkelerde canlı donörler önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Her donör farklı bir yaklaşım gerektirir. Bu durum donör tespit sistemi ve donörün değerlendirilmesi ile ilgilidir. Transplant koordinatörü, tüm donör tiplerinde aralarındaki farklılıktan dolayı uyanık olmalıdır. Transplant koordinatörü, ülkedeki yasal ve etik düzenlemeler ışığında en iyi tıbbi bilgiye göre donör tipine bakmaksızın tüm prosedürleri eksiksiz olarak sağlamalıdır (Kahveci, Bozoklar & Topçuoğlu, 2015).

A. Canlı Donörler: Yasal ve etik prosedürlerin eksiksiz uygulanması transplant koordinatörünün sorumluluğundadır. Bu noktada küresel endişe, canlıdan organ naklinde ticarileşmekten kaçınmaktır.

Akraba İçi: Burada alıcının dördüncü dereceye kadar kan veya kayın bağı olan yakınlarından herhangi bir özel izne gerek olmaksızın organ alabilir. Transplantasyon merkezine başvuran alıcı veya verici yapılan tıbbi incelemeler sonucunda uygun bulunursa konsey kararı ile transplantasyon işlemine tabi tutulabilir.

Kan Bağı: 1. Derece kan bağı; anne, baba, çocuklar.....

2. Derece kan bağı; kardeş, nine, dede, torun.....

3. Derece kan bağı; yeğen, hala, amca, teyze

4. Derece kan bağı: üçüncü derecedekinin çocukları

Akraba Dışı: Yukarıda belirtilen akraba bağına dışında kalan veya hiçbir akrabalık bağı olmayan kişilerden de organ alınması mümkündür. Bu durumda organ ve doku nakli hizmetler yönetmeliğinin ilgili maddesine göre Etik Komisyon izni zorunludur. Burada alıcı ve verici öncelikle bir transplant merkezine başvurur ve yapılacak olan incelemelerde tıbbi olarak uygunluk tespit edilirse etik komisyon tarafından istenen diğer evraklarında alıcı-verici tarafından transplant merkezine ibrazının ardından tıbbi ve yasal evrakları içeren başvuru dosyası transplant merkezine bildirilmesini takiben transplantasyon işlemi gerçekleştirilir (Kahveci, Bozoklar & Topçuoğlu, 2015).

4. Hemşirelik Bakımı

Ekip performansı ve hasta sonuçları açısından başarı sağlanması, ekip içerisindeki sorumluluklarının resmi olarak açıkça belirlenmesine bağlıdır. Amerikan Hemşireler Birliği ve Uluslararası Transplantasyon Hemşireleri Derneği (The American Nurses Association and International Transplant Nurses Society; 2009) transplantasyon alanındaki hemşirelik uygulamalarının kapsamını, “Uzmanlaşmış hemşirelik bakımı, hem transplantasyon alıcısının, hem canlı donörün yaşam boyu sağlığını ve yeterliğini korumaya, yükseltmeye ve optimize etmeye odaklanır (Russel, 2014). Tüm hemşirelik uygulamalarının derinliği ve kapsamı, hemşirelerin eğitimine, deneyimine, rolüne ve hizmet verilen topluma bağlıdır” şeklinde ifade etmiştir (Coleman & ark., 2015).

4.1. Beyin Ölümü Tanısı Konulan Hastanın Hemşirelik Bakımı

Beyin ölümü kararı gelişmiş ülkelerde iki hekim tarafından verilebilmektedir. Ülkemizde duruma baktığımızda gereksiz zaman kaybının önüne geçmek için 2014’de 2238 sayılı kanunun 11. Maddesinde yeniden düzenleme yapılarak biri nöroloğ veya nöroşirurgen, biride anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki kişi tarafından kanıta dayalı tıp kuralları çerçevesinde karar verilmesinin önü açılmıştır (Küçük & Karahan, 2015). Ülkemizde büyük oranda canlıdan gerçekleştirilen organ naklinde durum gelişmiş ülkelerde kadavradan canlıya şeklinde uygulanmaktadır (Özbaş, 2018; GODT, 2016).

Beyin ölümü gerçekleşmiş hastanın monitörizasyonu, organ fonksiyonlarının devamlılığının sağlanması, hasta ve ailesinin bireyselleştirilmiş bakımlarında yoğun bakım hemşiresinin rolü çok önemlidir (Victorino & ark., 2018). Bu bakımın amacı ailenin bağış kararını izleyen süreçte organların korunması ve hastanın donör olma şansını sürdürmektir (Özbaş, 2018). Uygun olmayan tedavi ve bakım süreci yüzünden %17-25 oranında organ kaybı yaşanmaktadır (Martn-Loeches & ark., 2019). Bu durum hemşirelik bakımının öneminin ne kadar büyük olduğunu göstermektedir (Moghaddam & ark., 2018).

Hastanın beyin ölümü tanısı sonrası tedavi ve bakımı, yeterli perfüzyon ve oksijenlenmenin devamlılığı, hemodinamik stabilite ve normoterminin sağlanması, böbrek fonksiyonlarının sürdürülmesi, pıhtılaşma bozuklukları, diabetes insipitus ve endokrin bozuklukların yönetimi sağlanmalıdır (Meyfroidt & ark., 2019). Bunun yanısıra hemşirelik bakımının bir parçası olarak yas sürecinde olan donör ailesinin desteklenmesi ihmal edilmemelidir (Martin-Loeches & ark., 2019).

4.2. Kadavra Organ Nakli Süreçlerinde Hemşirelik Bakımı

Organ nakli sürecinde donörden alınan organın korunması, tedariği, taşınması ve gerekli olma labaratuvar testlerinin yapılabilmesi personel ve kurumların organizasyonunu gerektirmektedir (Guibert & ark., 2011). Organın tedariği aşamasında ameliyathane hemşireleri çok önemlidir (Gao, Plummer & Williams, 2016). İskemi ve perfüzyondan solid organların etkilenmesini minimum düzeye indirilmesi, organı korumak için kullanılan solüsyonun hazırlanması, saklanması ve güncel organ koruma prosedürleri hakkında hemşirenin yeterli bilgi donanımına sahip olması gereklidir. Gün geçtikçe artan organ nakli gereksinimini karşılamak ve sürekli genişleyen donör havuzu konusunda güvenliği sağlamak için güncel bilgileri takip etmek gereklidir. Merkezler arası organın taşınması esnasında organın korunması önemli olup, aynı zamanda lenfosit cross-match ve alıcının transplantasyon için gerekli hazırlıkları açısından gerekli zamanı sağlamaktadır. Donörün özellikler hakkında koordinatör hemşire bilge koordinasyon merkezini bilgilendirdikten sonra merkez organ çıkarımını, doku kullanımını, organ paylaşımını ve çıkarım ekibini koordine etmekle sorumludur (Kahveci, Bozoklar & Topçuoğlu, 2015). Organ nakli sürecinde çıkarılacak organların sırası kalp, akciğerler, karaciğer, pankreas ve böbrekler olarak uygulanır (Antunes-Lopez & ark., 2016). Koordinatör hemşire organ çıkarımı bittiğinde insizyon hattının düzgün kapatıldığından emin olmalı, aileye haber vermeden önce donörün vücut bakımını yapmalıdır. Çıkarılan organın hızlıca steril paketleniğinden emin olmalı, ameliyata ait tüm detayları, çıkarılan organın transplantasyon için uygunluğunu veya organın reddinin nedenlerini koordinatör hemşire yazılı olarak merkeze bildirmelidir. Ayrıca buz dolu taşıma termoslarında korunan organın nakli için gerekli olan damar greftlerinin, dalak, lenf nodu ve kan örneğinin termosla konulduğundan emin olmalı, organın adı, transfer edileceği kurum, klempt saati, iletişim bilgilerinide termos üzerine yapıştırmalıdır (Kahveci, Bozoklar & Topçuoğlu, 2015).

Merkezlerin acil organ bildirimi dikkate alınarak acil bekleme listesi oluşturulur ve organ ve dokuların dağıtımı değerlendirilir. Organ nakli koordinatör hemşiresi çalıştığı

transplantasyon merkezindeki organ nakli bekleme listelerinin oluşturulması ve hasta bilgilerini Ulusal Organ Bekleme listesine kaydının yapılmasından sorumludur. Bu sorumluluğunu yerine getirmezse merkeze kadavra organ dağıtımı yapılamaz. Yine de kendi hastanelerinde çıkan kadavra donörleri Ulusal Koordinasyon Merkezine bildirmekten sorumludurlar (Soylu& Tuna, 2020). Organ bekleme süresi ve adil dağıtımı sağlamak için koordinatör hemşire dağıtım sürecindeki prensipleri gözönüne aşarak, yaşanan sürecin takibini ve denetimini yapmalı, bu sistemin sorunsuz işlemesi açısından mevzuata katkıda bulunmalıdır (Kahveci, Bozoklar & Topçuoğlu, 2015).

4.1.Organ Transplantasyonu Öncesi Hazırlık Dönemi

Değerlendirme ölçütleri transplantasyon merkezlerine göre farklılık göstermekle birlikte, transplantasyon öncesi değerlendirme disiplinlerarası çalışmayı gerektirir. Transplantasyon ekibi, transplantasyon cerrahları, transplantasyon konusunda uzmanlaşmış hepatoloji, gastroenteroloji, nefroloji, anestezi, radyoloji, psikiyatri, patoloji, plastik cerrahi, kardiyoloji, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve hemşirelerden oluşan bir ekip transplantasyon kararını verir. Karar sonrası donör ve alıcı ameliyat öncesi birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilen bir süre tedavi ve bakım gereksinimleri için yatırılabilir. Ameliyat öncesi donör ve alıcının yatış süresi ile ilgili güncel öneri bir gece önce yatırılması yönündedir. Transplantasyon hazırlığı transplantasyon kararı verildikten sonra başlanmalı ve psikolojik, yasal, fizyolojik hazırlık ve ameliyat öncesi eğitimi içeren dört alanda hazırlık yapılmalıdır (Smeltzer & Bare, 2005).

Organ Transplantasyonu Öncesi Psikolojik Hazırlık

Hastanın ameliyat öncesi süreçte ameliyat korkusu yaşaması önemli bir sorundur ve hemşirenin güven verici bir iletişim kurması önemlidir. Hem alıcı hem de donörle hemşire birebir görüşme yaparak kaygı ve korkularını açıklamasına izin vermeli, ameliyata dair bilgi vererek bilinmezliğe bağlı yaşanan anksiyete ve korkusunu azaltması sağlanmalıdır (Murray& Carithers, 2005).

Organ Transplantasyonu Öncesi Fizyolojik Hazırlık

Alıcı ve donörün ameliyat öncesinde yaş, beslenme, ağrı, pulmoner, gastrointestinal, kardiyak, endokrin ve nörolojik sistemlerinin radyolojik, labaratuvar ve serolojik olarak fizyolojik değerlendirilmesinin yapılması gereklidir. Bu değerlendirmedeki amaç ameliyat sonrası risklerin engellenmesi, donör ve alıcının sağlık durumunun tespiti ve en iyi düzeye getirilmesidir. Tüm bu hazırlık süreci hakkında donör, alıcı ve aileler bilgilendirilmeli, fiziksel rahatlıkları en üst düzeyde sağlanmalıdır (Altınbaş, 2017).

Organ Transplantasyonu Öncesi Yasal Hazırlık

Ülkemizde organ transplantasyonu 03.06.1979'da 16655 sayılı resmi gazetede yayınlanan 29.05.1979'da kabul edilen 2238 sayılı yasaya dayandırılarak,13/02/2012 tarihli 6157 sayılı Organ Nakli Merkezleri Yönergesi'nde, pankreas, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer transplantasyonu yapan merkezlerin sahip olması gereken şartlar ile çalışma koşullarına dair usul ve esaslar belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023). Transplantasyon boyunca tıbbi deontoloji kuralları göz önünde bulundurulmalı, alıcı ve donör ameliyat öncesi ve sonrası karşılaşılabilecekleri riskler anlatılarak yazılı onamları alınmalıdır. Eğer alıcı 18 yaşın altındaysa ailesi veya yasal vasisinden yazılı onam alınmalıdır (Dontlu, 2004).

Organ Transplantasyonu Sürecinde Donör Eğitimi ve Hemşirelik Bakımı

Hemşire transplantasyon sürecinde donör, alıcı ve aile ile sürekli iletişim halinde olduğu için sağlık eğitiminde anahtar rol oynamaktadır. Disiplinlerarası ekip çalışması gerektiren sağlık eğitiminde amaç, kişinin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız sürdürmesini sağlayacak bilgi, beceri ve tutumu kazanarak yaşam biçimi olarak benimsemesini sağlamaktır (Kaya, 2009). İçerik ve etkinlik açısından eğitim programları sürekli değerlendirilmelidir Pieper & ark., 2006). Değerlendirme yaparken gözlem formları, kontrol listeleri, dereceleme ölçekleri-testleri gibi ölçme ve değerlendirme araçlarından yararlanarak önceden belirlenmiş hedeflere ne kadar ulaşıldığına karar verilebilir. Elde edilen sonuca göre eğitim süreci ile ilgili gerekli düzenleme ve değişimlerin kararı verilebilir (Kaya, 2009).

Hemşire transplantasyon sürecinde donör ve alıcıya diğer sağlık profesyonelleriyle beraber ameliyat ve ameliyat sonrası uygulamalar, testler, komplikasyonlar ve taburculuk sonrası hakkında bilgilendirme yapmalıdır (Ludwig & ark., 2005). Ameliyat sonrası dönemde donör normal fonksiyonlarına dönünceye kadar hemşire komplikasyonların oluşmasını önleyecek, destekleyici bir bakım planlayarak yardımcı olur. Ayrıca komplikasyon geliştiği zaman tedavisinin uzun süreceği ve zor olacağı, beraberinde farklı bir komplikasyonun gelişebileceği belirtilmelidir (Eti Aslan, 2010). Hemşirelere önemli sorumluluklar düşmekte olup, erken dönem ameliyat sonrası bakım hemodinamik monitörizasyonun sağlanması, ağrı ve kanama kontrolünün sağlanması, nörolojik durumun takibi, laboratuvar sonuçlarının takibi, yara yerinin tanınması ve takibi, sıvı-elektrolit dengesinin sürdürülmesi, koruyucu izolasyonun sağlanması, tıbbi tedavini uygulanması ve yanıt değerlendirmesini kapsar (Altınbaş, 2017).

Perioperatif süreçteki hasta bakımının en önemli amacı komplikasyonları önlemek, uygun ve yeterli eğitim yaparak taburculuğa hazırlamaktır. Sağlık ekibi taburculuk sürecinde hasta ve ailesinin eğitiminden sorumlu olmakla birlikte asıl sorumluluk hemşirenindir. Kişinin özbakım sorumluluğunu üstlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından eğitim önemlidir (Pieper & ark., 2006). Eğitim birey merkezli yaklaşım gerektirir ve hemşire taburculuk eğitimi sayesinde kişilerin kaliteli bir yaşam düzeyine ulaşmalarını sağlayabilir (Köşgeroğlu, 2000). Hastaların taburculuk sürecinde en fazla insizyon/yara bakımı, ağrı yönetimi, aktivite düzeyi, komplikasyonların izlenmesi, semptom yönetimi ve yaşam kalitesi hakkında sorun yaşadıkları bildirilmiştir. Hemşireler hastaların özellikle yaş, eğitim durumu, yetersizlik durumu ve yeni cerrahi prosedürleri göz önüne almaları hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (Pieper & ark., 2006).

5.SONUÇ

Transplantasyon organ yetmezliği açısından hayat kurtaran bir tedavi şeklidir. Transplantasyon sürecinde hastanın bu süreç boyunca hazırlığı, transplantasyon sonrası yeni sürece uyumunda hemşireler önemli rol oynarlar. Hemşirelerin süreci iyi yönetebilmeleri için güncel prosedürleri ve gelişmeleri yakından takip etmeleri, bilgilerini güncel tutmaları transplantasyonun başarısı açısından önemlidir. Hemşireler ayrıca hastalarla en fazla zaman geçiren ve iletişim kuran sağlık profesyonelleri oldukları için verecekleri nitelikli eğitim sayesinde donör, hasta ve ailenin taburculuk sonrası eve geçişini kolaylaştırmakta, memnuniyet ve yaşam kalitesinin artmasında, bakım ve tedavi maliyetinin azalmasında da önemli rol üstlenirler.

KAYNAKÇA

- Altınbaş Y. (2017). Karaciğer nakli ve hemşirelik bakımı. Çevik Ö, Özyürek P. (Ed). Organ nakli hemşireliği içinde. (s.149-61). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Altınörs, N., & Altınel, F. (2022). Tarihi Perspektifle Solid Organ Ve Kompozit Doku Nakillerindeki Gelişmeler. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 8(2), 225-231. <https://doi.org/10.53394/akd.1057816>
- Antunes-Lopes, T., da Silva, C. M., & Cruz, F. (2016). Evaluation of the donor after brain death and technique for organ procurement. *European Urology Supplements*, 15(9), 390-396. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.08.004>
- Bilaloğlu, E. (2013). Kompozit Doku Nakilleri Raporu. (ss. 1-56). Birinci Baskı. Ankara. Türk Tabipler Birliği Yayınları.
- Coleman, B., Blumenthal, N., Currey, J., Dobbels, F., Velleca, A., Grady, K. L., ... & White-Williams, C. (2015). Adult cardiothoracic transplant nursing: An ISHLT consensus document on the current adult nursing practice in heart and lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(2), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.11.017>
- Dontlu, A. Ç. (2004). Organ bağıışı ve naklinde etik, dinsel ve yasal yaklaşımlar. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanık*, 15(2), 69-76.
- Eti AF. (2010). Ameliyat Sonrası Bakım. Karadakovan A, Eti AF (ed). Dahili Ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım İçinde.(s. 345-72). Adana, Nobel Kitabevi.
- Hatipoğlu, S., Karayurt, Ö., ORDİN, Y. S., & İşeri, Ö. (2017). Türk ye'de Organ Nakl Hemş rel ğ nn; Dünü, Bugünü ve Yarını. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 25(1), 49-57. doi: 10.17672/fnhd.78804
- Gao, W., Plummer, V., & Williams, A. (2017). Perioperative nurses' attitudes towards organ procurement: a systematic review. *Journal of clinical nursing*, 26(3-4), 302-319. <https://doi.org/10.1111/jocn.13386>
- Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT).2023. (15.05.2023 tarihinde WHO-ONT - GODT (transplant-observatory.org adresinden ulaşılmıştır).
- Guibert, E. E., Petrenko, A. Y., Balaban, C. L., Somov, A. Y., Rodriguez, J. V., & Fuller, B. J. (2011). Organ preservation: current concepts and new strategies for the next decade. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 38(2), 125-142. <https://doi.org/10.1159/000327033>
- Kahveci A., Bozoklar Ata C., Topçuoğlu Akif M. (2015). Dünyadaki Organ Nakli Sistemleri. Yüçetin L. (ed.) Beyin Ölümünden Organ Nakline, İçinde (s.11-32). I Baskı, Ankara, Özyurt Matbaaacılık.
- Kaya, H. (2009). Sağlık hizmetlerinde hasta eğitimi ve hemşirenin sorumlulukları. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 1(1), 19-23.
- Köşgeroğlu, N., & İlhan, H. (2000). Transplantasyonda hasta eğitiminin önemi. *Hemşirelik Forumu Dergisi*, 3(2), 25-27.
- Kubat, F. Ç. (2014). Halkın organ bağıışına ilişkin düşünceleri, Master's thesis, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Küçük, A., & Karahan, M. A. (2015). Beyin ölümü tanısı ve son değişiklikler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(2), 328-331. <https://dergipark.org.tr/en/pub/hutfd/issue/39898/474441>

Ludwig, C., Stoelben, E., Olschewski, M., & Hasse, J. (2005). Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 79(3), 968-973. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.08.062>

Martin-Loeches, I., Sandiumenge, A., Charpentier, J., Kellum, J. A., Gaffney, A. M., Procaccio, F., & Westphal, G. A. (2019). Management of donation after brain death (DBD) in the ICU: the potential donor is identified, what's next?. *Intensive care medicine*, 45, 322-330. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05574-5>

Meyfroidt, G., Gunst, J., Martin-Loeches, I., Smith, M., Robba, C., Taccone, F. S., & Citerio, G. (2019). Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. *Intensive care medicine*, 45, 343-353. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05551-y>

Moghaddam, H. Y., Manzari, Z. S., Heydari, A., & Mohammadi, E. (2018). Explaining nurses' experiences of caring for brain dead patients: a content analysis. *Electronic physician*, 10(8), 7205. doi: [10.19082/7205](https://doi.org/10.19082/7205)

Murray, K. F., & Carithers Jr, R. L. (2005). AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*, 41(6), 1407-1432. DOI: 10.1002/hep.20704

Özbaş A. (2018). Organ Naklinde Bakım. Akyolcu N, Kanan N, Aksoy G. (ed) Cerrahi Hemşireliği II. İçinde (s.673-709). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi.

Pieper, B., Sieggreen, M., Freeland, B., Kulwicki, P., Frattaroli, M., Sidor, D., ... & Garretson, B. (2006). Discharge information needs of patients after surgery. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, 33(3), 281-290. DOI: [10.1097/00152192-200605000-00009](https://doi.org/10.1097/00152192-200605000-00009)

Russell, C. L. (2014). Transplant nursing: Changing scope of practice. *Transplant Journal of Australasia*, 23(2), 5-7. <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.453834464570585>

T.C. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2023). Doku, Organ Nakli Ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı, 2023. (15.05.2023 tarihinde <https://shgm.saglik.gov.tr/adresinden> ulaşılmıştır).

Shelley, J. L., & II, O. (2010). History of Organ Transplantation. (15.05.2023 tarihinde [History of Organ Transplantation \(dmu.edu\)](https://www.dmu.edu/history-of-organ-transplantation) adresinden ulaşılmıştır).

Smeltzer SC, Bare BG. (2005). Assessment and management of patient with hepatic disorders, Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing. (p. 1074-122). 10th ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins.

Soylu, D., & Tuna, A. (2020). Kadavra Organ Nakli Süreçlerinde Hemşirelik Bakımı. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*, 5(2), 62-9. DOI: 10.5336/intermed.2019-70537

T.C. Sağlık Bakanlığı. (15.05.2023 tarihinde www.saglik.gov.tr/TR.../ulusal-organ-ve-doku-nakli-koordinasyon-sistemi-yonergesi adresinden erişilmiştir).

Victorino, J. P., Mendes, K. D. S., Westin, Ú. M., Magro, J. T. J., Corsi, C. A. C., & Ventura, C. A. A. (2019). Perspectives toward brain death diagnosis and management of the potential organ donor. *Nursing ethics*, 26(6), 1886-1896. doi: 10.1177/0969733018791335.

Akut Böbrek Rejeksiyonunda İdrar Proteomunun Kütle Spektrometresi Yöntemleri ile Analizinin Değerlendirilmesi

Rasime Derya GÜLEÇ¹

GİRİŞ

Proteom sadece belirli bir hücredeki tüm proteinler ile proteinlerin tüm izoformlarını, birbirleri arasındaki etkileşimleri, yapısal farklılıklarını, her seviyedeki bileşikler yani transkripsiyon sonrası tüm aşamalarını inceler. Çalışmalarda ilk olarak iki boyutlu (2DE) jel elektroforezi kullanılmıştır. Kromatografik yöntemlerin kullanılması ile ilerlemeler kaydedilse de protein yapılarındaki verilerin miktarı ve karmaşıklığı tanımlamaları zorlaştırmış, çalışmaların ilerlemesini kısıtlamıştır. Bu engelin büyük kısmı, genomik veri tabanlarının gelişmesi, kullanım alanlarının artması ve kütle spektrometrinin (Mass Spektrometri-MS) alana girmesi ile aşılmıştır. Kütle spektrometre ile hücrenin protein yapısının tanımlanması, proteinlerin birbirleri ve moleküllerle etkileşimlerinin tanımlanması, post-translasyonel modifikasyonları ve fonksiyonel analizinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tüm amaçlar için belirli hedeflerin araştırılmasında en uygun olan yöntemlerin (Matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu-uçuş zamanı kütle spektrometresi, MALDI-TOF-MS; Yüzey Güçlendirmeli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi, SELDI-TOF-MS; Gaz kromatografi-MS, GC/MS; Likit kromatografi-MS, LC-MS; LC-MS-MS; Kapiller elektroforez-MS, CE-MS) kullanıldığı farklı metodolojiler kullanılmıştır (Christensen & Gburek, 2004; Santucci vd., 2016).

İdrar proteomu ise idrarda yeni biyobelirteçlerin araştırıldığı güncel bir alandır. Teknolojik gelişmelerle birlikte idrardaki proteinler ve metabolitler üzerinde daha detaylı analizler yapılabilmekte, farklı metotlar sayesinde edinilen bilgilerin niteliği artmakta, çok daha düşük seviyelerdeki miktarlar tespit edilebilmektedir. Çalışmalardaki temel hedef bir hastalığa spesifik, kolay ve hızlı ölçülebilen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, düşük maliyetli özellikle de noninvaziv biyobelirteçlerin keşfidir. Günümüzde büyük ölçüde proteinlerin ve peptitlerin tanımlanması ve nicelleştirilebilmesi ile ilgili elde edilen ilerlemeler kütle spektrometre tekniklerindeki modern teknolojik gelişmeler sayesinde olmuştur.

İdrar kanın filtrasyonu ile oluştuğu için sistemik hastalıkların, glomerüler ve tübüler hücrelerden ve ürogenital traktustan sekrete edilen proteinleri de içerdiği için böbrek hastalıklarının patolojik sürecini yansıtmaktadır (Kalantari vd., 2015). Proteinler plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için idrarda da çok az miktarda bulunurlar. Ayrıca serum proteinleri, glomerüllerden boyutlarına, yüklerine ve konfigürasyonuna göre filtre edilir (Christensen & Gburek, 2004). Renal seçicilik ile 45 kDa altındaki proteinler serbestçe filtre

¹ Klinik Biyokimya Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, İzmir, Orcid: 0000 0002 1534 7811

edilebilirken bunların çoğu tübüllerden geri emilirler. Yüksek molekül ağırlıklı proteinler (>90.000) ise sağlıklı filtrasyon bariyerinden geçemezler. 45 kDa'dan daha yüksek boyutlardaki moleküller için katyonik özellikte olanları, anyonik moleküllere kıyasla ayrıcalıklı bir geçişe sahiptir. İdrarda kısmen meydana gelen enzimatik sindirim sonucu oluşan protein fragmanları da tespit edilebilir. Sonuç olarak genel yaklaşım ise plazmada bulunan çok küçük boyutlu proteinlerin idrarda da bulunduğudur (Santucci vd., 2016) .

İdrar uzun süredir böbreğin durumu hakkında bilgi edinmede ve monitörizasyonunu sağlamada kullanılmaktadır (Ling vd., 2010). Son yıllarda idrar proteomu ile ilgili, özellikle böbrek nakli sonrası gelişen spesifik organ hasarını gösterebilecek peptit biyobelirteçlerin tanımlanması ve bunların valide edilmesi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (Sigdel vd., 2016). Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda transplant sonrası dönemin en önemli klinik sorunu, erken allograft disfonksiyonu ve yetmezliğidir. Bu hasarları tanımlanmak için klinikte en sık noninvaziv biyobelirteçler olan serum kreatinin ile proteinüri düzeyleri kullanılmaktadır. Ancak böbrek dışındaki faktörlerden etkilenen (örneğin vücut ağırlığı, total vücut volümü, ırk, yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, kas metabolizması ve günlük protein alımı gibi) bu belirteçlerin miktarları, sıklıkla organ hasarının geç döneminde patolojik seviyelere ulaşmaktadır. Özellikle duyarlılığı düşük olan kreatinin, rejeksiyon atağı geçiren greftlerin yaklaşık 0.30'unda stabil seyretmektedir (Solez, 1998). Böbrek biyopsisi ise greftteki hasarı tanımlamada altın standart olmasına rağmen invaziv bir girişimdir, morbidite ve mortaliteye sebep olabilir ve hızlı değildir. Bu nedenle monitörizasyon için kullanışlı değildir. Proteomik çalışmalarında özellikle böbrek naklinin ana sorunu olan Akut rejeksiyon (AR) atağını en erken aşamada gösterebilecek belirteçler tanımlanması üzerine odaklanılmıştır. Olasılıkla idrarda tanımlanacak bir biyobelirteç, non-invaziv bir işlem olması avantajı ile nakil sonrası immünsupresif ilaç tedavisini optimize etmek için sık sık izlemeye izin vererek böbrek allograft alıcısına oldukça büyük fayda sağlayacaktır. Ayrıca çalışmalarda kronik allograft nefropatisi (KAN), BK virüs nefropatisi (BKVN), kalsinörin inhibitör toksisitesi gibi farklı greft hasarı nedenlerini ayırt edebilecek belirteçlerin tanımlanması üzerine de odaklanılmaktadır.

Proteomik çalışmalarında akut rejeksiyon hasarında en çok immün cevap ve kompleman yollarında görevli proteinlerin yanı sıra tübüllerdeki solut ve iyon transportörlerinde, kronik greft hasarında meydana gelen ekstraselüler matriks reorganizasyonunda, BKV ile enfekte greftte ise doğal immün sistem cevabı ve kinazlarında değişikliklerin en belirgin olduğu gösterilmiş (Naesens vd., 2011; Sigdel vd., 2010, 2014). Bağlı ve mutlak nicelme için izobarik etiket (iTRAQ) reaktiflerinin kullanıldığı LC-MS proteomik platformu ile yapılan çalışmada, AR'da 11, kronik allograft nefropatisinde 12, BKV nefropatisinde 12, toplamda 35 proteinin idrardaki düzeylerinde spesifik değişiklikler olduğu tanımlanmış (Sigdel vd., 2016). Shotgun LC-MS proteomik platformunda yapılan bir çalışmada non-spesifik proteinüri, renal transplantasyon veya AR'u olan hasta gruplarında toplam 1446 spesifik üriner protein tanımlanmış. AR'da öncelikle major doku uygunluk kompleksi (MHC) antijenleri, kompleman kaskadı ve hücre dışı matriks proteinlerinde değişiklikler saptanmış. Daha detaylı incelemede AR'da üromodulin (UMOD-Tamm Horsfall proteini), Serpin Ailesi Üyesi F 1 (SERPIN1) ve farklılaşma kümesi (CD) 44'ten oluşan proteinlerin miktarlarında önemli oranda artış bulunmuş. Kollajen ailesi (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A3,

COL4A4, COL4A5, COL7A1, COL18A1) ve üromodulin peptitlerinin AR'daki birikimlerinde önemli değişiklikler olduğu saptanmış (Sigdel vd., 2010).

Üromodulin Henle kulpu çıkan kalın kolu ve distal kıvrımlı tübül proksimal kısmındaki epitel hücrelerinin apikal plazma membranından tübül lümenine dökülür. Normalde üromodulin memeli idrarlarında en bol bulunan proteindir (Kokot & Duława, 2000). Kalsiyum kristalizasyonu ve idrar yolu enfeksiyonunu önleyici rolü olduğu belirtilmiştir (Schlieper et al., 2007). Son zamanlarda, böbrek nakli rejeksiyonu olan hastaların idrarlarında önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Azalmış üriner üromodulin proteininde greft fonksiyonunun başlamasının geciktiği ve böbrek fonksiyonunun geri kazanımıyla da üriner üromodulinde artış olduğu gözlemlenmiştir (Kaden vd., 1994; Ling vd., 2010; Sigdel vd., 2009, 2010). Sağlıklı idrarda yüksek miktarda bulunması ve tanımlanmış net bir rolünün olmaması nedeniyle nefrologlar tarafından uzun süredir araştırılmaktadır. İdrarda azalmış üromodulin proteininin Diyabetin sadece Tip I'inde 20 yıl içinde böbrek yetmezliği gelişimi ve kardiyovasküler sistem nedeni ölüm riskinin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Sejdiu & Torffvit, 2008). Kötü renal tübüller fonksiyonun olası bir göstergesi olan serumdaki düşük üromodulin düzeylerinin, böbrek allogreft reddi için büyük bir risk faktörü olduğu da bildirilmiştir (Bostom vd., 2018). Üromodulin geni mutasyonu çocuklarda ailesel juvenil hiperürisemik nefropati ile otozomal dominant medüller kistik böbrek hastalığı (MCKD) ile bağlantılıdır (Hart vd., 2002). Tüm bu bilgilere rağmen üromodulin proteininin bir tanı parametresi olarak kullanılması henüz önerilmemektedir (Sigdel vd., 2010).

MALDI-TOF-MS proteomik platformu ile yapılan bir çalışmada seçici filtrasyondan sonra idrarda sadece 10 kDa'un altındaki çok küçük peptitlere odaklanıldı. Kollajen ve üromodulin proteinlerinin AR'lu hastalarda Stabil allogreft-STA, BKVN, non-spesifik proteinürlü hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından, transplant olan hastalarda da olmayanlardan daha düşük olduğu bulundu. Biyopsi örnekleri incelendiğinde özellikle AR'lu greft dokusunda üromodulin ekspresyonunun azaldığı, üç kollajen geninin (COL1A2, COL3A1, COL4A1) ekspresyonunun arttığı bulundu. Aynı çalışmada matrix metalloproteinaz-7 (MMP-7), doku inhibitör metalloproteinaz 1 (TIMP1) ve serpin peptidaz inhibitör G1 (SERPING1) gen ekspresyonunun AR'da stabil greftli hastalara göre daha yüksek olduğu ve MMP7'deki artışın da anlamlı olduğu bildirildi (Ling vd., 2010). Sonuç olarak da AR'da ekstraselüler matriks regülatörleri olan MMP-7, SERPING1 ve TIMP1'in dokudaki artışının kollajenaz aktivitesini azaltarak dokuda kollajen yıkımını azalttığı, dokuda kollajen gen ekspresyonunun artmasına neden olduğu, azalan kollajen yıkımıyla idrarda kollajen peptitlerinin azalması ile sonuçlandığı şeklinde yorumlandı (Ling vd., 2010). Aynı grubun başka bir çalışmasında AR'da idrarda üromodulin ve CD44 düzeylerinin düştüğü, SERPING1'in ise arttığı gösterildi (Sigdel vd., 2010). Dolayısı ile greftte kollajen kaskatında oluşan değişikliklerin, dokuda kollajen birikmesine, kronik greft hasarına ve fibroze neden olduğunu belirtildi. Edinilen bu bilgiler ışığında, inflamasyonlu dokuda kollajen kaskadı ile ilgili lokal hasar mekanizmalarının aydınlatılması, kronik greft hasarı hakkında önemli bilgiler verebilir (Ling vd., 2010).

Çocuk ve yetişkinlerden oluşan AR, STA, KAN, BKVN, nefrotik sendrom hastalarından oluşturulan idrar havuzunda LC-MS-MS proteomik platformu ile toplam 389 proteinde birikim olduğu saptandı. Küçük ubiquitin benzeri değiştirici-2 (SUMO2) nin greft

hasarlanmasında nedenden bağımsız olarak en dikkat çekici şekilde biriken protein olduğu bildirildi. Ayrıca AR ile STA hastaları karşılaştırıldığında idrarda en belirgin olarak artan 10 proteinin ACTB, HIST1H4B, FGG, KRT18, FGB, HLA-DRB1, FGA, KRT14, KRT7 ve DPP4 olduğu ve bunların 9'unun AR'a özgü olduğu gösterildi. COL1A1, BCAN, SHISA5, PGA4, HTRA1, RTN4RL2, VGF, SUSD2, HAVCR2 ve GGT6 proteinlerinin ise düzeyleri azalan en önemli 10 protein olduğu bulundu. Greft hasar tiplerinin hepsinde 8 proteinin (CALR, CTSZ, DPP4, FABP4, FBXL19, FKBP1A, KITLG ve SUMO2) düzeylerinin arttığı bulundu (Sigdel vd., 2014).

Kronik allogreft disfonksiyonu olan hastalarda MS ile üriner polipeptit paterni incelendiğinde 14 protein iyonunun en iyi ayırma gücüne sahip olduğu bulundu. Bu protein iyonlarının %100 hassasiyetle kronik allogreft disfonksiyonu olan hastaları tanımlayabildiği bildirildi (Quintana vd., 2009).

2003-2006 yılları arasında akut rejeksiyonlu hastaların idrarlarında SELDI-TOF-MS platformu ile yapılan proteomik çalışmalarında, idrarda çeşitli sinyaller tespit edildi. Bu protein sinyalleri kütle/yüklerine göre karakterize edildi, ancak bu sinyaller ile ilişkili proteinler tanımlanamadı (Clarke, 2006; Clarke vd., 2003; O'Riordan vd., 2004; Schaub vd., 2004, 2005). 17'si AR atağı geçiren, toplam 32 renal transplant hastasının idrarından elde edilen bu sinyaller moleküler ağırlıklarına göre ayrıldı. 45 pikin rejeksiyon olan ve olmayan hastalar arasında ayrımı yapabileceği belirtildi. Bu sinyallerin 16'sının AR için biyobelirteç olabileceği, 13'ünde (3.4, 4.1, 6.5, 6.6, 6.7, 7.0, 7.1, 7.3, 7.5, 7.8, 8.0, 10.8 ve 13.4 kd) artış, 3'ünde (9.0, 9.7, ve 9.8) azalma olduğu tespit edildi. ROC analizinde en yüksek teşhis performansına 6.5 kd, 6.7 kd, 6.6 kd, 7.1 kd ve 13.4 kd proteinlerinin sahip olduğu ve biyobelirteç olabileceği belirtildi (Clarke vd., 2003). SELDI-TOF-MS tekniğinde farklı çiplerin kullanılması ile farklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülerek dört farklı çip ile proteomik çalışması tekrarlandı. AR, STA ve kontrol grubu birbiri ile karşılaştırıldığında 2003.0, 2802.6, 4756.3, 5872.4, 6990.6, 19018.8 ve 25665.7 Da kütlelerindeki proteinlerin, AR hastalarını stabil hastalardan ayırmada önemli olduğu belirtildi. Ayrıca 13.4 kD'luk bir protein pikinin en değerlisi olmasa da AR için oldukça iyi bir ayırıcı olduğu belirtildi (O'Riordan vd., 2004). Bir başka çalışmada AR, STA, Akut Tübüler Nekroz, Rekürren (ya da de nova) Glomerülopati ve Üriner Trakt Enfeksiyonu (UTI) olan hastaların idrarları analiz edildi. Rejeksiyon hastalarının 0.94'ünde üç belirgin pik kümesi saptandı (5270-5550, 7050-7360 ve 10530-11000 Da). Bu pik kümeleri STA grubunun yalnızca 0,18'inde saptanırken kontrol grubunda hiç saptanmadı (Schaub vd., 2004). Bu bilgiler ışığında yapılan devam çalışmasında bu pik kümelerinin üriner β_2 mikroglobulinin (β_2 MG) yıkım ürünleri olduğu bulundu. İn vitro deneylerde β_2 MG'nin yıkımı için idrar pH'ının 6'dan küçük ve ortamda aspartik proteazların varlığının gerektiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada da akut tübülointerstisyel rejeksiyonlu hastalarda glomerüllerden filtre edilen intakt β_2 MG'nin proksimal tübül hücrelerinden reabsorpsiyonunun azaldığı, tübül hücre ölümü veya lizozomal regürjitasyon gibi sebeplerden idrarda proteazların arttığı ve idrar pH'ının düştüğü hipotezinin gerçekleştiği bildirildi. Dolayısı ile bu faktörlerin AR'lu hastaların idrarlarında β_2 MG yıkım ürünlerinin artmasına yol açmaktadır. Bu durumun rejeksiyona spesifik olmasa da renal allogreft monitörizasyonu için kullanılabileceği sonucuna varıldı (Schaub vd., 2005). MALDI-TOF-MS platformu kullanılan başka bir çalışmada idrarda 11.7 kDa'daki protein pikinin AR'lu

hasta grupları ile kuvvetli korale olduğu görüldü. Daha sonra bu hastaların idrarında enzim-bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile β_2 MG'nin yüksek olduğu tespit edildi ve bu pikin β_2 MG olabileceği şeklinde yorumlandı. Bu nedenle β_2 MG'nin AR için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği, ancak farklı bir böbrek hastalığı olan bireylerin idrar örneklerinde de yüksek olması nedeniyle tek başına AR için spesifik olmadığı belirtildi (Oetting vd., 2006). SELDI-TOF-MS platformu kullanılan bir başka çalışmada da kronik allogreft nefropatili hastalarda aynı şekilde 11.7 kDa'daki pikte artış izlendi ve bunun β_2 MG'e ait olduğu bulundu (Johnston vd., 2011). Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde AR'lu hastalarda idrarda β_2 MG'nin güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanılabilmesi için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Argyropoulos vd., 2017).

SELDI-TOF-MS platformu ile AR'lu hastalarda yapılan çalışmada, idrarda 4.7 kDa ve 4.4 kDa yüklerindeki iki peptitin AR teşhisinde fayda sağlayabileceği görüldü (O'Riordan vd., 2004). Daha sonra bu peptitleri tanımlayabilmek amacıyla çalışmaya tandem MS ve ProteinChip immünoassay teknikleri eklendi. 4.7 kDa kütleli peptitin human β -Defensin-1, 4.4 kDa kütleli peptitin α -1-antichymotrypsin olduğu tespit edildi. SELDI-TOF-MS analizinde AR'lu hastalarda stabil böbrek nakillerine kıyasla β -defensin-1'de anlamlı bir azalma ve α -1-antikimotripsinde anlamlı bir artışın olduğu vardı (O'Riordan vd., 2007). SELDI-TOF-MS platformunun kullanıldığı proteomik çalışmalarında elde edilen sonuçlar genelde birbirinden farklıdır. Bu durumun başlıca nedeni, analizlerde farklı çip yüzeylerinin kullanılmasıdır. Analizde kullanılan farklı çipler farklı proteinlerin absorpsiyonuna, dolayısı ile geri kalanının atılmasına sebep olmaktadır. İşin zorlaştıran bir diğer faktör de idrarda çok sayıda protein olmasıdır.

CE-MS, kütle spektrometri tabanlı proteomik analizlerine farklı bir yaklaşım sunmaktadır. CE ile proteinler elektriksel alandaki göçüne göre ayrılırlar ve tek adımda yüksek çözünürlükte sonuç elde edilir. CE-MS platformu kullanılan bir çalışmada klinik veya subklinik AR, UTI ve rejeksiyonu veya enfeksiyonu olmayan nakilli hastaların idrarları analiz edildi. Akut tübülointerstisyel reddi olan 17 hastanın 16'sında farklı bir üriner polipeptit paterni saptanırken 2 vasküler rejeksiyonlu hastada fark bulunmadı. Akut tübüler lezyonlar, tübüler atrofi, tübülointerstisyel fibrozis, kalsinörin inhibitör toksisitesi, proteinüri, hematüri, allogreft fonksiyonu ve farklı immünsupresif tedaviler gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerin sonuçları etkilemediği bildirildi. Ayrıca enfeksiyon ve AR arasında ayırım yapabilen bir polipeptit paterni tanımlandı. Bu polipeptit paterni AR gelişen nakilli hastalarda da doğrulandı. Renal allogreftlerin akut tübülointerstisyel reddinin idrar proteomunda önemli değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin subklinik ve histolojik olarak hafif rejeksiyon vakalarında bile ortaya çıktığı gösterildi (Wittke vd., 2005).

Hücreye spesifik gen ekspresyon verilerinin analizi, greftteki alloimmün hasarda B hücre, granülosit ve dendritik hücrelerin rol oynadığını, T hücrelerinin ise rejeksiyonun akut fazında ön plana çıktığını düşündürmektedir. İmmünsupresif ilaçların çoğunun T hücreleri hedef alması, T hücre yanıtının uzun süreli baskılanmasına sebep olmakta, bu da kronik hasarda T hücre cevabının görülmemesine dolayısı ile bu yollara ait protein ürünlerinin bulunmamasına yol açmaktadır. Son zamanlarda bazı ajanların klinik uygulamalarında artışla birlikte hedef aldıkları hücre tiplerine göre proteomik sonuçlar da etkilenmektedir. Rituksimab,

olgunlaşmamış B hücrelerini, Bortezomib geç evre B ve plazma hücrelerini, Belatacept ise muhtemelen bellek B hücrelerini hedef almaktadır (Sigdel vd., 2016). Tüm bu etkenler göz önünde bulundurulduğunda elde edilecek verilerin değerlendirilmesi daha da zorlaşmaktadır.

Çalışmalarda AR, KAN ve BKN'nin birbiri ile örtüşen birçok bağışıklık göstergesine sahip olduğu gösterildi. AR'da oluşan yaygın hasarda immün yolaklarda oluşan değişiklikler ile gen ve protein seviyeleri etkilenmektedir. Bu esnada T, B, NK ve makrofaj hücresine bağlı alloimmünitede yoğun bir şekilde immünsuprese edilmeye çalışılmaktadır. BKN ise doğal antiviral immünitenin çalışabilmesi için yoğun immün supresyonun azaltılmasını gerektirmektedir (Sarwal vd., 2003; Sigdel vd., 2014) .

Günümüzde idrarın protein içeriğinin analitik açıklamasını geliştirmek için yeterince gelişmiş teknolojiler mevcuttur. Proteomiklerin hastalık patogenezi, tanısı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine katkısı önemlidir. Bununla birlikte, yaklaşık 40 yıllık teknolojik ilerlemenin yarattığı bilgi birikimine rağmen rutin klinik kullanımda olan bir veri yoktur. İdrarın başlıca ürogenital sistem olmak üzere tüm sistemden etkilenmesi nedeniyle pek çok patolojik durumu yansıtması doğaldır. Bu nedenle farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi çalışma gruplarının çok iyi oluşturulması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Ancak kütle spektrometri enstrümanları ile yapılan çalışmaların en büyük handikabı yüksek maliyeti ve sınırlı bulunabilirliğidir. Bu da çalışma gruplarının sınırlı sayıda tutulmasına sebep olmaktadır.

Rejeksiyonu erken evrede teşhis etme çabası, immünsupresyon tedavisinin etkinliğini kontrol edebilme gerekliliğindendir. Rejeksiyonun ortadan kalkmasına dolayısı ile tedaviye yönelik yeterli cevap hızla doğrulanabilir, immünsupresyon tedavi süreci ve ilişkili yan etkiler kontrol altına alınabilir. Biyobelirteçlerin bir hastalığın özellikle AR'ı teşhis için biyobelirteçlerden oluşacak bir kombinasyonunun yapılabilmesi, teşhis performansını geliştirecektir. Yapılan çalışmaların sonucunda pek çok yazar bu konuda hemfikirdir. İdrarın proteomik analizi ile noninvaziv allogreft monitörizasyonu yapılabilir. İdrarda her fenotipe özgü, sağlam, stabil ve kolayca erişilebilen biyobelirteçlerin test edilebilmesi, nakil tedavisinin kişiselleştirmeye doğru ilerlemesi için büyük değere sahiptir. Greftin yıllar içerisindeki seyri hakkında da belli aralıklarla yapılacak olan idrar proteomik tarama testleri bu konuda klinisyenlere büyük yarar sağlayacak, greft sağkalımı üzerine olumlu sonuçlar doğuracaktır.

KAYNAKLAR

- Argyropoulos, C. P., Chen, S. S., Ng, Y. H., Roumelioti, M. E., Shaffi, K., Singh, P. P., & Tzamaloukas, A. H. (2017). Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in Medicine*, 4(JUN), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073>
- Bostom, A., Steubl, D., Garimella, P. S., Franceschini, N., Roberts, M. B., Pasch, A., Ix, J. H., Tuttle, K. R., Ivanova, A., Shireman, T., Kim, S. J., Gohh, R., Weiner, D. E., Levey, A. S., Hsu, C. Y., Kusek, J. W., & Eaton, C. B. (2018). Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *American Journal of Nephrology*, 47(4). <https://doi.org/10.1159/000489095>
- Christensen, E. I., & Gburek, J. (2004). Protein reabsorption in renal proximal tubule?function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatric Nephrology*, 19(7), 714–721. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1494-0>
- Clarke, W. (2006). Proteomic research in renal transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(1), 19–22. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000194500.40021.37>
- Clarke, W., Silverman, B. C., Zhang, Z., Chan, D. W., Klein, A. S., Molmenti, E. P., Henderson, J. M., Pinson, C. W., Zibari, G. B., Fabri, P. J., & Shokouh-Amiri, H. (2003). Characterization of Renal Allograft Rejection by Urinary Proteomic Analysis. *Annals of Surgery*, 237(5), 660–665. <https://doi.org/10.1097/00000658-200305000-00008>
- Hart, T. C., Gorry, M. C., Hart, P. S., Woodard, A. S., Shihabi, Z., Sandhu, J., Shirts, B., Xu, L., Zhu, H., Barmada, M. M., & Bleyer, A. J. (2002). Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *Journal of Medical Genetics*, 39(12). <https://doi.org/10.1136/jmg.39.12.882>
- Johnston, O., Cassidy, H., O'Connell, S., O'Riordan, A., Gallagher, W., Maguire, P. B., Wynne, K., Cagney, G., Ryan, M. P., Conlon, P. J., & Mcmorrow, T. (2011). Identification of β 2-microglobulin as a urinary biomarker for chronic allograft nephropathy using proteomic methods. *Proteomics - Clinical Applications*, 5(7–8), 422–431. <https://doi.org/10.1002/prca.201000160>
- Kaden, J., Groth, J., May, G., & Liedvogel, B. (1994). Urinary tamm-horsfall protein as a marker of renal transplant function. *Urological Research*, 22(3). <https://doi.org/10.1007/BF00571838>
- Kalantari, S., Jafari, A., Moradpoor, R., Ghasemi, E., & Khalkhal, E. (2015). Human Urine Proteomics: Analytical Techniques and Clinical Applications in Renal Diseases. *International Journal of Proteomics*, 2015, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/782798>
- Kokot, F., & Duława, J. (2000). Tamm-Horsfall Protein Updated. *Nephron*, 85(2), 97–102. <https://doi.org/10.1159/000045640>
- Ling, X. B., Sigdel, T. K., Lau, K., Ying, L., Lau, I., Schilling, J., & Sarwal, M. M. (2010). Integrative urinary peptidomics in renal transplantation identifies biomarkers for acute rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(4), 646–653. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080876>
- Naesens, M., Khatri, P., Li, L., Sigdel, T. K., Vitalone, M. J., Chen, R., Butte, A. J., Salvatierra, O., & Sarwal, M. M. (2011). Progressive histological damage in renal allografts is associated with expression of innate and adaptive immunity genes. *Kidney International*, 80(12), 1364–1376. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.245>

O’Riordan, E., Orlova, T. N., Jianfeng, M. J., Butt, K., Chander, P. M., Rahman, S., Mya, M., Hu, R., Momin, J., Eng, E. W., Hampel, D. J., Hartman, B., Kretzler, M., Delaney, V., & Goligorsky, M. S. (2004). Bioinformatic analysis of the urine proteome of acute allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 3240–3248. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145241.83482.68>

O’Riordan, E., Orlova, T. N., Podust, V. N., Chander, P. N., Yanagi, S., Nakazato, M., Hu, R., Butt, K., Delaney, V., & Goligorsky, M. S. (2007). Characterization of urinary peptide biomarkers of acute rejection in renal allografts. *American Journal of Transplantation*, 7(4), 930–940. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01733.x>

Oetting, W. S., Rogers, T. B., Krick, T. P., Matas, A. J., & Ibrahim, H. N. (2006). Urinary β 2-Microglobulin Is Associated With Acute Renal Allograft Rejection. *American Journal of Kidney Diseases*, 47(5), 898–904. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.01.034>

Quintana, L. F., Solé-Gonzalez, A., Kalko, S. G., Bañon-Maneus, E., Solé, M., Diekmann, F., Gutierrez-Dalmau, A., Abian, J., & Campistol, J. M. (2009). Urine proteomics to detect biomarkers for chronic allograft dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(2), 428–435. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007101137>

Santucci, L., Bruschi, M., Candiano, G., Lugani, F., Petretto, A., Bonanni, A., & Ghiggeri, G. M. (2016). Urine Proteome Biomarkers in Kidney Diseases. I. Limits, Perspectives, and First Focus on Normal Urine. *Biomarker Insights*, 11, 41–48. <https://doi.org/10.4137/BMI.S26229>

Sarwal, M., Chua, M.-S., Kambham, N., Hsieh, S.-C., Satterwhite, T., Masek, M., & Salvatierra, O. (2003). Molecular Heterogeneity in Acute Renal Allograft Rejection Identified by DNA Microarray Profiling. *New England Journal of Medicine*, 349(2). <https://doi.org/10.1056/nejmoa035588>

Schaub, S., Rush, D., Wilkins, J., Gibson, I. W., Weiler, T., Sangster, K., Nicolle, L., Karpinski, M., Jeffery, J., & Nickerson, P. (2004). Proteomic-Based Detection of Urine Proteins Associated with Acute Renal Allograft Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(1), 219–227. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000101031.52826.BE>

Schaub, S., Wilkins, J. A., Antonovici, M., Krokhin, O., Weiler, T., Rush, D., & Nickerson, P. (2005). Proteomic-based identification of cleaved urinary β 2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *American Journal of Transplantation*, 5(4 I), 729–738. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00766.x>

Schlieper, G., Westenfeld, R., Brandenburg, V., & Ketteler, M. (2007). Vascular Calcification in Patients with Kidney Disease: Inhibitors of Calcification in Blood and Urine. *Seminars in Dialysis*, 20(2), 113–121. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00257.x>

Sejdiu, I., & Torffvit, O. (2008). Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 42(2). <https://doi.org/10.1080/00365590701644691>

Sigdel, T. K., Gao, Y., He, J., Wang, A., Nicora, C. D., Fillmore, T. L., Shi, T., Webb-Robertson, B. J., Smith, R. D., Qian, W. J., Salvatierra, O., Camp, D. G., & Sarwal, M. M. (2016). Mining the human urine proteome for monitoring renal transplant injury. *Kidney International*, 89(6), 1244–1252. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.049>

Sigdel, T. K., Kaushal, A., Gritsenko, M., Norbeck, A. D., Qian, W. J., Xiao, W., Camp, D. G., Smith, R. D., & Sarwal, M. M. (2010). Shotgun proteomics identifies proteins specific

for acute renal transplant rejection. *Proteomics - Clinical Applications*, 4(1), 32–47. <https://doi.org/10.1002/prca.200900124>

Sigdel, T. K., Ling, X. B., Lau, K. H., Li, L., Schilling, J., & Sarwal, M. M. (2009). Urinary peptidomic analysis identifies potential biomarkers for acute rejection of renal transplantation. *Clinical Proteomics*, 5(2). <https://doi.org/10.1007/s12014-009-9029-0>

Sigdel, T. K., Salomonis, N., Nicora, C. D., Ryu, S., He, J., Dinh, V., Orton, D. J., Moore, R. J., Hsieh, S.-C., Dai, H., Thien-Vu, M., Xiao, W., Smith, R. D., Qian, W.-J., Camp, D. G., & Sarwal, M. M. (2014). The identification of novel potential injury mechanisms and candidate biomarkers in renal allograft rejection by quantitative proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, 13(2), 621–631. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030577>

Solez, K. I. M. (1998). Beneficial Rejection: Effects of Treatment of Early A Randomized Study. *J Am Soc Nephrol*, 9, 2129–2134. <https://doi.org/10.1681/ASN.V9112129>

Wittke, S., Haubitz, M., Walden, M., Rohde, F., Schwarz, A., Mengel, M., Mischak, H., Haller, H., & Gwinner, W. (2005). Detection of acute tubulointerstitial rejection by proteomic analysis of urinary samples in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 5(10), 2479–2488. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01053.x>

Sünnet İsteği İle Polikliniğimize Başvuran Vakalarda Ürogenital Anomalileri

Adem YAŞAR

Giriş

Genital sisteme ait anomaliler en sık görülen konjenital anomaliler arasındadır. Bu saptanan anomalilere zamanında konulan tanı ile tedavi edilmesi gelecekteki psikolojik ve fertilitate potansiyeli gibi istenmeyen sonuçların önüne geçilmesine yardımcı olacaktır (1). Tanı ve tedavideki geçikme ailenenin sosyokültürel düzeyi veya sağlık personelinin yetersiz bilgi ve donanımına sahip olmasından kaynaklanabilmektedir.

Ülkemizde olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde basit bir fizik muayene ile tanı konulabilecek bir çok hastalık atlanabilmektedir. Erken tanı ile yapılabilecek cerrahi veya diğer yöntemlerle erken müdahale, çocuğun gelecekte normal bir hayat yaşamasına yardımcı olacaktır (2).

Genel veriler gelişmiş ülke kaynaklı olup ülkemizde geniş çaplı ilk çalışma Köroğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Son dönemlerde ise yenidoğan ve okul tarama çalışmaları ile literatürün genişlediği görülmektedir. Biz de çalışmamızda Tokat Devlet Hastanesine sünnet isteği ile başvuran erkek hastalarda fizik muayene ile saptanan genitoüriner anomaliler ve hasta yakını farkındalığını görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Haziran 2013 - Eylül 2013 ve Haziran 2014 - Eylül 2014 tarihleri arasında Tokat Devlet Hastanesi üroloji polikliniğine elektif sünnet isteği ile başvuran hastalar otomasyon sistemi taranarak verilerine ulaşılan hastalar alındı. Yapılan tarama sonucu çalışmaya 1468 erkek çocuk alındı. Aynı üroloji uzmanı tarafından yapılan genitoüriner sistem muayenesi ve aile farkındalığı not edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan çocukların ortalama yaşı 6.2 ± 2.4 yıl idi. Dış genital organ incelenmesi sonucunda 1468 çocuktan 104 sinde (%7.08) genital anomali saptanırken 1364 (%92.92) tanesinde genital anomali saptanmadı. Genital anomali saptanan 104 çocuğun 32'sinde (%2.18) inmemiş testis, 24'ünde (%1.63) varikosel, 16'sında (%1.08) retraktil testis, 14'ünde (%0.95) hidrosel, 6'sında (%0.4) hipospadias saptanırken fimozis, inguinal herni ve üretral mead darlığı 4 er hastada gözlemlendi. Aile farkındalığı olan 74 hastanın 42 tanesi ailesi tarafından daha önce başka bir şikayet ile başvurulmuş sağlık merkezlerinde yapılan muayene esnasında saptandığını belirtirken 32 aile ise aile bireylerinin fark ettiğini belirttiği gözlemlendi. Yapılan genital muayenede saptanan dış genital anomalisi olan hastaların 30 inin ise aile farkındalığı olmadığı saptandı.

Tartışma

Genital anomaliler üzerine ülkemizde yapılmış bir çok okul taraması bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Davarcı ve arkadaşlarının 7-11 yaş okul taramasında dış genital organ anomalisi %12.8 olarak bulunurken, Altunoluk ve arkadaşlarının sünnet komplikasyonlarını da içeren okul taramasında anomali oranı %13.1 olarak bulunmuştur (1,3). Sakaryada yapılan başka bir okul taramasında ise Budak ve arkadaşları bu oranı %6.7 olarak saptamışlardır (4). Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında ise anomali oranı %6.5 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda da bu oran benzer şekilde %7.08 olarak saptanmıştır.

Yenidoğan erkek bebeklerde en yaygın genitoüriner anomaliler olan inmemiş testis term doğumda dahi erkek bebeklerin neredeyse %1'ini etkiler (6). Testis dejenerasyonu önlemek için 12-18 ay yaş aralığından önce tedavi tamamlanmalıdır (7). İnfertilite ve malignensi gelişimi açısından önem arz eden bu durum basit bir fizik muayene ile tespit edilebilmektedir. Türkiye'de yapılmış ilk ve geniş çaplı taramada Remzi ve arkadaşlarının inmemiş testis oranını % 3,7 olarak saptamıştır (8). Budak ve arkadaşları ile bu oranı %2.6 olarak saptamıştır (4). Zakaria ve arkadaşlarının çalışmasında ise inmemiş testis sıklığı %2.9 idi (9). Bizim de çalışmamızda literatür ile benzer oranlarda %2.18 olarak tespit ettik.

Varikozel, plexus pampiniformisteki testis venlerinin venöz reflü nedeniyle anormal dilatasyonu olarak tanımlanmakata oplu adelosan döenme doğru sıklığı artış göstermektedir. Varikozel, bir çok faktörün etkisi ile apoptotik yolları harekete geçirebilmektedir (10). Düzcede yapılan çalışmada varikozel oranı %3,22 olarak tespit edilmiş olup Davarcı ve arkadaşlarının okul taraması çalışmasında bu oran %0.2 saptanmıştır (3,11). Bizim çalışmamızda ise varikozel %1.63 olarak saptandı.

Retraktil testisler, inişini tammalamış olup güçlü kremasterik refleksten dolayı inguinal kanalda bulunabilmekte olup takip dışında tedavi ihtiyacı göstermez (2). Özkuvancı, İstanbulda 1. sınıf öğrencilerinin taramasında retraktil testis oranını %4.4 saptamıştır (12). Altunoluk ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %3.1 olarak bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızda ise retraktil testis %1.08 saptandı

Hidrosel ise okul taramaların olan Özkuvancı ve arkadaşlarının çalışmasında %0.53 iken Davarcı ve arkadaşlarının çalışmasında %0,4 oranında bulunmuştur. Remzi ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0.7 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da nispeten yüksek olmakla birlikte %0.95 oranında saptandı.

Hipospadias ise Remzi ve Akay'ın çalışmalarına benzer oranda %0.4 saptandı. Fimozis, inguinal herni ve üretral mea darlığı gibi diğer ürogenital anmaliler oranlarına bakıldığında literatür ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak basit fizik muayene ile tanısı konulabilen ürogenital anomaliler erken dönemde teşhis ve tedavisi çocuk sağlığı için önem arz etmekle birlikte ülkemizde aile hekimliği sistemine geçiş ile bu oranların genel sistemik muayene ile daha erken saptanacağı kanısındayız. Yine bu yaş grubu hastaların daha çok başvurduğu çocuk hekimleri tarafından yapılan genel sistemik muayene ile ileri yaşlar için sorun teşkil edebilecek patolojilerin erkenden önüne geçilebileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

Altunoluk B ve ark. Kahramanmaraş ilköğretim okullarına devam eden erkek öğrencilerde dış genital organ anomali prevalansı. Türk Üroloji Dergisi 2010;36(1):87-90.

Ömer D, Çelebi İ & Esen AA: Ürogenital sistem acil yaklaşım gerektiren hastalıkları; Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2007, s. 957-65.

Davarcı M ve ark. Hatay İli 7-11 Yaş Arası Dış Genital Organ Anomali Oranları. Van Tıp Dergisi 2012;19(3):108-11.

Budak S ve ark. Children External Genital Anomaly and Phimosis Prevalence in Male School Children in Sakarya Province J Clin Anal Med 2015;6(2): 136-8.

Yıldırım ME, Yanaral F & Akçin S. Siirt ilinde sünnet yapılan çocuklarda genital anomali oranları, penis boyu ve testis hacimleri. Yeni Üroloji Dergisi 2013;8(2):6-9.

Berkowitz GS et all. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993;92:44-49.

Huff DS et all. Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners. Eur J Pediatr 1993;152 (Suppl):S11-S14.

Remzi D, Çakmak F & Erol D. İlkokul çağındaki erkek çocuklarında dış genital organ anomalileri ve gelişim bozuklukları insidansı. Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni 1980;13(3):269-73.

Zakaria M et all. Cryptorchidism in Egyptian neonates. J Pediatr Urol 2013; 9: 815-9.

Kogan SJ. The pediatric varicocele. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE, eds. Pediatric urology. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp. 763-773.

Kayıkçı MA ve ark. Düzce ilinde ilköğretim çağındaki erkek çocuklarda dış genital organ anomali oranları. Türk Üroloji Dergisi 2005;31(1):79-81.

Özkuvancı Ü ve ark. İstanbulda ilkokul birinci sınıftaki erkek çocuklarda genital organ anomali oranları. Haseki Tıp Bülteni. 2009;47(3): 114-7.

Ele Gelmeyen İntrabdominal Testis Tedavisinde Laparoskopi Gerekli midir?

Fatma ÖZCAN SIKI

GİRİŞ

İnmemiş testis erkek çocuklarda en sık görülen genital anomalidir. Term erkek yenidoğanda %1-5 sıklıkla görülür . Prematürelerde ise inmemiş testis görülme oranı %30 a kadar çıkmaktadır(Jedrzejewski, Wieczorek, Osemlak, & Nachulewicz, 2016; Mah, Durbin-Johnson, & Kurzrock, 2020; Williams et al., 2017). Doğum sonrası 3-6 ay arasında inmemiş testis görülme sıklığı; testisin spontan skrotuma inmesine bağlı olarak %1-1,5 e iner. Tedavinin en önemli ve algoritma belirleyici aşaması iyi bir fizik muayenedir. Hastanın yaşı ; testisin lokalizasyonu , hasta uyumu ve doktorun tecrübesi fizik muayeneyi etkileyen faktörler arasındadır . İnmemiş testisler, muayene sırasında yaklaşık %20 si inguinal kanalda ,karın içinde ve nadiren kontralateral inguinal kanal ve skrotumda(ektopik) olduğu için palpe edilemez . Nonpalpabl testislerin %25-40 ı intrabdominal yerleşimlidir ve geri kalanı ya inguinal kanaldadır ya atrofiktir ya da yoktur(Jedrzejewski et al., 2016). Palpe edilebilir inmemiş testisi olan çocukların tedavisi inguinal keşifle devam eden skrotal orşiopeksi ile kolaylıkla yapılabilirken ; nonplapable testisi olan hastaların tedavi algoritması yapılan bir çok çalışmaya rağmen kesinleştirilememiştir(Mah et al., 2020). Bazı çalışmalar nonpalpabl testis tedavisinde ameliyat öncesi yapılan radyolojik tetkikleri gereksiz bulurken ; diğer çalışmalar ise fizik muayene ile birlikte değerlendirilebilecek ; deneyimli kişilerce yapılan ultrasonografinin gereksiz laparoskopiye ve uzamış anestezi süresine engel olabileceği görüşündedir (Jedrzejewski et al., 2016). Mevcut birçok görüntüleme yöntemi arasında ultrasonografi (US) , non invaziv olduğu ve testis gibi yüzeysel organlar için mükemmel bir çözünürlüğe sahip olduğu için , palpe edilemeyen testislerin lokalizasyonu için en uygun tetkik gibi görünmektedir. Palpe edilemeyen testislerin varlığını ve yerini belirlemede US in değerli bir araç olduğu rapor edilmiştir (Jawdat, Kocherov, & Chertin, 2016). Bu çalışmada deneyimli kişilerce yapılan ultrasonografinin nonpalpabl intrabdominal yerleşimli testislerin (NPIT) cerrahi tedavi algoritmasını belirlemedeki önemini bildirmekteyiz .

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kurumumuzda , Haziran 2015 –Haziran 2018 tarihleri arasında orşiopeksi yapılan NPIT li hastaların kayıtları geriye yönelik incelendi. Komorbid hastalığı (sendromik çocuklar), bilateral inmemiş testisle birlikte hipospadiasi, cinsiyet belirsizliği olan ve ameliyat öncesi US yapılmayan hastalar , ameliyat öncesi anestezi altında muayene edilip edilmediği kayıtlarda belirtilmemiş hastalar ile daha önce ameliyat edilmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Anestezi altında muayene edildiği belirtilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Anestezi altında palpe edilip edilmediği yazılı olarak belirtilmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NPIT li hastalara yapılan US da testis veya benzeri bir yapı görüldüyse ve anestezi altında yapılan muayenede testis, vaz deferens ve damarsal yapılar palpe edildiyse inguinal keşifle cerrahi işleme başlandı mevcut testisin boyutları ölçülüp kaydedildi ve skrotal orşiopeksi tamamlandı. US de testis yapısı görülmeyen ve anestezi altında net olarak palpe

edilemeyen hastalara laparoskopi ekipmanları hazırda bulundurularak yine öncelikli olarak inguinal keşif yapıldı. Kör sonlanan vazlara high ligation (HL) yapıldı. İleri derece atrofik (nubbin) testislere orşiektomi yapıldı .Gereklik halinde inginal kesi yana uzatılarak canlı kalması muhtemel olan testislere skrotal orşiopeksi yapıldı. Yeterli vaz deferens ve vasküler yapı uzunluğuna sahip olmayan testisler skrotumda medyan raphe iç kısmına 5/0 vicryl ile tespit edildi. Tüm olgularda processus vaginalis onarımı yapıldı. Bilateral NPIT olan hastalara iki ayrı operasyon yapıldı. Çalışmada hiçbir olguda laparoskopi yapılmasına ihtiyaç duyulmadı

Hastalar ameliyat sonrası bir hafta sonra tekrar değerlendirildi. Sonrasında 1-3-6. Aylarda düzenli muayene ve US kontrolleri yapıldı . İkinci operasyona ihtiyacı olan hastalar 6. Aydan sonra tekrar opere edildi. İkinci yıl takipleri 6 ayda bir yapıldı . Kontrolleri sırasında yapılan skrotal dopler US ile kan akımı hacim ve boyut değerlendirilmesi yapıldı .

İstatistiksel analizde Statistical PackageforSocialSciences (SPSS) versiyon 21 kullanıldı. Sürekli değişkenler, normal dağılıma uygunsa ortalama±standart sapma şeklinde, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (1.-3. Çeyreklik) olarak sunuldu. Dağılımlar frekans ve % dağılım şeklinde sunuldu. $P<0,001$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR VE BULGULAR

Kurumumuzda 357 testis değerlendirildi. İlk yapılan fizik muayenede 304 testis palpe edilebilir , 53 testis (%14,8) palpe edilemez konumda idi. Ameliyat öncesi anestezi altında yapılan muayenede ise 53 testisten 35 (toplam testis sayısının %9,8 i ; palpe edilemeyen testis sayısının %66 sı) testis palpe edilemedi ve NPIT olduğu düşünüldü. NPIT lerin 15 i (%42,8) sağ ; 14 ü (%40) sol ve 3 ü (%8,2) bilateral yerleşimli idi. NPIT i olan hastaların yaş ortalamasının $3,2\pm 0,8$ olduğu görüldü. En sık başvuru yaşının bir yaş ve altında olduğu (11 hasta ; %34,3) görüldü . 10 yaş ve üzerinde NPIT olan hasta sayısının ise toplamda 2 olduğu görüldü (%6,2).

Yapılan radyolojik görüntülemelerde (US), 30 testisin intrabdominal alanda görüldüğü ; inguinal bölgede iç halkaya yakın testis benzeri yapı veya vaz deferens ve vasküler yapı veya solid lenfadenopati ? şeklinde belirtildiği görüldü(%85,7). US ile görülemeyen 5 testis anestezi altında da palpe edilmedi. Palpe edilemeyen bu 5 testise öncelikli olarak inguinal keşif yapıldı ; 2 testisin ileri derecede atrofik (nubbin) olduğu ve bir testisinde hiç olmadığı yani vazın kör sonlandığı (vanishing testis) görüldü. Diğer iki testis de yapılan inguinal kesi yana uazatılarak testis karın içinde bulunup skrotal orşiopeksi tamamlandı.

Sekiz hastada testis skrotum boynuna ulaştı ve spermatik pedikülde orta dereceli traksiyon testisin sekonder olarak sabitlendiği skrotal cilt üzerindeki skrotal çukur ile görüldü.

Ameliyat edilen bütün NPIT in kontralateral testise kıyasla atrofik olduğu görüldü.

Laparoskopi yapılması gereken hasta olmadı. Ortalama ameliyat süresi 1 saat idi ve tüm hastalar ameliyattan bir gün sonra taburcu edildi.

Birinci hafta kontrolünde 6 testis yüksek skrotal pozisyonda idi. 1,3 ve 6 aylık takipte skrotal deri daha fazla çekilmedi . 2 hastada testisin inguinal kanala yerleştiği görüldü ve ilk ameliyat sonrası 6. Aydan sonra tekrar ameliyat edildi. İkinci ameliyat sırasında veya sonrasında komplikasyon olmadı.

Tedavi süresinde , fizik muayene ve US ile takip sırasında ikinci ameliyat gerektiren hastalar da dahil olmak üzere ilk ameliyat öncesine kıyasla testis atrofisi görülmeydi .

US ‘un NPIT tanısında testisi görme başarısı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$)

TARTIŞMA

NPIT tedavisi zordur. Optimal cerrahi teknik bulmak için yapılan bir çok girişime rağmen önemli ameliyat sonrası komplikasyonlar nedeniyle ,tarif edilen tüm prosedürlerin hedefe ulaşamadığı görülmüştür . Bu nedenle , bugüne kadar NPIT in yönetimi için bir “ altın standart” tanımlamak mümkün değildir(Mah et al., 2020). Çalışmamızda NPIT lere yaklaşımda inguinal keşif öncelikli olarak tercih edildi. Ameliyat öncesi yalpan US incelemesinde intra abdominal alanda iç halkaya yakın konumda testis veya benzeri yapı görülmesi , inguinal keşifi öncelikli olarak tercih etmemizde etkili oldu.. Ameliyat öncesi 35 NPIT ten sadece 5 i hem anestezi altında palpe edilemedi ve bu testislerin 3 ünün yapılan inguinal keşifle ya tamamen yok olduğu ya da ileri derecede atrofik olduğu görüldü.

Çalışmamızda US nin NPIT tespitindeki başarı oranı %94.2 dir ve bu oran daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yüksektir. Diğer çalışmalar ameliyat öncesi yapılan US nin cerrahi yaklaşımı değiştirmeyeceğini bildirmesine rağmen deneyimli kişilerce yapılan US nin NPIT tedavi algoritmasında günümüzde öncelikli tercih edilen laparoskopiden uzaklaştırabileceği ve bu sayede hastanın anestezi altında geçirdiği sürenin kısılacağı ,laparoskopi kaynaklı olabilecek komplikasyonların ortadan kalkacağı ve ameliyat için gerekli maliyetin azalacağı görülmüştür(Jedrzejewski et al., 2016).

Günümüzde ,NPIT tedavi prosedürleri için laparoskopi , dünya çapındaki pediatrik cerrahlar ve ürologlar tarafından kabul görmektedir, çünkü bu durum NPIT in varlığını ve yerini doğrulamak için tercih edilen tanısal bir yaklaşımdır. Tanısal laparoskopinin doğal olarak devamı vasküler bağlanmayı içeren prosedür ile terapötik laparoskopik orşiopeksidir(Tsujihata et al., 2001). Birçok cerrahın başarılı bir vasküler koruyucu orşipeksi için spermatik vasküler yapıların uzunluğunu yeterli görmediği durumda NPIT için iki aşamalı laparoskopik Fowler – Stphens prosedürünü tercih ettiği görülmektedir . iki aşamalı Fowler- Stephens prosedürünün %68 ile %88 arasında değişen başarı oranı ve %5,6 -30 luk atrofi insidansı tatmin edici görünmemektedir(Saka et al., 2020). Uzun süreli takipte , ameliyat edilen testisin ; doppler ultrasonda tespit edilen iyi bir vaskülarizasyon varlığında her zaman kontralateral normal testisten daha küçük olduğunu bildirdi. Üstelik spermatik damarların NPIT için orşiopeksinin ilk aşaması sırasında bağlanması, testisin hacminde önemli bir değişiklik olmasa bile, spermatogoninin belirgin şekilde azalması ile ilişkilidir(van Brakel et al., 2013). Ayrıca tek aşamalı Fowler Stephens prosedürü , %80 lik havuzlanmış bir başarı oranı tahmini ve %22 ye varan atrofi oranı nedeniyle daha iyi sonuçlar vermemektedir(Jawdat et al., 2016). Bazı yazarlar , mikroskopik veya inguinal insizyonla yapılan vasküler koruyucu bir orşiopeksinin , NPIT’ in “yüksek” veya “düşük” pozisyonundan bağımsız olarak 2 aşamalı Fowler Stephens oriopeksisinden daha başarılı sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir (Saka et al., 2020).

SONUÇ

Deneyimli radyologlar tarafından yapılan US nin NPIT tedavi algoritmasında ilk aşama olarak tercih edilmesi laparoskopiden cerrahi uzaklaştırabileceği görülmüştür. Ameliyat sonrası gelişen atrofi oranlarına bakılırsa laparoskopik yapılan iki veya tek aşamalı Fowler Stephens tekniğinin , inguinal kesi ile başlayan orşiopeksiden üstün bir yanı görülmemektedir. Daha fazla hasta ve pediatrik radyologlar tarafında yapılan US ile yapılacak olan prospektif bir çalışmanın daha kesin sonuçlar verebileceği düşüncesindeyiz .

KAYNAKLAR

Jawdat, J. R., Kocherov, S., & Chertin, B. (2016). One-Stage Laparoscopic Orchiopexy for the Treatment of Intraabdominal Testis. *Isr Med Assoc J*, 18(11), 669-672.

Jedrzejewski, G., Wieczorek, A. P., Osemlak, P., & Nachulewicz, P. (2016). The role of ultrasound in the management of undescended testes before and after orchidopexy - an update. *Medicine (Baltimore)*, 95(51), e5731. doi:10.1097/md.0000000000005731

Mah, L. W., Durbin-Johnson, B., & Kurzrock, E. A. (2020). Non-palpable testis: is management consistent and objective? *J Pediatr Urol*, 16(1), 62-68. doi:10.1016/j.jpuro.2019.11.015

Saka, R., Tazuke, Y., Ueno, T., Watanabe, M., Nomura, M., Masahata, K., . . . Okuyama, H. (2020). Laparoscopy-Assisted Transscrotal Orchidopexy for Palpable Undescended Testis: Initial Results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 30(10), 1131-1136. doi:10.1089/lap.2020.0360

Tsujihata, M., Miyake, O., Yoshimura, K., Kakimoto, K., Matsumiya, K., Takahara, S., & Okuyama, A. (2001). Laparoscopic diagnosis and treatment of nonpalpable testis. *Int J Urol*, 8(12), 692-696. doi:10.1046/j.1442-2042.2001.00397.x

van Brakel, J., Kranse, R., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., Hendriks, A. E., de Jong, F. H., Bangma, C. H., . . . Dohle, G. R. (2013). Fertility potential in men with a history of congenital undescended testes: a long-term follow-up study. *Andrology*, 1(1), 100-108. doi:10.1111/j.2047-2927.2012.00024.x

Williams, K., Baumann, L., Shah, A., Abdullah, F., Johnson, E. K., & Oyetunji, T. A. (2017). Age at orchiopexy for undescended testis in the United States. *J Pediatr Surg*. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.10.020

Serebral Palsili Çocukların Bakımında Hemşirenin Rolü

Aşlınur TAŞKIN GÜZELYAZICI
Evrin KIZILER

Giriş

Serebral Palsi, fetal dönemde beyinde lezyon veya anomaliler sonucunda meydana gelen, ilerleyici olmayan, hareket ve postürün gelişiminde kalıcı hasar bırakan bir problemidir. Bunlara ek olarak duyuşsal, algısal, bilişsel bozukluklar, iletişim bozuklukları, ikincil kas iskelet sistemi sorunları ve epilepsinin eşlik ettiği bir grup bozukluktur (Efe ve İşler, 2013; Panteliadis, 2015).

Serebral Palsi’li çocuklara bakım verenlerdeki en önemli stres kaynağı bilgi eksikliği, sağlık bakım üyelerinden yardım alamama, uzun süren tedavi-bakım, tıbbi maliyet, çocuğun davranış problemleri, anne ve babanın sağlık durumu, sosyal destekte eksiklik ve sosyal izolasyondur (Törüner ve Büyükgönerç, 2023). Bu çocukların bakımında hemşirenin rol ve sorumlulukları büyüktür. Hemşirelik bakımında asıl amaç: çocuğun erken dönemde tanınması, bilişsel, motor ve sosyal yönden fonksiyonları geliştirmek için destekleyici bakım sunulmasını kapsamaktadır. Bu bağlamda güncel ve kapsamlı literatür bilgilerinden hareketle Serebral Palsi’li çocukların bakımında hemşirenin rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Serebral Palsi

Serebral Palsi, İngiltereli ortopedist Dr. William Little tarafından 1961 yılında ilk olarak tanımlanmış ve bu hastalığa “Little Hastalığı” ismini vermiştir. William bu hastalığın zor doğumlar sonucu olduğunu belirtmiştir (Jan M.M.S., 2006). Daha sonra S. Freud 1890 lı yıllarda çalışmalar yaparak doğum sırasında beyin hasarı olabileceğini ve fetal dönemde de bu hasarların meydana gelebileceğini söylemiştir. Serebral Palsi terimini daha sonraki yıllarda Burgers(1988) ve Phelps(1947) ortaya atmıştır (Doğan, 2014). Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü’ne göre Serebral Palsi; yenidoğanlarda ve çocuklarda görülen ve musküler koordinasyon, denge ve hareketlerde kalıcı hasara sebep olan bir grup nörolojik hastalık olarak tanımlanmıştır (Törüner ve Büyükgönerç, 2023).

Serebral Palsi çok geniş bir tanımdır, 18 aylıktan 6 yaşa kadar beyinde ilerleyici olmayan bütün bozukluklar bu şekilde isimlendirilir (Yalçın vd., 2000). Derin tendon refleksi, anormal kas tonusu, postural duruşlarda farklılık ve gecikmiş motor gelişim evreleri belirtilerin başlıcalarıdır. Ek olarak öğrenme güçlüğü, denge problemleri, konuşma ve dil bozuklukları, ağız ve diş bozuklukları, duyuşsal eksiklikler de genellikle hastalığın klinik belirtilerine eşlik etmektedir (Yılmaz, 2005).

Serebral Palsi Epidemiyolojisi

Çocukluk çağında en çok görülen hastalıklardan Serebral Palsi’nin prevalansı son kırk yıl göz önünde bulundurulduğunda 1000 canlı doğumda 2-3 tür (Törüner ve Büyükgönerç, 2023).

UNICEF’in 2019 yılında yaptığı küresel hastalık yükü çalışmasının verilerine göre dünya genelinde ruhsal bozukluğu olan adölesanların tahmini yaygınlığı ve sayısı incelendiğinde 10-14 yaş aralığındaki çocukların %13.52’si erkek, %11.2’si kız çocuk iken 15-19 yaş aralığındaki çocukların %14.1’inin erkek, %13.9’unun kız çocuk olduğu belirtilmektedir (UNICEF, 2021).

Serebral Palsi Nedenleri

Serebral Palsi, %50-60 prenatal, %30-40 perinatal ve %10-20 postnatal nedenlere bağlı ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1. Serabral Palsi Nedenleri

Prenatal	Gebelikte ve Doğumda	Perinatal	Çocukluk
<u>1. Trimester:</u> *Teratojenler *Genetik Sendrom *Gelişimsel Beyin Anomalileri <u>2. Trimester:</u> *İntrauterin Enfeksiyonlar *Fetal/Plesantal fonksiyon problemleri	*Preeklampsi *Gebelikte ya da doğumdaki komplikasyonlar	*Sepsis/Enfeksiyonlar *Asfiksi *Prematürite	*Meningit *Beyin Travması *Toksinler

Gebelikte veya sonrasında;

- Yetersiz beslenme ve oksijenasyon fetüsün beyin gelişimini olumsuz etkileyebilmekte olup prematüre bebekler de büyük risk altındadır.
- İntrauterin enfeksiyonlar, doğum sırasında beynin direkt olarak hasar görmesi, yenidoğanda sepsis ve hiperbilirubinemi de büyük risk oluşturmakta olup büyük çocuklarda Santral Sinir Sistemi enfeksiyonları nedeniyle Serebral Palsi oluşabilmektedir (Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Serebral Palsi’nin Sınıflandırılması, Belirtileri ve Tedavisi

Tarihsel olarak Serebral Palsi’ye bakıldığında 1843 ve 1862 yılları arasında Little “hemiplejik rijidite, jeneralize rijidite ve hareket bozukluğu” olarak üç başlıkta toplanmıştır. 1891 yılında; intrauterin dönem, doğum esnası, doğum sonrası vb. etiyolojik nedenlere bağlı olduğu ve zaman ele alınarak yapılmış olan Sachs sınıflandırması ortaya konulmuştur. En çok kullanılan sınıflama; Phelps ve Perlstein tarafından tanımlanmış olan ekstremite ve tonus değişikliği temel alınarak yapılan sınıflandırmadır (Matthews ve Balaban, 2009). Klinik tutuluma bakılıp yapılan sınıflama; spastik, diskinetik, ataksik ve hipotonik olarak dört başlıkta ele alınır ama bazı türler, daha çok spastik ve diskinetik olarak, birlikte görülebilmekte olup bu duruma Mikst Tip Serebral Palsi denilmektedir (Bax vd., 2005; Diamond ve Armento, 2005).

Tablo 2. Serebral Palsi Sınıflandırması

Sınıflandırması	Belirtiler	Tedavi
Spastik Tip (Piramidal): Motor korteks ya da piramidal sistemi tutan lezyonlarla oluşur.	• Sürekli hipertoni, rijidite • Aşırı tendon refleksi • Primitif reflekslerin kaybolmaması • Vertebraanın anormal pozisyonu ve eklem kontraktürleri	• Kontraktürleri önlemek amacıyla atel kullanımı • Spastik kasları uzatmak amacıyla alçı veya sinir bloğu
Diskinetik Tip (Ekstrapiramidal):	• İstemli kas kontrolünün olmaması	• Statik pozisyon verme aleti kullanma

Ekstrapiramidal, basal ganglia hasarı ile oluşur.	• Tremor, ince motor aktivitelerde zorluk • Uyanırken kas tonusunda rijidite (rijidite uykuda azalır ya da kaybolur)	• Tendonları uzatma • Spastisiteyi azaltmak için cerrahi tedavi • Spastisiteyi kontrol altında tutmak için diapezem ve baklofen ilaç kullanımı • Fizik tedavi (parafin) • Hareketliliği sağlayan cihaz (walker, tekerlekli sandalye vb.) kullanımı • Bireysel eğitim planları
Ataksik (Serebellum): Serebral hasar vardır. Vakaların %5-10'unu oluşturur.	• Dengeyi korumak gibi istemli harekette zorlanma • Herhangi bir şeye ulaşmak istendiği zaman el ve kol hareketlerinin kontrolünde zorlanma • Kas tonusunda azalma ya da artma	
Karışık (Mikst)Tip: Çeşitli alanlarda hasar vardır.	• Belirgin motor aktivitenin olmaması • Diğer tiplerin kombine şekilde var olması	

(Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Serebral Palsi tedavisinde asıl amaç çocuğun maksimum seviyede bağımsız bir şekilde hareket etmesine yardımcı olmaktır. Konvülsiyonları önlemede, gastrointestinal hastalıklarını azaltmak amacıyla ilaç tedavisinden yararlanılmaktadır (Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Serebral Palsi'de erken tanı ve tedaviye başlamak prognozu olumlu etkiler. Tedavi genellikle fizik tedavi ve hareketleri içerir. Vücutta belli noktalara uyaran verilir ve hareketlilik sağlanmaya çalışılır (Törüner ve Büyükgönenç, 2023). Serebral Palsili çocuklarda "rehabilitasyon" yaklaşımı, doğumdan önce, doğum sırasında veya doğum sonrasındaki sebeplerle oluşan fiziksel, duyu ya da algı, bilişsel ve sosyal sorunların belirtilerine göre profesyonel ve multidisipliner ekip yaklaşımını gerektiren bir durumdur. Serebral Palsi'ye yönelik yapılan girişimler günümüzde vücuttaki işlev ve yapı bozukluklarının belirlenmesine yöneliktir. Erken yaşta, her bir gelişim alanının geliştirilmesine odaklanılmaktadır. Bunlara yönelik terapiler; davranışsal bir hedef çevresinde organize edilmiş hareketlerden oluşur. Fonksiyonel hedef, hareketi geliştirmek için kullanılır (Kerem Günel, 2009).

Terapilerin ve bakım sistemlerinin uluslararası fonksiyon sınıflaması (ICF) içeriklerine göre, aktivite ve katılımın gerçekleşmesinde fonksiyonel nitelikte olması gerekir. Hedefe yönelik nöromotor tedavi, çocuklarda ICF'in "Aktiviteler ve Katılım" alanına uygun fonksiyonel bir tedavidir (Schiariti vd., 2014).

Kaba motor sınıflama sistemi (GMFCS), çocuğun oturma ve yürüme gibi bireysel yapabileceği fonksiyonel becerileri ve aynı zamanda yürüteç ve tekerlekli sandalye ihtiyacını değerlendiren bir sistemdir.

Seviye I: Kısıtlama olmadan yürüyebilir.
Seviye II: Kısıtlamalar ile yürüyebilir.
Seviye III: Elle tutulabilen hareketlilik araçlarını kullanarak yürüyebilir.
Seviye IV: Kendi kendine hareketi sınırlı olduğu için motorlu hareketlilik aracını kullanabilir.
Seviye V: Elle itilebilen bir tekerlekli sandalyede taşınır (Palisano vd., 2007).

El Becerileri Sınıflandırma Sistemi (MACS), çocukların günlük aktivitede objeleri nasıl kavradıklarını belirler. Beceri seviyesi ile ters orantılı artar, toplamda beş seviyeden oluşur ek olarak her bir seviyede çocukların objeleri kendiliğinden kavradıkları anlaşılır (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

Seviye I: Nesneleri kolaylıkla ve başarı ile tutarak kullanabilir. Çocuk, ellerinde dikkat ve koordinasyon gerektiren faaliyetleri yaparken hafif zorluklar yaşayabilir, fakat yine de

faaliyetleri gerçekleştirebilir. Çocuk, nesneleri tutarken akranlarıyla kıyaslandığında biraz daha çok erişkin yardımına gereksinim duyabilir (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

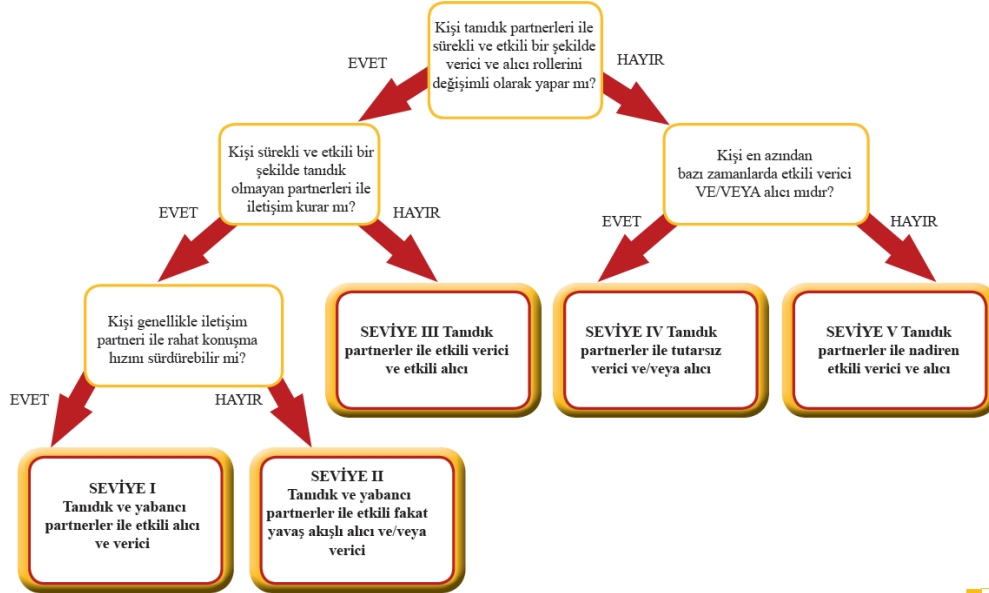
Seviye II: Birçok nesneyi tutup kullanabilir fakat başarma hızı ve/veya kalitesinde bir miktar azalma vardır. Bazı faaliyetler ancak biraz zorlukla ve alıştırmaya yaptıktan sonra gerçekleştirilebilir ve tamamlanır. Çocuk aynı yaştaki diğer çocuklar ile kıyaslandığı zaman bu nesneleri tutabilmek amacıyla erişkin yardımına daha fazla gereksinim duymaktadır (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

Seviye III: Nesneleri güçlükle tutarak kullanabilir. Kolaylıkla kullanılabildiği nesneleri kısa bir süre bağımsız olarak tutulabilir. Çocuk, nesneleri tutabilmek için genellikle yetişkin yardımına ve desteğine ihtiyaç duymaktadır (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

Seviye IV: Basit faaliyetlerde sınırlı olarak kolaylıkla kullanabildiği nesneyi tutup kullanabilir. Faaliyetleri çaba ve yavaşça gerçekleştirebilir. Çocuk nesneleri tutabilmek için sürekli olarak erişkin yardım ve desteğine gereksinim duyar (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

Seviye V: Nesneleri tutup kullanamaz ve basit faaliyetleri bile gerçekleştirmek için ileri derecede kısıtlı beceriye sahiptir. Çocuk en iyi ihtimalle, devamlı bir erişkin etkileşimi ile itebilir, dokunabilir, bastırabilir ya da birkaç nesneyi tutabilmektedir (Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi, 2022).

İletişim Fonksiyonlarını Sınıflandırma Sistemi (CFCS), Serebral Palsi'li hastanın günlük yaşamında iletişim becerilerini beş seviyede bir ölçekte değerlendirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımladığı Sağlığın, Engelliliğin ve İşlevselliğin Uluslararası Sınıflandırma (ICF-CY) perspektifine göre aktivite ve katılıma yoğunlaşmaktadır.



Şekil 1. İletişim Fonksiyonlarını Sınıflandırma Sistemi Seviyesi Belirleme Çizelgesi (Serebral Palsili Bireyler İçin İletişim Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi, 2018).

Yeme ve İçme Becerileri Sınıflandırma Sistemi (EDACS), hasta çocuklarda yemesi ve içmesini beş seviyeli bir sınıflandırma sisteminde değerlendirmektedir.

Seviye I: Güvenli ve etkili bir şekilde yiyebilir ve içebilir.

Seviye II: Güvenli bir biçimde yiyebilir ve içebilir; fakat etkinlikte bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

Seviye III: Güvenlik açısından bazı kısıtlılıklar ile yiyebilir ve içebilir; etkinlikte kısıtlılıklar olabilir.

Seviye IV: Belirgin güvenlik kısıtlılıkları ile yer ve içer.

Seviye V: Güvenli biçimde yiyemez veya içemez. Beslenmenin sağlanması için tüp ile beslenme düşünülebilir (Sellers vd., 2014).

Kaba motor sınıflama sistemi, El Becerileri Sınıflandırma Sistemi ve İletişim Fonksiyonlarını Sınıflandırma Sistemi gibi sınıflandırma sistemlerinin tamamlayıcısıdır (Sellers vd., 2014).

Serebral Palsi’li hastaların motor-duyusal bozuklukların tedavisinde fizyoterapistler kaba motor beceri ve fonksiyonel mobilizasyona önem verirler. Pozisyonlama, oturma, destekleyici aletler ya da ortezle ya da tekerlekli sandalye kullanımı için gerekli fonksiyonel durumu sağlamak için ikincil problemlerin önlenmesi fizyoterapistlerin üzerinde çalıştığı ana konulardandır. Ek olarak; yemek yemede, giyinmede, tuvalet ve banyo yapma gibi temel günlük aktivitelerde gerekli görsel-motor ve duyusal becerilere odaklanmaktadır. Bu yaklaşımlar ek olarak, okulla ilişkili beceri kazandırılmasında ve günlük hayatını zorlaştıran eksiklikleri telafi etmeye yardımcı olacak stratejileri de içermektedir (Kerem Günel vd., 2014). Fizyoterapi uygulamalarında etkin değerlendirme gerekir. Gerçek amaç tanımlanmalı ve tedavideki yapılan herhangi bir değişim tedavi ekibinin diğer profesyonelleri, aile ve çocuk ile paylaşılmalıdır. Gelişimsel terapi yapan fizyoterapist, öncelikle çocuğun mevcut durumunu gözler, analizler ve yorumlar. Daha sonra çocuğun potansiyel değerlendirme sonuçlarına, var olan kısıtlanmalarına göre maksimum bağımsızlık seviyesine ulaşmasını sağlamayı hedefler. Uygulamanın yoğunluğu konusunda net kurallar bulunmamaktadır. Fakat, ortopedik girişimler ve nöro-cerrahilerden sonra, çocuğun hareketi etkileyebilecek büyüme ataklarında veya spesifik bir sorumluluğun başarı evresinde yoğun bir terapi önemlidir. Böylece yeni bir beceri edinebilmesi için motivasyon sağlanabilir (Kerem Günel vd., 2014).

Serebral Palsi’ye Eşlik Eden Problemler

Serebral palsiye genel olarak mental retardasyon, epileptik nöbet, konuşma bozukluğu ve görme bozukluğu vb. birçok sorun eşlik etmektedir.

Mental Retardasyon: Serebral palsili bireylerde mental retardasyon prevalansı %30-50 arasındadır. Öğrenme güçlüğüyle birlikte düşünülürse oran %75'lere kadar çıkmaktadır. Bu sorunlar, kuadriplejik tipte daha çok görülmektedir (Yılmaz, 2005; Livanelioğlu ve Günel, 2009).

Epileptik Nöbetler: Serebral Palsi’li kişilerin ortalama %35’inde yutma ve konuşma bozukluğu, patolojik bir yürüme, spastisite, görmeyle ilişkili sorunlar, mental retardasyon vb. sorunlara epilepsi de eşlik etmektedir. Spastik tip Serebral Palsi’de, diskinetik tipte kıyaslandığında epileptik nöbet üç kat daha fazla görülmektedir (Livanelioğlu ve Günel, 2009).

Konuşma Bozuklukları: Serebral Palsi’li kişilerde %42-81 oranında konuşma bozukluğu görülmektedir. Bu oran bozukluğun tipine ve şiddetine göre değişmektedir. Kuadriplejik tipte %85, hemiplejik tipte %30, diplojik tipte %20, diskinetik tipte ise %95 oranında konuşma bozukluğu gözlenmektedir (Odding vd., 2006).

Görme Bozuklukları: Serebral Palsi’li hastalarda %40 oranında görme bozuklukları vardır. Özellikle hemiplejik tipte hemianopsi ve görsel algı bozuklukları, spastik tipte ise strabismus çok yaygın görülür (Livanelioğlu ve Günel, 2009).

Serebral Palsili Çocuk ve Hemşirelik Yaklaşımları

Kronik hastalıkların ebeveyn-çocuk arasındaki ilişkiyi nasıl etkilediğini değerlendirmede hemşirenin rolü büyüktür (Kerimoğlu, 2012). Kronik hastalıklı çocuklarla çalışan hemşirenin, holistik bakım yaklaşımı ile bakım veren kişileri de ele alması gerekmektedir (Yavuz, 2006). Kronik hastalıklı çocuğu olan ebeveynlere bakıldığında aile içi iletişimde bozulma olduğu, ebeveyn stresinin arttığı ve aile işlevinde azalma olduğu görülmektedir (Karadağ, 2014).

Bakım hizmetlerinin eksiksiz olması, çocuk ve ailenin ihtiyaçlarının karşılanması, hemşire ve sağlık ekibi üyelerinin davranışları, ailenin çocuklarının hastalığına karşı olan bakış açısını etkileyebilmektedir. Hemşirenin bilgi verdiği ve destek sağladığı anne, çocuğunun bakımıyla daha çok ilgilenir ve onu daha iyi anlamaya başlamaktadır. Böylelikle anne-çocuk ilişkisi daha iyi bir duruma gelmektedir (Anderson vd., 2010). Hemşireler Serebral Palsi'li çocuğa sahip ailelere danışmanlık hizmeti vermelidir. Bu bağlamda bu çocukların diğer çocuklardan farklı ve benzer olan yönlerini anlamaları ve çocukla ilgili gerçekçi beklentilerinin olmasına yardımcı olmak amacıyla çocuklarının durumu hakkında bilgilendirilmeleri gerekir (Demiral, 2016). Bakım verenlerdeki en önemli stres kaynağı bilgi eksikliği, sağlık bakım üyelerinden yardım alamama, uzun süren tedavi-bakım, tıbbi maliyet, çocuğun davranış problemleri, anne ve babanın sağlık durumu, sosyal destekte eksiklik ve sosyal izolasyondur (Bilgin ve Gozum, 2009; Fen Gau vd.,2010). Hemşirelik bakımında asıl amaç: çocuğun erken dönemde tanınması, bilişsel, motor ve sosyal yönden fonksiyonları geliştirmek için destekleyici bakım sunulmasını kapsamaktadır. Hemşirelik girişimlerine ilişkin Serebral Palsi'li çocukta bakım ve destek 6 grupta toplanmaktadır.

Fiziksel Değerlendirmenin Yapılması: Serebral Palsi'li çocukların gelişimsel yönden değerlendirilmesinin sağlık kuruluşunda yapılması önem taşır. Fiziksel değerlendirmeyi yapan hemşire herhangi bir ortopedik, görsel, duyuşsal ya da entelektüel bozuklukları kaydetmelidir. Refleksler, anormal kas tonüsü ve postürdeki bozulmaları doğru bir şekilde değerlendirmeli ve kaydetmelidir (Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Beslenmenin Sağlanması: Anne ve babalara Serebral Palsi'li çocukların beslenmesi ve nasıl beslenecekleri konusunda öğretim yapılmalıdır. Beslerken başını kaldırmaları, yiyeceklerin mümkün olduğunca geriye konularak dille dışarı itilmesini azaltmak, yumuşak gıdalarla beslemek yemek yemesi için ekstra zaman ve sessiz bir ortam sağlaması gerektiğini vurgulamalıdır. Çocuğu sık ve az miktarda beslemeleri gerektiğini söylemeli ve eğer çocuk aktif ise bol kalorili besinlerle beslemesi gerektiğini vurgulamalıdır (Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Fiziksel Mobilitenin Sağlanması: Çocuğun ince ve kaba motor becerilerini kullanabileceği aktiviteler (kalem tutma, yuvarlayabileceği oyuncaklar vb.) planlanmalıdır. Çocuğa bu aktiviteler için zaman verilmeli eğer çocuk hareket edemiyorsa en az 4 saat kadar ROM egzersizi yaptırılmalıdır. Ebeveynlere doğru atel kullanımı hakkında öğretim yapılmalı ve çocuğun hareketine yardımcı olması için walker gibi yardımcı aletler kullanımı hakkında bilgi verilmelidir. Çocuğun büyüme ve gelişmesine yönelik malzemelerin büyüklüğüne de dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamalıdır. Ayrıca travma riski ve düşme riskine karşı çevrede güvenlik önlemlerinin alınmasını sağlamaları gerektiğini belirtmelidir (Törüner ve Büyükgönenç, 2023).

Komplikasyonların Önlenmesi: Hemşire çocuğun sık sık solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi (solunum sesi sayısı vb.) ve ebeveynlere aspirasyon pnömonisinden nasıl korunacağı hakkında bilgi verebilmelidir. Eğer çocuğun gastrostomisi var ise ebeveynlere gastrostomi bakımı, gastrostomi ile besleme ve oluşabilecek komplikasyonlara yönelik bilgi vermelidir. Çocuğun duymasına görmesine yönelik düzenli aralıklarla kontrolünü yapmaları

gerektiğini vurgulamalıdır. Çocuğa pozisyon verirken yastık, havlu vb. materyallerle çocuğu desteklemelerini anlatmalıdır (Törüner ve Büyükgöner, 2023).

Büyüme ve Gelişmenin Sağlanması: Hemşire Serebral Palsi'li çocuğun büyüme ve gelişmesini düzenli aralılarla izlemeli ve takip etmelidir. Çocuğun duyularını en iyi sevide kullanmasına destek olmalıdır. Çevrede var olan objelere dokunmasını sağlamalı ve onları tanımalarına yardım etmeli ve çocuğu cesaretlendirmelidir. İletişim kurulurken bilgisayar, klavye gibi iletişim araçlarından yararlanılabilir (Törüner ve Büyükgöner, 2023).

Duyusal Destek Sağlanması: Hemşire çocuğun bakımı hakkında anne ve babalara eğitim verilmeli, duygu ve düşüncelerini açıklamalarına fırsat verilmeli ve çocuğun bakımına katılmaları konusunda cesaretlendirilmelidir. Ebeveynlerin korkularını ve kaygılarını anlatmasına izin vermelidir. Diğer Serebral Palsi'li çocuğu olan ebeveynlerle bir araya gelmesini sağlamalı ve duygu ve deneyimlerini paylaşmaları için onlara fırsat vermelidir. Ebeveynlerin konu ile ilgili derneklere katılımlarını sağlamak amacıyla bilgi vermelidir (Törüner ve Büyükgöner, 2023).

Sonuç

Sonuç olarak, kronik hastalıkların ebeveyn ve çocuk arasındaki ilişkiyi nasıl ve ne derecede etkilediğini değerlendirmede hemşirenin rolü büyüktür. Kronik hastalığı olan çocuklarla çalışan hemşirelerin holistik bakım yaklaşımıyla bakım veren diğer kişileri de ele alması gerekmektedir. Kronik hastalıklı çocuğu olan ebeveynlere bakıldığında aile içi iletişimde bozulma olduğu, ebeveyn stresinin arttığı ve aile işlevinde azalma olduğu gözlenmektedir. Hemşirelik bakımının asıl amacı, Serebral Palsi'li çocuğun erken dönemde tanınması, bilişsel, motor ve sosyal yönden fonksiyonlarının geliştirilmesi, fiziksel değerlendirmenin yapılması, beslenme ve fiziksel mobilitenin sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, büyüme ve gelişmenin sağlanması ve duygusal destek sağlanmasıdır.

KAYNAKÇA

- Anderson, L.S., Riesch, S.K., Pridham, K.A., Lutz, K.F., Becker, P.T. (2010). Furthering the understanding of parent-child relationships: A nursing scholarship review series. Part 4: Parent-child relationships at risk. *J Spec Pediatr Nurs.*, 15 (2), 111–134.
- Bax, M. Goldstein, M. Rosenbaum, P. Leviton, A. Paneth, N. Dan, B. et al. (2005). Executive Committee for the definition of cerebral palsy. Proposed definition and classification of Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol.*, 47, 571–6.
- Bilgin, S., Gozum, S. (2009). Reducing burnout in mothers with intellectually disabled child: An education programme. *Journal of Advanced Nursing*, 65, 2552-2561.
- Demiral, B. (2016). SP'li Çocukların Annelerinin Ortopedik Girişim Öncesi ve Sonrası Bakım Yükünün Belirlenmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Diamond, M. & Armento, M. (2005). Disabled Children. In: DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, editors. *Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice* 4 th. Ed. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. p.1493- 518.
- Doğan H. (2014). Serebral Palsili Engellilerde Yardımcı Cihaz Kullanımının Değerlendirilmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Efe, E., & İşler, A. (2013). Çocuklarda sinir sistemi hastalıkları, yaralanmaları ve hemşirelik bakımı. Conk, Z., Başbakkal, Z., Bal, Yılmaz H., Bolışık, B. *Pediatric hemşireliği*. 1th ed. (s. 651-658). Ankara: Özyurt Matbaacılık.
- Fen Gau, S. S., Chiu, Y. N., Soong, W. T., Lee, M. B. (2010). Parental characteristics, parenting style, and behavioral problems among Chinese children with down syndrome, their siblings and controls in Taiwan. *J Formos Med Assoc.*, 107, 693-703.
- Jan, M.M.S. (2006) Cerebral Palsy: Comprehensive Review An Update. *Ann.Saudi Med.*, 26 (2), 123-132.
- Karadağ G. (2014). Özel Gereksinimi Olan Çocuğa Sahip Ebeveynlerin Yaşadığı Zorluklar ve Çözüm Önerileri. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(6), 491-494.
- Kerem Günel, M. (2009). Rehabilitation of children with cerebral palsy from a physiotherapist's perspective. *Acta Orthop Traumatol Turc.*, 43(2),173–80.
- Kerem Günel, M., Türker, D., Özal, C., Kaya Kara, O. (2014). Physical Management of Children with Cerebral Palsy. In: Švraka E, editor. *Cerebral Palsy –Challenges for the Future*. Intech. p.29-72.
- Kerimoğlu, G. (2012). Serebral Palsili Çocuğu Olan Annelerin Algıladıkları Sosyal Destegin Anne Çocuk İlişkileri Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Livanelioğlu, A., & Günel, M.K. (2009). Serebral Palside Fizyoterapi. Ankara: Özbek Matbaası. s.30-5, 61-72.
- Matthews, D.J. & Balaban, B. (2009). Management of Spasticity in Children with CP. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 43(2), 81-86.

Mini-El Becerileri Sınıflandırma Sistemi. (2022).
file:///C:/Users/ASUS/Downloads/Mini-Manual.Ability.Classification.System.mini-
MACS.fronline.pdf. Erişim tarihi 5 Nisan 2023.

Odding, E., Roebroek, M.E., Stam, H.J. (2006). The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.*, 28(4), 183-91.

Palisano, R., Rosenbaum, P., Bartlett, D., Livingston, M. (2007). Gross motor function classification system expanded and revised. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1-4.

Panteliadis, C. P. (2015). Serebral palsi, multidisipliner yaklaşım. Ankara: Pelikan Kitabevi.

Schiariti, V., Klassen, A.F., Cieza, A., Sauve, K., O'Donnell, M., Armstrong, R., et al. (2014). Comparing contents of outcome measures in cerebral palsy using the International Classification of Functioning (ICF-CY): a systematic review. *Eur J Pediatr Neurol*, 18(1):1–12.

Sellers, D., Mandy, A., Pennington, L., Hankins, M., Morris, C. (2014). Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 56(3),245–51.

Serebral Palsili Bireyler İçin İletişim Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (İFSS). (2018). http://cfcs.us/wp-content/uploads/2018/11/CFCS_Turkish.pdf. Erişim tarihi 21 Nisan 2023.

Törüner, E. & Büyükgöneç, L. (2023). *Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları* (3. Baskı). Ankara: Güngörler Matbaacılık.

UNICEF, On My Mind The State Of The World' S Children Promoting, protecting and caring for children's mental health. (2021). <https://www.unicef.org/reports/state-worlds-children-2021>. Erişim tarihi 20 Nisan 2023.

Yalçın, S. Özaras, N. Dormans, J. (2000). *Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon*. İstanbul: Mas Matbaacılık, s.13-31, 51-6.

Yavuz, B. (2006). Serebral Palsili Çocukların Öz Bakım Becerilerini Geliştirme Düzeyleri ve Etki Eden Etmenlerin Belirlenmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.

Yılmaz E. (2005). Serebral Palsi Olgularının Rehabilitasyon Sonuçları. İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi.

Artık Nefes Almak İstiyorum- Apert Sendromu Olan Çocuğun Perioperatif Hemşirelik Bakımı

Pervin KÖKSEL¹
Ferdağ YILDIRIM²

GİRİŞ

Akrosefalosindaktili ile ilişkilendirilen Apert sendromu ilk kez 1906 yılında Fransız çocuk hekimi Eugene Apert tarafından bildirilmiştir (Ram and Bharani, 2020). Apert sendromu kranial süturların erken füzyonu (kranio-sinotoz) ile karakterizedir ve büyümeyi sınırlandırır (Khelkar et al., 2020). Sendromun görülme sıklığı 1/80.000 ile 1/160.000 dir. Otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık olan Apert sendromu kraniosinostoz, orta yüz retrüzyonu, palatal ve oküler anormallikler, eller ve ayaklarda sindaktili varlığı ile karakterizedir (Conrady et al., 2022; Piza-Kater, 2022; Staufer and Farr, 2020).

Apert sendromu olan çocuklarda sfenooksipital, sfenoetmoidal ve frontoetmoidal sütürler erken kaynaşır; turribrachycephalic kafatası görülür (Alam et al., 2022). Böylece sendromlu çocuklarda bitemporal genişleme ve oksipital düzleşme ile düz, uzun bir alın görünümü mevcuttur (Khan et al., 2023). Burun kısa, geniş, bombeli uçludur ve nazolabial açı azalmış (Lu et al., 2020). Orta yüz hipoplazisi, yüzün orta üçte birlik kısmının retrüze olmasına neden olur, göreceli mandibular prognatizm görülür. Dudaklar sıklıkla yamuk bir konfigürasyon alır. Sert damağın konfigürasyonu benzersiz görünmektedir ve orta hatta bir psödo-yarık ile sonuçlanan palatin çıkıntılarının iki taraflı şişmesi ile kemerli bir damak ile karakterizedir (Gill, 2022). Yumuşak damak yarığı vakaların %30'unda görülür. Ayrıca Apert sendromu vakaları genellikle koanal stenoz, trakeal kıkırdak anomalisi ve hava obstrüksiyonu dahil olmak üzere alt solunum yolu anormallikleri görülür (Kim et al. 2021; Horiuchi et al., 2021).

Apert sendromlu ile dünyaya gelen çocuklarda havayolu obstrüksiyonu nedenleri genellikle nazal pasaj açıklığının yeterli olmaması ve septum deviasyonudur (Al-Namnam et al., 2021; Forte et al. 2019). Özellikle horlama, gece nefes almada güçlük, uyku apnesi gibi semptomları olan hastalarda yüz retrüksiyonu şiddetlenebileceğinden CPAP/BİPAP kullanımı istenmediğinden septum deviasyonu onarımı için çoğunlukla operasyon gerekir (Piccin et al., 2020). Septum deviasyonu ile nazal görüntüyü değiştirmek için yapılan operasyonlara ise septorinoplasti olarak bilinir. Septorinoplastide amaç nazal görünüşü güzel kılmakla beraber septum deviasyonunun düzeltilmesi ve hava yolu açıklığının sağlanmasıdır (Kemal et al., 2022).

Perioperatif süreç boyunca cerrahi kalitenin sağlanmasında primer rol alan cerrahi hemşireleri, ameliyat öncesi hastanın fizyolojik olarak değerlendirilmesi ve gelişebilecek komplikasyonları tayin etmesi ve profilaktik önlem alması gerekmektedir (Topal Hançer and Demir, 2022). Özellikle öncelikli grupta yer alan hastaların cerrahi öncesinde yüksek olan anksiyetelerinin yönetimi, hastanın fizyolojik hazırlığı postoperatif süreçte komplikasyonsuz ve hasta memnuniyeti ile sonuçlanacak bir bakımın sağlanması için hemşirelere büyük

¹ Araştırma Görevlisi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Bölümü, 0000-0001-9451-9978

² Doçent Doktor, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, 0000-0002-0488-3088

sorumluluklar düşmektedir (Topal Hançer and Demir, 2022). Bu olgu sunumunda apert sendromu olan çocuk hastanın septorinoplasti sürecine yer verilmiştir.

Olgu Sunumu

38 yaşında annenin dördüncü çocuğu spontan vajinal yolla termde dünyaya gelen erkek hastamız MD.'nin ellerinde ve ayaklarında sindaktili tespit edilmiş. Anne ve babada akrabalık öyküsü olmayan hastamızın ailesinde benzer anomaliliğin görülmediği belirtildi. Apert sendromu tanısı alan hastamız kraniofasial bulguların hafiflemesi, sindaktili ve dental anomaliler sebebiyle defalarca kez opere olmuş. Hafif düzey mental retardasyonu olan M.D. 17 yaşında ameliyat olmaktan çok sıkıldığını ancak nefes almakta oldukça zorlandığını, gece uyumada zorluk çektiğini, yorgun uyandığını ve tek isteğinin artık nefes almak olduğunu belirtti. Hastamız cerrahi öncesinde oldukça anksiyeteliydi. Bir süre önce diğer insanlar gibi görünmek için bir dizi operasyon geçirdiğini ancak artık kendi durumunu kabullendiğini ve fonksiyonel ihtiyaçları için operasyon olmak istediğini belirten M.D.'nin 'her seferinde ölmekten korkuyorum, benim anestezi almam bile oldukça zor. Korkmam çok normal değil mi?' ifadeleri mevcut. Hasta preoperatif hazırlıklar için servise kabul edildi ve anestezi riski değerlendirildi. Ameliyat öncesi açlık süresi ve postoperatif sıvı elektrolit dengesizliğine yatkın olduğu için perioperatif süreçte uygun mayi desteği tayin edildi. Laboratuvar bulgularında sorun olmayan hasta operasyona alındı. Zor entübasyon sonrasında septorinoplasti operasyonu gerçekleştirildi. Hastanın intraoperatif dönemde hipotermiden korunması için aktif ve pasif ısıtma teknikleri kullanıldı. İntraoperatif dönemde fizyolojik parametreleri stabil seyreden hastamız anestezi sonrası uyanmada zorlandı ve postoperatif derlenme odasına alındı. Burnunda tamponları olan hastanın kanaması mevcuttu, hekim hastanın pansumanını adrenalinli kapattı ve kanama azaldı. Ajitasyonu olan hastanın derlenme süreci uzundu ancak sekonder komplikasyon gelişmedi. Vital bulguları stabilleşen hasta kulak burun boğaz servisine alındı. Postoperatif süreçte tamponlar sebebiyle rahatsızlık hissi olan hastamızın anestezi sonrası dördüncü saatte oral alıma başlaması istendi ancak hasta tolere edemediği için oral alımı tekrar stoplandı. Antiemetik tedavi verilen hasta intravenöz desteklendi. Bir saat kadar sonra oral alıma başlayan hasta kademeli mobilize edildi. Mobilizasyon sonrası daha da rahatladığını ifade eden hasta dik yatmaktan dolayı zorlandığını ancak kanama sebebiyle boğuluyormuş hissi yaşadığını için mecburen dik pozisyonda uzandığını belirtti. Hastaya postoperatif yirmi dört saat boyunca lokal buz uygulanması yapıldı. Postoperatif ikinci gün tamponları alınan hasta daha rahatladığını belirtti. M.D.'nin yüzünde ödem ve ekimoz mevcuttu. Antibiyotik, analjezik ve burun yıkama solüsyonu reçete edilerek hasta eksterne edildi. Onuncu gün nazal alçısı çıkarılan hasta halen nefes almakta zorlandığını ancak burnunun görünüşünden memnun olduğunu belirtti. Hastaya perioperatif dönemde verilen hemşirelik bakımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaya perioperatif dönemde verilen hemşirelik bakımı

AKUT AĞRI
Amaç
NRS puanının 7'den 3'e düşmesi, hastanın ağrısının azaldığını ifade etmesi
Hemşirelik girişimleri
Hastanın ağrısının yeri, şiddeti, süresi, sıklığı, niteliği, ağrısını azaltan/arttıran faktörleri belirlendi. Hastanın vital bulguları ölçüldü (Solunum, nabız, tansiyon, vücut sıcaklığı).
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağrı basamağına göre analjezik uygulandı.
Ağrı düzeyi tekrar değerlendirildi.

ANKSİYETE
Amaç
Stresle etkin baş etme yöntemlerini bilmesi, anksiyetenin azaldığını belirtmesi
Hemşirelik Girişimleri
Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak depresyon durumu değerlendirildi. Stresle baş etme yöntemleri anlatıldı (egzersiz, gevşeme, masaj, olumlu hayal kurma, müzik dinleme, duş alma, vb.). Hasta ile terapötik iletişim teknikleri kullanıldı. Yaşam tarzına göre pozitif bakış açısı geliştirebilmesi için neler yapabileceği tartışıldı. Spiritüel uygulamaları (dua etme, namaz kılma, vb.) varsa konforunun artması, umut olması, güçlü hissetmesi açısından uygulaması desteklendi. Yaşam planları hakkında konuşularak yaşam hedefleri belirlemesine yardımcı olundu. Sosyal destek varlığı değerlendirildi, sosyal destek almasına teşvik edildi.
UYKU ÖRÜNTÜSÜNDE BOZULMA
Amaç
Uykunun Güçlendirilmesi
Hemşirelik Girişimleri
Hastanın normal uyku örüntüsü belirlendi. Hastanın hemşirelik bakımı uyku/uyanıklık süresine uygun şekilde ayarlandı. Hastanın uykuya geçişini kolaylaştırmak için bir rutin program oluşturuldu. Uykudan önce stresörler ortadan kaldırıldı. Uykuyu geciktirecek kafein gibi içeceklerin alımından kaçınıldı. Hastanın gündüz uyuması engellendi.
DÜŞME RİSKİ
Amaç
Düşme riskine sebep olacak faktörler belirlenir ve önlem alınır. Güvenli, düşmenin engelleneceği çevre sağlanır.
Hemşirelik Girişimleri
Düşme riskini belirlemek için uygun bir ölçekle hastanın düşme riski tanımlandı., Hastanın güvenlik gereksinimlerine göre çevre düzenlemesi yapıldı., Yatak kenarları kaldırıldı. Düşme riskine sebep olabilecek çevresel özellikleri (kaygan zemin vb.) belirlendi ve önlem levhaları konuldu. Hastanın transferi sırasında yatak kilitlerini kapatıldı. Hasta transferinde yeterli personel ile hasta güvenliği sağlandı. Yatak yüksekliği ayarlandı ve yatak kilitleri kontrol edildi. Hastanın ihtiyacı olan malzemeler ulaşılabilir şekilde konumlandırıldı.

ÖZBAKIM YETERSİZLİĞİ
Amaç
Hasta özbakım gereksinimlerine aktif olarak katılır. Hasta özbakımı ile ilgili memnun olur.
Hemşirelik Girişimleri
Hastanın özbakımına katılım düzeyi belirlendi. Hastanın özbakım gereksinimi değerlendirildi. Hasta özbakımına katılması için teşvik edildi. Özbakım rutini oluşturuldu. Özbakım gereksinimlerinde hastaya desteklendi.,
SIVI ELEKTROLİT DENGESİZLİĞİ RİSKİ
Amaç
Normal serum elektrolit dengesi korunacak.
Hemşirelik Girişimleri
Hastanın vital bulguları ve labarotuvuar bulguları kontrol edilir. Hastaya uygun intavenöz sıvı takviyesi yapılır. Cerrahi öncesi hastanın açlık süresi kısaltılır. Postoperatif hastada bulantı kusma yönetilir. Postoperatif hasta erken oral alıma teşvik edilir.
BEDEN ISISINDA DEĞİŞİM-HİPOTERMİ
Amaç
Hipotermi önlenecek. Hastanın vücut sıcaklığı normal değerler arasında olacak
Hemşirelik Girişimleri
Hipotermiye neden olan faktörler değerlendirilir. Hastanın vital bulguları kontrol edilir. Aktif ve pasif ısıtma yöntemleri kullanılır.
ORAL MUKOZ MEMBRANDA BOZULMA RİSKİ
Amaç
Oral mukoz mebran hijyeni sağlanır.
Hemşirelik Girişimleri
Bireyin oral mukozası değerlendirildi. Hastanın ağız kuruluğunun önlenmesi için sıvı tüketimi arttırıldı. Ağız solunumu yapan hastanın dudakları yağ bazlı kremlerle nemlendirildi.
ENFEKSİYON RİSKİ
Amaç

Bireyde, enfeksiyon belirti ve bulgusu gözlemlenmez
Hemşirelik Girişimleri
El hijyeni önemi anlatıldı. Enfeksiyonun lokal ve sistematik belirti bulgularını incelendi. Hastaya uygulanan tıbbi müdahalelerde gerektiğinde aseptik tekniklere özen gösterildi. Hastanın yeterli beslenmesi, dinlenmesi sağlandı.
ASPIRASYON RİSKİ
Amaç
Bireyin beslenmesi aspirasyon gelişmeden sağlanır
Hemşirelik Girişimleri
Hastanın dispne, öksürme, siyanoz, sesli solunum, solunum hızında artma, tükürük salgısında artma, hipertermi gibi aspirasyon belirtilerini değerlendirmek, Hastaya uygun pozisyon vermek

TARTIŞMA

Fetal ultrasonografi gelişimi ile ailelere gebeliği sonlandırma seçeneği verilmiş ve son yıllarda apert sendromu olguları azalmıştır (Munarriz et al., 2020). Prenatal dönemde başlayan kraniosinostoz ve sindaktili ile karakterize olan sendromda koronal süturdeki füzyon sebebi ile kranial fossann ön arka boyu kısadır (Fowler et al., 2022). Sfenoid kemiği öne doğru yerleşmesi sebebiyle frontal kemik engellenir maksiller kemik üç düzlemde gelişim gösteremez (Willie et al., 2022). Bu nedenle Apert sendromlu hastalarda maksiller yükseklik, nazal kavitenin genişliği, nazofarengeal yükseklik azalmıştır (Chavda et al., 2021). Böylece orofarengeal, nazofarengeal boşluk gelişimi oldukça sınırlıdır ve respiratuvar semptomlar oldukça sık görülür (Droubi et al., 2022). Özellikle uyku esnasında kasların gevşemesi ile obstrüktif uyku apnesi sık görülen hastalarda nazal oksijen verilebilir (Lu et al., 2020). CPAP, BPAP uygulaması yüz retrüksiyonunu daha da kötüleştireceğinden kullanılamaz. Apert sendromlu hastalarda havayolu açıklığının sağlanması için cerrahi girişimler gerekebilir (Lu et al., 2021). Havayolu açıklığının korunması için sıklıkla uygulanan cerrahilerden biri olan septoplasti, septum deviasyonuna bağlı nefes almada güçlük yaşayan kişiler için uygulanır (Sasindran et al., 2020). Cerrahi işlemde konkaların durumu da değerlendirilir. Septoplasti cerrahisi ile nazal fonksiyon korunması amaçlanırken, nazal görünüşü iyileştirmek için rinoplasti operasyonu da yapılabilir (Topal Hançer and Demir, 2022). İki cerrahinin birlikte uygulanması ise septorinoplasti olarak bilinmektedir (Mahato et al., 2021; Fuller et al., 2018). Septorinoplasti kemik ve kıkırdaklara uygulanan cerrahi bir işlem olduğu için iyileşme süreci uzundur (Mohebbi and Yarahmadi, 2022). Ayrıca septorinoplasti olacak hastaların preoperatif dönemde burun fonksiyonlarının değerlendirilmesi, hasta beklentilerinin belirlenmesi gerekmektedir (Menger et al., 2015). Uzun tedavi süreci ve detaylıca planlanması gereken bu cerrahi işlemde hemşireler primer rol oynamaktadır. Özellikle durumu olan hastaların tayin edilmesi, fizyolojik olarak değerlendirilmesi ve psikolojik esenliğin sağlanması için preoperatif dönemde hemşireler hastaların ayrıntılı anamnezini almalı, hasta beklentilerini dikkatlice dinlemelidir (Kemal et al., 2022). Gerçekçi olmayan beklentiler hastaların postoperatif süreçte memnuniyetini etkileyeceği için özellikle belirlenmelidir.

Cerrahi geçirecek tüm hastalar belirsizlik kaynaklı anksiyete yaşarlar. Preoperatif dönemde yaşanan anksiyete cerrahi kaliteyi direkt etkileyeceği için iyi yönetilmelidir (Eijlers

et al., 2019). Bu dönemde hastanın laboratuvar sonuçları değerlendirilmeli ve hastanın fizyolojik olarak ameliyata hazırlanması sağlanmalıdır (Shehan et al., 2023). Apert sendromlu bireylerde sıvı elektrolit dengesizliği özellikle sodyum dengesizliği sık görüleceği için sodyum değerleri kontrol edilmeli perioperatif dönemde verilecek intravenöz sıvı takviyesi göz sodyum dengesi göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastanın açlık süresi ameliyat sonrası cerrahi alan enfeksiyon riskini arttırdığı için kısaltılmalıdır (Fawcett and Thomas, 2019; Tsukamoto and Yokoyama, 2015). İntraoperatif dönemde hastanın hipotermiden korunması, ameliyathane kaynaklı basınç yaralanmasının önlenmesi, hasta güvenliğinin sağlanması, mahremiyetinin korunmasında büyük sorumluluğu olan hemşirelerin hasta derlenme ünitesine alındığında da bir dizi sorumlulukları vardır (Ji et al., 2022; Liu and Qi, 2021; İnce et al. 2021; Aloweni et al., 2019). Bu dönemde fizyolojik parametrelerin sık kontrolü, hemodinaminin korunması, hastada erken dönem komplikasyonlarının tayin edilmesi gerekmektedir (Michard et al., 2019). Hemodinamik stabilitesi sağlanan hasta servise alındığında, hasta güvenliğinin sağlanması, hastaya uygun pozisyon verilmesi, ağrı yönetimi, beslenme ve mobilizasyonunun sağlanması, postoperatif dönemde yaşanacak komplikasyonları etkin yönetmesi oldukça önemlidir (Ji et al., 2022; Hall et al., 2020). Septorinoplasti cerrahisi sonrasında yüzde oluşan ekimoz ve ödemi azaltmak için soğuk uygulama yapmak, hasta ağız solunumu yaptığı için ağız içi bakımların verilmesi, kanamaya bağlı regürjitasyonun oluşmaması için hastaya uygun pozisyon verilmesi, bulantı kusma yönetimi hasta memnuniyetini sağlamakla beraber cerrahi kaliteyi arttıracaktır (Motamed et al., 2022; Dikici et al., 2021; Gerecci et al., 2019). Septorinoplasti cerrahisi geçiren hastalar uzun izlemler gerektiği için bilgileri kayıt edilmeli evde ilaç kullanımı, ağrı yönetimi, hastaneye gelmesi gereken durumlar özellikle açıklanmalıdır (Bulut et al., 2018). Apert sendromlu hastarda mental retardasyon genellikle eşlik ettiği için eğitime ebeveynlerin katılımı sağlanmalıdır. Sendroma sahip bireyler sindaktili sebebiyle özbakım becerilerini yerine getirmekte zorlandığı için özbakım gereksinimleri belirlenmeli perioperative süreç boyunca hastanın gereksinimine göre özbakımına katkı sağlanmalıdır (Saydam et al., 2021).

SONUÇ

Septorinoplasti cerrahisi iyileşme süreci uzun olan cerrahi prosedürlerden biridir. Septorinoplastide estetik algı kişisel farklılıklar gösterdiği için hastaların beklentilerinin tayin edilmesi oldukça önemlidir. Hastaların nazal görünüş beklentileri ile birlikte hava yolu açıklığının sağlanması gerekmektedir. Apert sendromlu hastalarda havayolu obstrüksiyonu sık görülmesi sebebiyle septorinoplasti cerrahisi sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak Apert sendromuna bağlı anomaliliklerin olması, hastanın havayolu açıklığının sağlanmasının zor olması, sıvı elektrolit dengesizliğine daha yatkın olmaları, genellikle sendroma mental retardasyonun eşlik etmesi gibi birçok faktörden dolayı cerrahi ekip zorlanmaktadır. Cerrahi sürecin tamamında etkin rol alan hemşirelerin özellikli grup olan hastaların bakımında daha titiz davranması, gelişebilecek komplikasyonlara karşı hazırlıklı olması, hasta esenliğinin sağlanması için konu hakkında bilgi sahibi olması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Alam, M. K., Alfawzan, A. A., Srivastava, K. C., Shrivastava, D., Ganji, K. K., & Manay, S. M. (2022). Craniofacial morphology in Apert syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 5708. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09764-y>
- Aloweni, F., Ang, S. Y., Fook-Chong, S., Agus, N., Yong, P., Goh, M. M., Tucker-Kellogg, L., & Soh, R. C. (2019). A prediction tool for hospital-acquired pressure ulcers among surgical patients: Surgical pressure ulcer risk score. *International wound journal*, 16(1), 164–175. <https://doi.org/10.1111/iwj.13007>
- Bulut, O. C., Wallner, F., Oladokun, D., Kayser, C., Plath, M., Schulz, E., Plinkert, P. K., & Baumann, I. (2018). Long-term quality of life changes after primary septorhinoplasty. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 27(4), 987–991. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1761-8>
- Chavda, V., Shah, A., & Chaudhari, D. (2021). Acrocephalosyndactyly Type 1 (Apert Syndrome): A Case Report. *Indian dermatology online journal*, 12(6), 958–959. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_686_20
- Conrady, C. D., Patel, B. C., & Sharma, S. (2022). Apert Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Dikici, O., Özmen, S., Dikici, G. K., Muluk, N. B., & Akkuzu, Ç. Ç. (2021). Does Septorhinoplasty-Related Periorbital Edema Affect Intraocular Pressure and Retina?. *Ear, nose, & throat journal*, 100(2), 116–123. <https://doi.org/10.1177/0145561319875734>
- Droubi, L., Laflouf, M., Tolibah, Y. A., & Comisi, J. C. (2022). Apert Syndrome: Dental management considerations and objectives. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 12(3), 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.04.002>
- Droubi, L., Laflouf, M., Tolibah, Y. A., & Comisi, J. C. (2022). Apert Syndrome: Dental management considerations and objectives. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 12(3), 370–375. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.04.002>
- Eijlers, R., Dierckx, B., Staals, L. M., Berghmans, J. M., van der Schroeff, M. P., Strabbing, E. M., Wijnen, R. M. H., Hillegers, M. H. J., Legerstee, J. S., & Utens, E. M. W. J. (2019). Virtual reality exposure before elective day care surgery to reduce anxiety and pain in children: A randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology*, 36(10), 728–737. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001059>
- Fawcett, W. J., & Thomas, M. (2019). Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines. *Anaesthesia*, 74(1), 83–88. <https://doi.org/10.1111/anae.14500>
- Forte, A. J., Lu, X., Hashim, P. W., Steinbacher, D. M., Alperovich, M., Persing, J. A., & Alonso, N. (2019). Airway Analysis in Apert Syndrome. *Plastic and reconstructive surgery*, 144(3), 704–709. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005937>
- Fowler, P., Hallang, S., & Snape, L. (2022). Apert syndrome: an informative long-term dentofacial outcome. *BMJ case reports*, 15(3), e245224. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245224>

- Fuller, J. C., Levesque, P. A., & Lindsay, R. W. (2018). Functional septorhinoplasty in the pediatric and adolescent patient. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 111, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.003>
- Gerecci, D., Casanueva, F. J., Mace, J. C., Annen, A., Barrett, D. M., Kim, M. M., Wang, T. D., Smith, T. L., & Loyo, M. (2019). Nasal obstruction symptom evaluation (NOSE) score outcomes after septorhinoplasty. *The Laryngoscope*, 129(4), 841–846. <https://doi.org/10.1002/lary.27578>
- Gill K. G. (2022). Congenital musculoskeletal anomalies - key radiographic findings. *Pediatric radiology*, 52(4), 777–785. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05200-x>
- Hall, B. R., Billue, K. L., Hon, H., Sanders, S. E., Barrientos, S., Flores, L. E., Nicholas, T., Shostrom, V., Meyer, B., & Johnson, P. J. (2020). No Opioids after Septorhinoplasty: A Multimodal Analgesic Protocol. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 8(12), e3305. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003305>
- Horiuchi, S., Sato, H., Iwasa, A., Ichihara, A., Tenshin, H., Watanabe, K., Hiasa, M., Hashimoto, I., & Tanaka, E. (2021). Long-term Management of a Patient with Apert Syndrome. *The journal of contemporary dental practice*, 22(10), 1184–1190.
- Ince, B., Zuhour, M., Yusifov, M., Erol, A., & Dadaci, M. (2021). The Impact of Surgical Procedures During Septorhinoplasty on the Intraoperative Pain Response. *Aesthetic surgery journal*, 41(11), NP1421–NP1426. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab234>
- Ji, J., Gu, X., & Xiao, C. (2022). Comparison of Perioperative Active or Routine Temperature Management on Postoperative Quality of Recovery in PACU in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy: A Randomized Controlled Study. *International journal of general medicine*, 15, 429–436. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S342907>
- Ji, X. L., Li, H. B., Liu, N., & Li, R. H. (2022). *Zhonghua yi shi za zhi (Beijing, China : 1980)*, 52(2), 100–104. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112155-20200121-00012>
- Kemal, Ö., Tahir, E., Kavaz, E., & Karabulut, H. (2022). Impact of Functional and Aesthetic Factors on Patient Satisfaction in Septorhinoplasty. *Turkish archives of otorhinolaryngology*, 60(1), 36–41. <https://doi.org/10.4274/tao.2022.2021-12-10>
- Khan, Q. A., Farkouh, C., Uzair, M., & Ghosh, B. (2023). Clinical manifestations of Apert syndrome. *Clinical case reports*, 11(2), e6941. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6941>
- Khelkar, P. C., Kadam, A. N., Karjodkar, F. R., & Sansare, K. P. (2020). Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 38(4), 430–433. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_434_20
- Khelkar, P. C., Kadam, A. N., Karjodkar, F. R., & Sansare, K. P. (2020). Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 38(4), 430–433. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_434_20
- Kim, B. S., Shin, H. R., Kim, H. J., Yoon, H., Cho, Y. D., Choi, K. Y., Choi, J. Y., Kim, W. J., & Ryoo, H. M. (2021). Septal chondrocyte hypertrophy contributes to midface deformity in a mouse model of Apert syndrome. *Scientific reports*, 11(1), 7979. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87260-5>
- Liu, M., & Qi, L. (2021). The related factors and countermeasures of hypothermia in patients during the anesthesia recovery period. *American journal of translational research*, 13(4), 3459–3465.

Lu, X., Forte, A. J., Park, K. E., Allam, O., Alperovich, M., Steinbacher, D. M., Tonello, C., Alonso, N., & Persing, J. A. (2021). Morphological Basis for Airway Surgical Intervention in Apert Syndrome. *Annals of plastic surgery*, 87(1), 59–64. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002601>

Mahato, N. B., Regmi, D., & Bista, M. (2021). Septorhinoplasty among Patients who Visited the Outpatient Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery of a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 59(237), 432–436. <https://doi.org/10.31729/jnma.6503>

Menger, D. J., Richard, W., Swart, K. M., & Grolman, W. (2015). Does Functional Septorhinoplasty Provide Improvement of the Nasal Passage in Validated Patient-Reported Outcome Measures?. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 77(3), 123–131. <https://doi.org/10.1159/000381025>

Michard, F., Biais, M., Lobo, S. M., & Futier, E. (2019). Perioperative hemodynamic management 4.0. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 33(2), 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.04.002>

Mohebbi, A., & Yarahmadi, A. (2022). Association Between Satisfaction with Nasal Appearance and Olfactory Function in Patients Undergoing Septorhinoplasty Surgery. *Archives of Iranian medicine*, 25(5), 314–318. <https://doi.org/10.34172/aim.2022.51>

Motamed, C., Weil, G. G., & Bourgain, J. L. (2022). Impact of extending prevention of postoperative nausea and vomiting for cancer surgical patients in the PACU: a before and after retrospective study. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 72(6), 762–767. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.007>

Munarriz, P. M., Pascual, B., Castaño-Leon, A. M., García-Recuero, I., Redondo, M., de Aragón, A. M., & Romance, A. (2020). Apert syndrome: Cranial procedures and brain malformations in a series of patients. *Surgical neurology international*, 11, 361. https://doi.org/10.25259/SNI_413_2020

Piccin, O., Sgarzani, R., & Morselli, P. G. (2020). Airway Analysis in Apert Syndrome: The Role of Drug-Induced Sleep Endoscopy. *Plastic and reconstructive surgery*, 145(3), 660e–661e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006585>

Piza-Katzer H. (2022). Entwicklungen in der Diagnostik und Planung der Therapie bei der Apert-Hand [Developments in the Diagnosis and Therapeutic Strategy of the Apert Hand]. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefasse : Organ der V...*, 54(3), 187–196. <https://doi.org/10.1055/a-1839-6362>

Ram, A., & Bharani, A. (2020). Apert Syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 68(9), 70.

Sasindran, V., Harikrishan, B., & Mathew, N. (2020). Cosmetic and Functional Outcomes of Septorhinoplasty. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 72(2), 194–199. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01756-1>

Saydam, S. Z., Çüçülayef, D., Doğan, T. N., Crerand, C. E., & Özek, M. (2021). Social Experiences of Turkish Parents Raising a Child With Apert Syndrome: A Qualitative Study. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 58(3), 354–361. <https://doi.org/10.1177/1055665620944761>

Shehan, J. N., Liu, J., LeClair, J., Mahoney, T. F., Levi, J. R., & Ezzat, W. H. (2023). Pediatric septorhinoplasty: Current attitudes and practices by facial plastic and reconstructive surgeons. *American journal of otolaryngology*, 44(1), 103684. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103684>

Stauffer, A., & Farr, S. (2020). Is the Apert foot an overlooked aspect of this rare genetic disease? Clinical findings and treatment options for foot deformities in Apert syndrome. *BMC musculoskeletal disorders*, 21(1), 788. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03812-2>

Topal Hançer, A., & Demir, P. (2022). Postoperative Telenursing During the COVID-19 Pandemic: Improving Patient Outcomes. *Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses*, S1089-9472(22)00604-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2022.11.011>

Tsukamoto, M., & Yokoyama, T. (2015). Alternative Methods for Nasotracheal Intubation and Extubation in a Patient With Apert Syndrome. *Anesthesia progress*, 62(3), 122–124. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.3.122>

Willie, D., Holmes, G., Jabs, E. W., & Wu, M. (2022). Cleft Palate in Apert Syndrome. *Journal of developmental biology*, 10(3), 33. <https://doi.org/10.3390/jdb10030033>

Friedreich's Ataksili Erkek Hastanın Fizik Tedavi Süreci Bir Vaka Raporu

Halit ÇELİK¹

Introduction

Alman bir patolojist olan Nikolaus Friedreich tarafından (1825-1882) 1863 yılında tanımlanan Friedreich's Ataksisi (FA), FXN geni tarafından kodlanan bir protein olan frataksin eksikliğine bağlı olarak gelişen bir otozomal resesif bir hastalıktır. Frataksin proteini normal mitokondriyal işlevin gerçekleşmesini sağlamaktadır, frataksin eksikliği durumunda ise hücre mitokondrilerinde demir birikimi meydana gelir ve buna bağlı olarak oksidatif stresin ortaya çıkmasıyla enerji üretiminin bozulmasına yol açmaktadır. Mitokondri içinde gerçekleşen oksidatif stres mitokondriyal yıkımı arttırmakta ve insan vücudunda bulunan periferik sinirler ve omurilik gibi bölgelerde dejenerasyona neden olmaktadır. (Schulz ve Pandolfo, 2013: 1-3)

Friedreich's Ataxia hastalığında görülen birincil sinir sistemi değişikliklerini medulla spinalisteki dorsal kök ganglionundaki hücre kayıplarını ve bunu takiben spinocerebellar tractus ve columna posteriora ortaya çıkan dejenerasyonlar olarak ifade edebiliriz (Herrero vd., 2010: 139-144).

Friedreich's Ataksi hastalığının keşfi 1863 yılında Nikolaus Friedreich tarafından tanımlanmasından günümüze kadar süre gelmektedir. Hastalığın genetik olarak aktarılması 1876 yılında açıklanmıştır.(Koeppen, 2013: 4-10) 1876 yılından tam 120 yıl sonra Campuzano ve ark. tarafından hastalığın altında yatan genetik hasar açıklanmıştır (Campuzano vd., 1996: 1423-1427). En çok karşılaşılan kalıtsal ataksi olarak tanımlanan FA'nın prevalansı Avrupa popülasyonunda yaklaşık olarak 1/50.000 olarak belirtilirken bu hastalığın taşıyıcı sıklığı ise 1/120 olarak belirtilmiştir (Campuzano vd., 1996: 1423-1427; Skre, 2008: 287-298; Vankan, 2013: 11-20). Genellikle hastalarda görülen ilk belirtiler yürüme zorluğu, alt ekstremitelerde tendon refleksi kaybı, eğilip kalkmada zorlanma şeklinde görülebilir. Hastalar yürürken taban teması açıklığını artırma eğilimindedirler. Sıklıkla hastalar 10-15 yaş arasında tekerlekli sandalyeye bağımlı olma durumuna gelirler (Harding ve Zilkha, 1981: 589-620; Portaro vd., 2019: e14447; V. vd., 2014a: 133-135).

Hastalığın kadın ve erkeklerde görülme sıklığı aynı olup, bu hastaların ortalama yaşam süreleri (kaza veya intihar dışında) $37,54 \pm 14,35$ 'tir (Harding, 1981: 589-620).

Friedreich's Ataxia tanısı almış kişilerde meydana gelen sinir hasarı bu kişilerde kas kuvvetinin azalması, denge koordinasyon problemleri, yürüme problemleri, kardiyovasküler problemler, endokrin sistemde bozulmalar, günlük yaşam aktivitelerinde yaşanan zorluklar, kaslarda meydana gelen kısılmalar ve eklemlerdeki dejenerasyonlar sonucu ortaya çıkan deformiteler gibi problemlere yol açmaktadır (Maring ve Croarkin, 2007: 1687-1696). Ortaya çıkan bu problemler zamanla kişide ortaya çıkan bağımsız yürüme yeteneğinin kaybolması, kardiyovasküler kapasitenin azalması, eklemlerde bazı deformitelerin ortaya çıkması gibi durumlarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Biz de bu durumları göz önüne alarak 22

¹ Halit ÇELİK, Research Asistant, Sakarya University of Applied Science, Nursing

yaşındaki erkek hasta üzerinde gerçekleştirdiğimiz fizik tedavi sürecini bir vaka sunumu olarak hazırladık.

Olgu Sunumu

Bilgilendirilmiş onamı alınan ve şu anda bağımsız olarak yürüyemeyen 22 yaşında erkek hastada ilk şikayetler yaklaşık olarak 10-12 yaşlarında denge kaybı ve sık düşmeler ile başlamıştır. Hastaya 15 yaşında yapılan fiziksel ve nörolojik değerlendirme, aile öyküsü sorgulanması, BT, MRG ve laboratuvar testleriyle yapılan FA gen testi sayesinde Friedreich's Ataxia tanısı konmuştur. Tanı konulduktan sonra hasta fizik tedavi sürecine alınmış olup Türkiye'de bulunan farklı merkezlerde fizik tedavi süreci devam etmektedir.

Ailesinde uzaktan akraba evliliği öyküsü bulunan erkek hastada fiziksel şikayetler ve akciğer kapasitesinde azalma haricinde herhangi bir kronik hastalık eşlik etmemektedir. Hastanın 19 yaşındaki kız kardeşi de FA tanısı almış olup, tip 1 diyabet hastalığı tanısı bulunmaktadır. Hastalığın progresyonu kız kardeşte erkek kardeşe benzer olarak seyretmektedir.

Hastamızda 10-12 yaşlarında başlayan denge kaybı ve düşme şikayetleri zamanla artmış ve hasta 17 yaşına geldiğinde bağımsız olarak yürümeye yeteneğini kaybetmiş ve kanediyen yardımı ile yürümeye başlamıştır. 19 yaşına geldiğinde kafo ve walker kullanarak uzun bir süre yürüeyen hasta şu anda (22) hkafo ve walker ile dengesi bozulmadan yaklaşık olarak 100 adım atabilmektedir. Hkafo yardımı ile ayakta durmakta güçlük çeken hastada oturma dengesinde de bozulmalar görülmekte, desteksiz olarak otururken özellikle laterale doğru yaptığı omuz hareketlerinde ve dışardan gelen darbelere karşı dengesi bozulmaktadır. Emekleme pozisyonunda da oturma pozisyonu gibi denge kaybı görülmektedir.

Fizik Tedavi Değerlendirilmesi

Hastanın temel fonksiyonel yeteneklerini, kas gücünü, duyu kaybını, eklem hareket açıklığını, denge ve koordinasyonunu ayrıca yürüyüşünü değerlendirmek için kapsamlı bir değerlendirme yapıldı. Yapılan bu değerlendirmeler hastaya uygulanacak olan kişiye özel fizik tedavi sürecinin planlanması için gerekliydi. Gerçekleştirilen duyu muayenesinde hastada ağrı, ısı, dokunma ve basınç gibi yüzeysel duylarda herhangi bir kayıp olmadığı; Sterognozi, barognozi, iki nokta ayırımı gibi kortikal duylarda bozulma olmadığı; fakat proprioception duyusunda bozulma olduğu görülmüştür.

Hastada yapılan manuel kas testlerine göre m. quadriceps, m. gluteus maximus, m. gluteus medius, hamstring, m. deltoideus, m. tibialis anterior gibi ana kaslarda atrofiyle birlikte kas kuvvet kaybı görülmüştür. Yapılan manuel kas testi sonuçları aşağıdaki tabloda yer almaktadır (tablo 1).

Tablo 1. Hastada Uygulanan Manuel Kas Testi Sonuçları

Test Uygulanan Kas	Kas Testi Sonucu
Diz Ekstansörleri	3-
Kalça Fleksörleri	2+
Kalça Abduktörleri	3-
Diz Fleksörleri	3-
Omuz Fleksörleri	3+

Omuz Abduktörleri	3
Ayak Bileği Dorsifleksiyonu	3
Gövde Fleksörleri	3-

Hastanın her iki ayağında da pes cavus deformitesi gelişmiştir. Hastanın omurgasını değerlendirdiğimiz zaman kyphoscoliosis deformitesinin geliştiğini görmekteyiz. Bunu yanı sıra alt ekstremité arka grup kaslarından hamstring ve triceps surae kaslarında kısalma mevcut olup, üst ve alt ekstremité kaslarında bilateral olarak görülen kas kuvvetinde azalma durumu, gluteal kaslarda ve abdominal kaslarda da belirgin olarak görülmüştür. Kas kuvvetindeki azalma durumu hastada oturma pozisyonunda, emekleme pozisyonunda, ayakta durma pozisyonunda mevcut olan denge problemlerine negatif yönde etki etmiştir.

Denge ve koordinasyon değerlendirilmesinde Berg Denge Ölçeği ve Romberg Testi gibi çeşitli standart testler kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler sonucu ortaya çıkan tablo koordinasyonda görülen bozulmaların yanı sıra statik ve dinamik dengede önemli bozulmalar olduğunu göstermiştir.

Terapötik Amaçlar ve Hedefler

Bu hastada uygulanan fizik tedavinin birincil hedefleri, denge, koordinasyon, kas gücü ve yürümenin iyileştirilmesinin yanı sıra hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ortaya çıkabilecek olan kardiyovasküler problemler gibi ikincil komplikasyonların ele alınmasıdır. Terapi planının hedefleri aşağıdaki gibidir:

- Genel işlevsel hareketliliği ve bağımsızlığın kazanılması
- Eklem Hareket açıklığını optimal düzeye getirmesi
- Düşme ve Yaralanma riskinin azaltılması
- Deformasyonlarının ilerlemesinin durdurulması
- Kardiyovasküler kapasitenin geliştirilmesi

Fizik Tedavi Müdahaleleri

Hastada yapılan değerlendirme sonuçlarına dayanarak, hastada kişiye özel belirlediğimiz ihtiyaçlarını karşılamak için kapsamlı bir fizik tedavi planı geliştirildi. Müdahaleler şunları içeriyordu:

Güçlendirme Egzersizleri: Hastada yapılan değerlendirmeler sonucunda kas kuvvetinde azalma olduğu tespit edilen kasları hedef alan progresif bir direnç egzersiz programı planlandı. Programda özellikle büyük kas gruplarını içeren kalça, diz ve ayak bileği kasları için kuvvetlendirme egzersizleri içermekte olup, otur kalk ve köprü kurma, gövde fleksiyonu-ekstansiyonu, diz fleksiyonu-ekstansiyonu, kalça fleksiyonu-ekstansiyonu-abduksiyonu-adduksiyonu, Omuz fleksiyon-ekstansiyon adduksiyonu gibi hastanın günlük yaşam fonksiyonlarını gerçekleştirmesini kolaylaştırabilecek fonksiyonel aktivitelere ağırlık verildi.

Hareket Açıklığı Egzersizleri: Eklem hareketliliğini ve esnekliğini geliştirmek için eklem hareket açıklığında kayıp olduğu tespit edilen bölgelerdeki açıklığı korumak ve optimal düzeye getirmek için hastaya bir dizi hareket egzersiz programı tasarlandı. Bu program, etkilenen eklemler için pasif ve aktif hareket açıklığı egzersizlerinin yanı sıra kas gerginliğini ve eklem kontraktürlerini gidermek için germe egzersizlerini içeriyordu.

Denge ve Koordinasyon Egzersizleri: Hasta, statik ve dinamik dengesini iyileştirmek ve genel fonksiyonel hareketliliğini geliştirmek için denge ve koordinasyon eğitim faaliyetlerine katıldı. Bu egzersizler ayakta durma, oturma ve emekleme pozisyonlarında gerçekleştirildi. Hastaya bu pozisyonlardaki dengede kalma süresini ve dışarıdan gelebilecek kuvvetleri karşı koyma becerisini artıracak egzersizler verildi. Ayakta durma dengesi çalışırken hasta hkafo yardımı ile egzersizlerine devam etti.

Yürüme Eğitimi: Yürüme eğitimi, hastanın fizik tedavi planının en önemli bileşenlerinden biriydi. Hastaya hkafo ve walker yardımı ile yürüyüş egzersizleri verildi. Yürüyüş paternini geliştirmek için ayna gibi görsel ipuçları, paralel bar gibi yardımcı cihazlar kullanıldı.

Kardiyopulmoner Egzersizler: Kardiyopulmoner dayanıklılığı geliştirmek için hasta dereceli bir egzersiz programına da dahil edilmiştir. Bu program balon şişirme, üfleme nefes egzersizlerini ayrıca doğru nefes alıp verme eğitimlerini içeriyordu.

Sonuçlar ve İlerleme: Bir yıllık fizik tedavi sürecinde hasta kas kuvveti, hareket açıklığı, denge, koordinasyon ve yürüyüşte önemli gelişmeler gösterdi. Bu iyileştirmeler, geliştirilmiş işlevsel hareketlilik ve bağımsızlığın yanı sıra düşme ve yaralanma riskinde bir azalmaya çevrildi. Ayrıca, hasta yaşam kalitesinde genel bir iyileşmeye katkıda bulunan sosyal ve eğlence faaliyetlerine katılabilirdi. Friedreich Ataksisi tedavisi olmayan ilerleyici bir hastalık olsa da bu vaka çalışmasında uygulanan fizik tedavi müdahaleleri hastanın semptomlarını yönetmede ve günlük yaşamını iyileştirmede başarılı olmuştur.

Tartışma

Friedreich's Ataksisi (FA), FXN geni tarafından kodlanan bir protein olan frataksin eksikliğine bağlı gelişen bir otozomal resesif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Frataksin proteini normal mitokondriyal işlevin gerçekleşmesini sağlamaktadır, frataksin eksikliği durumunda ise hücre mitokondrilerinde demir birikimi meydana gelir ve buna bağlı olarak oksidatif stresin ortaya çıkmasıyla enerji üretiminin bozulmasına yol açmaktadır. Mitokondri içinde gerçekleşen oksidatif stres mitokondriyal yıkımı arttırmakta ve insan vücudunda bulunan periferik sinirler ve omurilik gibi bölgelerde dejenerasyona neden olmaktadır (Schulz ve Pandolfo, 2013: 1-3).

Friedreich's Ataxia tanısı almış kişilerde meydana gelen sinir hasarı bu kişilerde kas kuvvetinin azalması, denge koordinasyon problemleri, yürüme problemleri, kardiyovasküler problemler, endokrin sistemde bozulmalar, günlük yaşam aktivitelerinde yaşanan zorluklar, kaslarda meydana gelen kısılmalar ve eklemlerdeki dejenerasyonlar sonucu ortaya çıkan deformiteler gibi problemlere yol açmaktadır. Ortaya çıkan bu problemler zamanla kişide ortaya çıkan bağımsız yürüme yeteneğinin kaybolması, kardiyovasküler kapasitenin azalması, eklemlerde bazı deformitelerin ortaya çıkması ve bunlara sekonder olarak ortaya çıkan sağlık problemleriyle karşılaşılmasına neden olmaktadır (Maring ve Croarkin, 2007: 1687-1696).

Biz bu makalede 10-12 yaşlarında belirtileri ortaya çıkmaya başlayan, 17 yaşında bağımsız yürüme yeteneğini kaybeden, şu anda 22 yaşında olan hastanın vaka sunumunu ortaya koyduk. Literatürü incelediğimizde belirtileri tanı konulma süreci 7, 9 gibi farklı yaşlarda gerçekleşen hastalar olduğunu görmekteyiz (Islam vd., 2015: 139-141; V. vd., 2014b: 133-135).

Biz olgumuzda yüzeysel ve derin duylarda kayıp olmadığı, sadece proprioception duyusunda kayıp olduğunu bildirmiştik. Jhy Gong ve arkadaşlarının yayınladığı olgu sunumunda alt ekstremitelerin distalinde vibration duyusunda kayıp olduğunu bildirmişlerdir (Hou ve Jankovic, 2003).

Literatürde bildirilen vakalarda genel olarak FA tanısı almış kişilerde bizim vakamıza benzer olarak scoliosis durumu bildirilmiştir (Maring ve Croarkin, 2007: 1687-1696; V. vd., 2014b: 133-135; Zesiewicz vd., 2020: 1215-1228).

Biz hastamızın kardiyopulmoner kapasitesini artırmak ve ortaya çıkabilecek kalp akciğer rahatsızlarının önüne geçmek için aerobik egzersizler uygulamıştık. Literatüre incelediğimizde de yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner kapasitenin desteklenmesi için aerobik egzersizlerin önemi vurgulanmıştır (Pane vd., 2022: 445-451).

FA tanısı almış kişilerde sinir sistemi etkilenimi dolayısı ile yürüme ve denge-koordinasyon kaybı olduğu belirtilmiş ve hastalarda kişiye özgü planlanan yürüme ve denge-koordinasyon egzersizlerinin hastanın semptomlarını azaltıcı etkisi olduğu belirtilmiştir (Stephenson vd., 2015: 603-607; Zesiewicz vd., 2017: 25-30).

Bu vaka raporu, Friedreich Ataksisi hastalığının tanımı ve uyguladığımız fizik tedavi müdahalelerinin önemini vurgulamaktadır. Fizik tedavi süreci, hastanın özel ihtiyaçlarını ele alarak fonksiyonel hareketlilik, denge, koordinasyon ve genel yaşam kalitesinde önemli gelişmelere yol açtı.

Sağlık profesyonellerinin, Friedreich Ataksisi olan bireylerin karşılaştığı hastaya özgü zorlukların farkında olması ve hedefe yönelik terapötik müdahaleler geliştirmek için multidisipliner bir çalışma içinde olması çok önemlidir. Araştırmalar bu karmaşık bozukluğa ilişkin anlayışımızı ilerletmeye devam ettikçe, Friedreich Ataksisinden etkilenen kişilerin yaşamlarını iyileştirmek için daha etkili tedavi seçeneklerinin mevcut olacağını umuyoruz.

Kaynakça

- Campuzano, V., Montermini, L., Moltò, M. D., Pianese, L., Cossée, M., Cavalcanti, F., Monros, E., Rodius, F., Duclos, F., Monticelli, A., Zara, F., Cañizares, J., Koutnikova, H., Bidichandani, S. I., Gellera, C., Brice, A., Trouillas, P., De Michele, G., Filla, A., ... Pandolfo, M. (1996). Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion. *Science*, 271(5254), 1423-1427. <https://doi.org/10.1126/science.271.5254.1423>
- Harding, A. E. (1981). Friedreich's Ataxia: A Clinical and Genetic Study of 90 Families with An Analysis of Early Diagnostic Criteria and Intrafamilial Clustering of Clinical Features. *Brain*, 104(3), 589-620. <https://doi.org/10.1093/brain/104.3.589>
- Harding, A. E., & Zilkha, K. J. (1981). "Pseudo-dominant" inheritance in Friedreich's ataxia. *Journal of Medical Genetics*, 18(4), 285-287. <https://doi.org/10.1136/jmg.18.4.285>
- Herrero, A. J., Martín, J., Martín, T., García-López, D., Garatachea, N., Jiménez, B., & Marín, P. J. (2010). Whole-body Vibration Alters Blood Flow Velocity and Neuromuscular Activity in Friedreich's Ataxia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 31(2), 139-144. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2010.00992.x>
- Hou, J.-G. G., & Jankovic, J. (2003). Movement disorders in Friedreich's ataxia. *Journal of the Neurological Sciences*, 206(1), 59-64. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00321-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00321-0)
- Islam, M. F., Mukherjee, D., Kundu, R., & Das, J. (2015). Friedreich's Ataxia – A Clinical Diagnosis. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*, 4, 139-141.
- Koeppen, A. H. (2013). Nikolaus Friedreich and degenerative atrophy of the dorsal columns of the spinal cord. *Journal of Neurochemistry*, 126, 4-10. <https://doi.org/10.1111/jnc.12218>
- Maring, J. R., & Croarkin, E. (2007). Presentation and Progression of Friedreich Ataxia and Implications for Physical Therapist Examination. *Physical Therapy*, 87(12), 1687-1696. <https://doi.org/10.2522/ptj.20060232>
- Pane, C., Salzano, A., Trinchillo, A., Del Prete, C., Casali, C., Marcotulli, C., Defazio, G., Guardasole, V., Vastarella, R., Giallauria, F., Puorro, G., Marsili, A., De Michele, G., Filla, A., Cittadini, A., & Saccà, F. (2022). Safety and feasibility of upper limb cardiopulmonary exercise test in Friedreich ataxia. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(3), 445-451. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa134>
- Portaro, S., Russo, M., Bramanti, A., Leo, A., Billeri, L., Manuli, A., La Rosa, G., Naro, A., & Calabrò, R. S. (2019). The Role of Robotic Gait Training and tDCS in Friedrich Ataxia Rehabilitation. *Medicine*, 98(8), e14447. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014447>
- Schulz, J. B., & Pandolfo, M. (2013). 150 years of Friedreich Ataxia: from its discovery to therapy. *Journal of Neurochemistry*, 126, 1-3. <https://doi.org/10.1111/jnc.12327>
- Skre, H. (2008). Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clinical Genetics*, 7(4), 287-298. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1975.tb00331.x>
- Stephenson, J., Zesiewicz, T., Gooch, C., Wecker, L., Sullivan, K., Jahan, I., & Kim, S. H. (2015). Gait and balance in adults with Friedreich's ataxia. *Gait & Posture*, 41(2), 603-607. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.01.002>
- V., D. R., Pavanam, S., Shenoy, V., & Joshi, S. S. (2014a). Friedreich Ataxia – A Case Report. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 04(02), 133-135. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1703782>

V., D. R., Pavanam, S., Shenoy, V., & Joshi, S. S. (2014b). Friedreich Ataxia – A Case Report. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 04(02), 133-135. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1703782>

Vankan, P. (2013). Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *Journal of Neurochemistry*, 126, 11-20. <https://doi.org/10.1111/jnc.12215>

Zesiewicz, T. A., Hancock, J., Ghanekar, S. D., Kuo, S.-H., Dohse, C. A., & Vega, J. (2020). Emerging therapies in Friedreich's Ataxia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(12), 1215-1228. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1821654>

Zesiewicz, T. A., Stephenson, J. B., Kim, S. H., Sullivan, K. L., Jahan, I., Huang, Y., Salemi, J. L., Wecker, L., Shaw, J. D., & Gooch, C. L. (2017). Longitudinal gait and balance decline in Friedreich's Ataxia: A pilot study. *Gait & Posture*, 55, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.03.019>

Endoskopik 3. Ventrikülostomi Komplikasyonlarında Kurtarıcı Manevralar

Murat ATAR¹

Endoskopik 3. ventrikülostomi (ETV) komplikasyonları kısaca: Hipotalamik hasar, Pituitar Stalk veya Glang Hasarı, Geçici 3. ve 6. kranial sinir paralizi, Baziller arter, P-comm, PCA hasarı, Kontrol edilemeyen kanama, Kardiyak Arrest, Travmatik baziller arter anevrizma (termal hasar ile ilişkili) dır.

Yapılan bir çalışmada (Rekate HL & ark., 2016) Yaptıkları çalışmada: 250 ETV prosedürü uygulanan hastada 9 komplikasyon (%3,6) bildirmiştir. Bu hastaların 5'inde komplikasyon (%2) ciddi , 1'inde subkortikal beyin apsesi (cerrahi tedavi edilmiş), 1'inde status epileptikus, 1'inde Terson sendromu (retina kanamaları), 1'inde subakut subdural hematoma (cerrahi tedavi edilmiş), 1'inde akut subdural hematoma (konservatif tedavi edilmiş), 2'sinde lokal yara enfeksiyonu, 2 hastada da BOS sızıntısı meydana gelmiştir. Seride işlemten sonraki 30 gün içinde meydana gelen 6 ölümün 3'ü yoğun bakımda yüksek morbidite nedeniyle gerçekleşirken; 3 hastanın ölümü ise miyokard enfarktüsü, Trizomi 21'li bir hastada jeneralize sepsis ve Dev posterior fossa anevrizmasından olduğu bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada (Yadav YR & ark., 2015) literatür analizinde; kişisel deneyimleri yaklaşık 2.000 nöroendoskopik ameliyattan fazla olan ve ETV konusunda kıdemli olan yazarların çalışmalarını incelenmiştir.

Bu çalışmalardan (Yadav YR & ark., 2012) BT ve MRG de preoperatif hazırlığın önemini vurgulanmıştır. Lateral ventrikül boyutu, Foramen monro çapı, 3. ventrikül uzunluğu ve genişliği, Intertalamik adezyon, Prepontin sistern ve diğer basal sisternlerin durumu ve aralarındaki akımın mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. İyi boyutta bir lateral ventrikül veforamen Monronun oluşu, üçüncü ventrikülün iyi şekillendirilmiş olması, prepontin boşluğun yeterli olması, sisternler boyunca iyi akışın gözlenmesi ve iyi BOS absorpsiyonu olan hastalar ETV için uygun adaylar olduğunu belirtmişlerdir. Büyük intertalamik adezyonu ve küçük prepontin sisterni olan hastalar ise ETV için ideal bulunmamıştır.

Başka bir çalışmada (Di Vincenzo J. & ark., 2014) Posterior fossa tümörlerinde dikkatli olunmasını vurgulamışlardır. Anatomik olarak, prepontin boşluğun değişmesi, okulamatör sinirin Liliequist membrana temas ettiği lokasyonun değişmesi ve baziller arter pozisyonun değişmesinin cerrahi zorluk oluşturabileceği belirtilmiştir. Intraoperatif yönetim için mutlaka mamillar cismin, infundibular recessin ve ventrikülün distorsiyonun tanınması gerektiğini vurgulamışlardır.

Başka bir çalışmada (Dlouhy BJ. & ark., 2014) ETV başarısında 3.ventrikülün şekil bozukluğunun önemini vurguladılar. 3.ventriküldeki geometrik bozukluk obstruktif hidrocefali oluşmasını desteklediği için ve obstruktif hidrosefalide ETV başarı oranı arttığı için, 3. ventrikül geometrik bozukluğunun ETV başarısında prediktif olduğunu belirttiler. Bu bozuklukları: 3. ventrikülün eğimi (taban depresyonu), supraoptik recessin genişlemesi, lamina terminalisin anteriora curve yapması, proksimal aquaduktın distal aquaduktan daha geniş olmasıyla beraber küntleşmesi-körleşmesi ve Mr 'da suprapineal recessin posteriora eğimi

¹ Uzman Dr. Sultan 2. Abdülhamid Han EAH, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği. ORCID ID: 0000-0001-6047-2956

olarak bildirdiler. 3.ventrikül eğiminin prediktif olmasına rağmen, eğim yokluğu olan hastaların 33% ünün başarılı oranda tedavi edildiği belirttiler. Aynı zamanda bu çalışmada Burr hole yerinin önemini de vurguladı. Çok arkada veya önde olmasının forniks, beyinsapı ve hipofizer-hipotalamik aks hasar riskini arttırdığını vurguladılar.

Yapılan iki farklı çalışmada (Bouras T & ark., 2011 ve Ganjoo P. & ark., 2010) serilerinde genel komplikasyon oranı %8,8, kalıcı morbidite %2.1 olarak bildirdiler. Bu komplikasyonlar: Hemiparezi, bakış paralizi, hafıza bozuklukları, bilinç değişikliği, Diyabet insipidus, kilo alımı, erken puberte, Talamik infarktlar, subdural, intraserebral ve epidural hematomlar, BOS enfeksiyonlar, BOS kaçağı, Bradikardi, hipotansiyon ve postoperatif mortalite olarak raporladılar. İntraoperatif kanama oranını ise %3.9 olarak bildirdiler.

Bir retrospektif çalışmada (Singh GP& ark., 2011) intraoperatif komplikasyonlar olarak: hipotermi veya ısı regülasyon bozulması, intraventriküler kanama, pnömosefali, bradikardi, forniks hasarı, hipotalamik hasar, kranial sinir hasarı, başarısız ETV ve endoskopik kör nokta hasarı olarak belirtildi. Hipotermi veya ısı regülasyon bozulması, irigasyon sıvısının ve ventriküler BOS değişiminin çok yapılığı küçük çocuklarda ETV sırasında oluşabilir. Cerrahi örtülerin geri dönen sıvı ile ıslanması ve hipotalamik hasar da hipotermiyi tetikleyebilir. Önceden ısıtılmış irigasyon sıvısının ve battaniyelerin rutin kullanımı intraoperatif hipotermiyi azaltmaya yardımcı olur. İrigasyon yapılan çalışma kanülünün çıkış kanalına bağlı drenaj hatları kullanılarak cerrahi örtülerin ıslanması önlenmelidir. Üçüncü ventrikül perforasyonu sırasında elektrik enerjisinden kaçınılmalıdır.

Başka bir çalışmada (Yadav, Parihar & Kher, 2013) intraventriküler kanamanın lateral ventrikül endim tabakasından, 3. ventrikül tabanından (özellikle enfeksiyon ve kanamayı takiben hidrosefali), aşırı ve sarsıntılı hareketlerden ve Biyopsi veya lezyon çıkarılırken oluşabileceğini belirtmişlerdir.

Başka bir çalışmada (Yadav YR & ark., 2010) lateral ventrikülden foramen monroya çok önden veya arkadan giriş, endimal tabakadan veya beyin parankiminden kanamaya neden olabilir. İntraventriküler bandlar varsa, endoskop hareket ettirildiğinde yaralanma olabilir. İntertalamik adezyonun yaralanması da kanamaya neden olabilir. Nadiren burr-hole bölgesinden ventriküle kan sızabilir ve bu durum ventriküle girmeden önce uygun hemostaz sağlanarak önlenmelidir. Lateral ventriküle yanlış giriş yeri varsa doğru yerden yeniden girmek daha iyidir. Özellikle öğrenme eğrisinin başlangıcında üçüncü ventrikül tabanı kalın ve opak ise ETV'den kaçınmak akıllıca olacaktır. Kalın ve opak 3. ventrikül tabanında kanamayı önlemek için waterjet disseksiyon kullanılması önerilir.

Başka bir yapılan çalışmada (Rekate HL & ark., 2016) Üçüncü ventrikül duvarının gerilmesine dikkat edilmelidir. Sert bir üçüncü ventrikül tabanının delinmesi sırasında kanama oluşabilir. Üçüncü ventrikül duvarındaki bu gerilme, uzaktaki bir damar yırtığından kanamaya neden olabilir. Manevralara dikkat edilmelidir. Forniks ve Foramen Monro venlerindeki yaralanmalara bağlı kanama oluşabilir. Alttaki damarların yaralanmasını önlemek için üçüncü ventrikül tabanında perforasyon yapılmadan önce uygun inspeksiyon gereklidir. Tabanının dilatasyonu sırasında baziler arter veya onun dalı zarar görebilir. Şişirilmiş balonu çekmek damarı yırtabilir. Üçüncü ventrikül tabanındaki perforasyon, baziler arter ve dallarının önünde olmalıdır; En fatal komplikasyon baziller arter ve dallarının yaralanmasıdır. Fenestrasyonun orta hatta doğru yerde yapılmalıdır. Baziler arterin yaralanmasını önlemek için taban künt bir prob ile delinmelidir. İşlemler sırasında oluşan küçük kanamalar genellikle laktatlı Ringer irrigasyonu ile kendiliğinden durur. Üçüncü ventrikül tabanındaki fenestrasyon bölgesindeki kanamada; balon kateteri yeniden şişirilerek durdurulmaya çalışılabilir. Tamponad işe yaramaz ise koterizasyon denenebilir. Şiddetli kanamalarda endoskobu geri çekmek yerine saha içinde tutulmalıdır. Endoskop geniş bir ventrikül boşluğuna (üçüncü ventrikül yerine yan ventrikül)

yerleştirilmelidir çünkü; daha küçük üçüncü ventrikül, görüş olmadığında daha fazla kanamaya ve nöral hasara neden olabilir. Kanamayı durdurmak biraz zaman alabilir; kanama durduktan sonra intraventriküler kan alınmalıdır. Rezidüel sızıntı olması durumunda bir ventriküler dren önerilir. Kanamayı kontrol altına almak için son çare olarak sıvının yerini hava alabilir ve kanama noktasının pıhtılaşması yapılabilir. Bu tekniklerden herhangi biri ile önemli kanama kontrol edilemediğinde açık cerrahiye hızlı geçiş önerilir.

Pnömoşefali

Aşırı BOS kaybı, Burr deliğinin yanlış yere açılması (kafatasındaki en yüksek olmayan nokta), Nitröz oksit anestezisinin kullanılması nedeniyle oluşabilir.

Bradikardi

Kafa içi basıncın (ICP) artması, Plazma ile karşılaştırıldığında farklı ozmolariteye sahip çok soğuk irrigasyon sıvısının kullanılması, Hipotalamus üzerinde lokal basınçlara neden olan balon şişmesi, Üçüncü ventrikül duvarında traksiyona bağlı ICP Artışı, çıkış kanalının tıkalı olması, kuvvetli-hızlı irrigasyon ve Foramen Monro'nun endoskop tarafından bloke edilmesi nedeniyle oluşabilir. Çıkışın açık olduğundan ve akışın dışarı olduğundan emin olmak gerekir. Çıkışın açık olması sıvının çıkışını garanti etmez çünkü kan veya beyin dokusu çıkışı engelleyebilir. Bradikardiyi zamanında saptamak için kardiyak monitörün sesini açmak ve ameliyathanede gürültüyü düşük tutmak gerekir. Herhangi bir bradikardi veya asistoli olduğunda son eylemi tersine çevirmelidir. Vücut sıcaklığında irrigasyon yapılmalıdır. Hipotalamusun traksiyonunu önlemek için sert bir üçüncü ventrikül tabanının perforasyonu için keskin aletler kullanılmalıdır. Nadir de olsa ETV sırasında kardiyak arrest bildirilmiştir.

Forniks yaralanması

Küçük bir Monro forameni forniks yaralanmasına zemin hazırlayabilir. ETV'nin en yaygın komplikasyonlarından biridir. Burr hole un yanlış yere açılması, kontralateral ventriküle girildiğinde ve cerrah ipsilateral foramen Monro'ya girmeye çalışıldığında bilateral hasar meydana gelebilir. 3.ventriküldeki manevralara dikkat edilmeli ve beyin penetrasyonu burr hole den 5-6 cm i geçmemelidir. Sorunu çözmek için; küçük endoskop kullanımı, Foramen monronun hidrodiseksiyonu ve koroid pleksusun bipolar ile koagülasyonu tekniği kullanılabilir.

Hipotalamik hasar

ETV'nin yaygın bir komplikasyonudur. Perforasyon, infundibuler reses ile mamiller cisim arasındaki orta hatta en şeffaf yerde yapılmalıdır. Akut hidrosefalide perforasyonun güvenli yerini tespit etmek zordur. Zemin şeffaf hale gelmek için yeterli zamanı bulamamış olabilir. Vasküler hasarı önlemek için künt bir teknik daha iyi olsa da, kalın zeminde hipotalamusta aşırı traksiyona neden olabilir. Kalın zeminde keskin perforasyon dikkatlice yapılmalıdır. ETV'de termal enerjiden kaçınmamıza rağmen, perforasyonu başlatmak için kalın ve sert bir zeminde ilk manevra düşük bipolar kullanımı olabilir.

Kraniyal sinir hasarı

Perforasyon yeri yanlış olursa 3. ve 6. sinir yaralanabilir. Perforan enstrumanlar kör şekilde aşağı itirilirse hasar gelişebilir. Tabanın gerilmesi, 3. sinirin orta hatta anormal seyri hasara neden olabilir. Burr deliği mümkün olduğunca mediale yerleştirilmeli ve perforasyonlar orta hatta yapılmalıdır. Aletler körü körüne zeminin altına, özellikle orta hattan uzağa itilmemelidir.

Başarısızlık

Baziller arter ve dorsul sella arasındaki mesafe az olduğunda ETV zorlaşır. Baziller arter ve perforanlarının 3.ventrikül tabanına doğru yukarı herniyasyonu teknik zorluk yaratır. Posterior fossada yer kaplayan lezyon, küçük foramen monro, geniş intertalamik adezyon ve kalın 3.ventrikül tabanı başarısız etv riskini artırır. ETV yapılmasına rağmen araknoid villi emilinin bozuk olması başarısızlık nedeni olabilir. Stomada iyi pulsasyon, başarı oranını artırır. ETV, intraventriküler kanama ve enfeksiyonun akut aşamasında zordur.

Kör nokta ve manevralar

3. ventrikülde manevra sırasında: Forniks gibi arkada kalan yapılarda hasar olabilir. Cerrahlar endoskopinin yolu boyunca nöroanatomik yapıları tanımalı, giriş-çıkış manevralarında tecrübe kazanmalıdır. 3. Ventrikül içersindeki manevralara çok dikkat edilmelidir.¹

ETV ile ilişkili postoperatif diğer komplikasyonlar: enfeksiyon, ateş, stoma blokajı, BOS sızıntısı, geç uyanma, intrakranial hematoma, mortalite, diabetes Insipidus, kilo alma, erken puberte, hiperkalemi, parkinsonizm, akut respiratuar alkaloz, taşipne, anormal prolaktin seviyeleri, kronik subdural hematoma, tümör içi kanama, büyüme hormonu eksikliği ve hiponatremi sayılabilir.

Kaynaklar:

Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy: a systematic review. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2012; 113:149–153) (Bouras T, Sgouros S. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(6):643–649

Di Vincenzo J, Keiner D, Gaab MR, Schroeder HW, Oertel JM. Endoscopic third ventriculostomy: preoperative considerations and intraoperative strategy based on 300 procedures. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2014;75(1):20–30

Dlouhy BJ, Capuano AW, Madhavan K, Torner JC, Greenlee JD. Preoperative third ventricular bowing as a predictor of endoscopic third ventriculostomy success. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9(2): 182–190

Ganjoo P, Sethi S, Tandon MS, Singh D, Pandey BC. Perioperative complications of intraventricular neuroendoscopy: a 7-year experience. *Turk Neurosurg* 2010;20(1):33–38)

Rekate HL. Commentary: Endoscopic Third Ventriculostomy in 250 Adults With Hydrocephalus: Patient Selection, Outcomes, and Complications. *Neurosurgery*. 2016 Jan;78(1):124-6.

Singh GP, Prabhakar H, Bithal PK, Dash HH. A retrospective analysis of perioperative complications during intracranial neuroendoscopic procedures: our institutional experience. *Neurol India* 2011;59(6):874–878

Yadav YR, Parihar V, Kher Y. Complication avoidance and its management in endoscopic neurosurgery. *Neurol India* 2013; 61(3):217–225

Yadav YR, Parihar V, Pande S, Namdev H, Agarwal M. Endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3(2): 163–173

Yadav YR, Parihar VS, Ratre S, Kher Y. Avoiding Complications in Endoscopic Third Ventriculostomy. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015 Nov;76(6):483-94

Yadav YR, Shenoy R, Mukerji G, Parihar V. Water jet dissection technique for endoscopic third ventriculostomy minimises the risk of bleeding and neurological complications in obstructive hydrocephalus with a thick and opaque third ventricle floor. *Minim Invasive Neurosurg* 2010;53(4):155–158

Travmatik Beyin Hasarı Olan Hastalarda Mekanik Ventilasyon

Ökkeş ZORTUK¹
Umut Ogün MUTLUCAN²

Giriş

Akut problemleri olan hastalarda yaşamı sürdürebilmek için mekanik ventilasyon gereklidir; bu nedenle klinisyenler ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları için mekanik ventilasyonun yönetimi güvenli bir şekilde anlaşılması ve uygulanması önemlidir. Bu bilgi, insan fizyolojisinin temel prensiplerinin ve hava yolunun mekaniğinin sağlam bir anlayışına dayandırılmalıdır (Hickey & Giwa, 2023).

İnvaziv mekanik ventilasyonun temel endikasyonları aşağıdaki kategorilere ayrılabilir:

1. Solunum yolu bozuklukları (Pham, Brochard, & Slutsky, 2017):

Hava yolu koruması gereken bilinç bozukluğu olan veya dinamik bir hava yoluna sahip hastalar (örneğin travma veya orofaringeal enfeksiyondan kaynaklanan durumlar).

Hava yolu tıkanıklığı, ya proksimal (örneğin anjiyoödem) ya da distal (astmatik bronkospazm veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi) kaynaklı olabilir.

2. Hipoventilasyon:

İzlenimli ventilasyon sürücüsü bozuklukları, pompa yetmezliği veya gaz değişimini sağlayamama sonucunda hiperkapnik solunum yetmezliği. Etiyoloji aşağıdaki alt kategorilere ayrılabilir:

Merkezi sürücünün bozulması (örneğin ilaç aşırı doz alımı).

Solunum kaslarının zayıflığı (örneğin kas distrofisi ve miyozit).

Periferik sinir sistemi bozuklukları (örneğin Guillain-Barré sendromu veya miyastenik kriz).

Restriktif ventilasyon bozuklukları (örneğin göğüs duvarı travması veya hastalığı, masif pnömotoraks veya efüzyon).

3. Hipoksemik solunum yetmezliği:

Oksijenin değişimini veya periferik dokulara taşınmasını engelleyen sebepler nedeniyle oluşabilir. Bunlar şu nedenlerden kaynaklanabilir:

Alveoler dolma defektleri (örneğin pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya pulmoner ödem).

¹ Doktor, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

² Uzman Doktor, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Ventilasyon-perfüzyon (VQ) eşitsizliğine neden olan pulmoner vasküler defektler (büyük pulmoner emboli veya hava embolisi).

Difüzyon defektleri (ilerlemiş pulmoner fibrozis).

Ciddi sepsis, şok veya ciddi metabolik asidoza bağlı artmış ventilasyon talebi.

4. Şiddetli sepsis, şok veya şiddetli metabolik asidoz nedeniyle artan ventilasyon ihtiyacı (Jung et al., 2019)

Travmatik Beyin Yaralanması (TBY), basit bir kafa darbesinden beyne penetrasyonlu bir yaralanmaya kadar herhangi bir yerden kaynaklanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1,7 milyon kişi TBY geçirirken, daha yaşlı ergenler (15 ila 19 yaş) ve yaşlı yetişkinler (65 yaş ve üstü) TBY geçirme olasılığı en yüksek olan gruplardır. Beynin frontal ve temporal bölgeleri başlıca etkilenen alanlardır. Hafif TBY (hTBY), beyin sarsıntısı olarak da bilinen, başlangıçta zararsız bir olay olarak kabul edilmiş olmasına rağmen, toplumda (örneğin temas içeren sporlar ile uğraşan sporcular) ve askeri personel arasında bazı olumsuz nöropsikolojik sonuçlar nedeniyle büyük dikkat çekmektedir. Orta şiddetli ve şiddetli TBY, yaralanma kaynaklı ölüm ve sakatlıkta başlıca bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 100.000 kişide 500 vakadır. Bununla birlikte, tüm TBY vakalarının yaklaşık %80'i hafif kafa travması olarak sınıflandırılır (Glynn & Agha, 2019; Li et al., 2019; Rodriguez-Trivino, Torres Castro, & Duenas, 2019).

Bu bölümde TBY olan hastaların ihtiyaç duyacağı solunum desteği yönetimini anlatacağız.

Travmatik Beyin Hasarı Türleri

Klinik olarak hastalarda meydana gelen travma sonrasında beyinde görebileceğimiz hasar türleri (Georges & J, 2023):

- Beyin sarsıntısı: aselasyon-deselasyon tipi travmalardan sonra görülen ve geçici bilinç kaybı, bilinç seviyesinde değişiklik gibi klinik tablolar oluşturan durumdur. Penetre olmayan travmalarda görülür, gros yapısal hasar görülmez.
- Aksiyal dışı kanama: Hem subdural hem de epidural kanamanın birlikte görüldüğü hastalardır.
- Kontüzyon: cup-kontracup lezyon etkisi ile görülen durumdur.
- Travmatik subaraknoidal kanama
- Diffüz aksonal hasar: Bu durum, hafiften orta şiddete kadar olan TBY'nin altında yatabilir ve nöron aksonlarına kesme, germe veya dönme yaralanmaları nedeniyle potansiyel olarak ortaya çıkabilir. Bu fenomen, nöron aksonlarının daha yoğun, yağlı (miyelinli) ve daha az sıvı dolu olan beyaz maddeye giriş yaptığı gri ve beyaz madde birleşim noktasında başlıca görülür. Bu tür kesme kuvvetleri, nöron aksonunun gerilmesine neden olur ve sonraki sitoskeleton hasarı akson şişmesine, artan geçirgenliğe, kalsiyum girişine, ayrılmaya ve akson ölümüne yol açabilir. Otopsi sırasında yaygın laminar nekroz genellikle görülür (Saboory & Walker, 2019).

Travmatik Beyin Hasarında Mekanik Ventilasyon

TBI neden ile takip edilen hastaların oksijen desteği yönetilmesinde Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu tarafından oluşturulmuş bir konsensus uygulanmaktadır. Acil serviste ve sonrasında yoğun bakım takiplerinde hastaların solunum desteğine ihtiyaç görülmektedir. Mekanik ventilasyon, güvenilir oksijen sağlanmasını ve arteriyel karbondioksit gerilimi kontrolü aracılığıyla serebral hemodinamiği düzenlemek için bir mekanizma olarak kullanılır (Del Sorbo et al., 2017).

Uygulama Önerileri

Avrupa Yoğun Bakım Topluluğu tarafından TBY'li hastaların solunum yolu için yapılan öneriler (Robba et al., 2020):

- TBY hastalarında entübasyon endikasyonları:
 - Havayolu koruyucu refleks kaybı, bilinç düzeyinde düşme, şiddetli ajitasyon, intrakranyal basınç artışı
 - Hastanın komada olması (GKS<9)
- TBY hastalarında non-invaziv mekanik ventilasyon önerileri:
 - Hiperkapnik veya karışık hiperkapnik/hipoksemik solunum yetmezliği olan ABI hastalarında noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.
 - Dirençli hipoksemik hastalar için kontraendikasyon olmaması durumunda yüksek akışlı nazal oksijen desteği düşünülebilir.
- TBY'li hastalarda kullanılması gereken mekanik ventilasyon özellikleri:
 - Intrakranyal basınç artışı olmayan TBY'li hastaların MV yönetimi normal hastalar gibi düzenlenebilir.
 - MV uygulamasında PEEP etkilenmesi olayın intrakranyal basınç artışı olan hastaların yönetiminde TBY olmayan hastalara uygulanan PEEP yönetimi kullanılabilir.
 - Klinik olarak anlamlı IKP yükselmesi olmayan, aynı anda TBY ve ARDS'si olan mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin kullanılmasını önerilmektedir.
 - Klinik olarak anlamlı İKP yükselmesi olmayan TBY'li mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin düşünülmesi gerektiğini önerilmektedir.
- TBY'li hastalarda pH, PaO₂ ve PaCO₂ hedefleri:
 - Klinik olarak anlamlı IKP yükselmesi olmayan TBY'li hastalarda optimal PaO₂ hedef aralığının 80–120 mmHg olmasını önerilmektedir.
 - Klinik olarak anlamlı İKP yükselmesi olan TBY hastalarında optimal PaO₂ hedef aralığının 80–120 mmHg olmasını önerilmektedir.
 - Klinik olarak anlamlı IKP yükselmesi olmayan TBY'li hastalarda optimal PaCO₂ hedef aralığının 35–45 mmHg olmasını önerilmektedir.

Sonuç ve Öneriler

Kafa travması, sonrasında meydana gelecek nörolojik hasar ile hem mortalite hem de morbidite yönünden önemli sonuçlar meydana getiren bir durumdur. Kafa tası içerisindeki sabit hacim, artan intrakranyal yük nedeniyle basınç meydana getirmektedir. Artmış IKP, serebral akımda azalma ve sonucunda serebral dokuların hipoksisi ile sonuçlanır. Daha sonrasında ise nöronlarda şişme ve hasar gözlenir.

$$\text{Serebral perfüzyon basıncı} = (\text{Ortalama arter basıncı}) - (\text{intrakranyal basınç})$$

Normalde, IKP 10 mm Hg'den az olup MAP (Ortalama arter basıncı) yaklaşık olarak 90 mm Hg'dir, bu da normal SPB (Serebral Perfüzyon Basıncı)'nin 80 mm Hg'den fazla olmasını sağlar. Hedeflenen CPP değeri 50 ila 70 mm Hg arasındadır. 50 mm Hg'den düşük SPB'den kaçınılmalıdır. Akut baş yaralanması olan hastalarda IKP sıklıkla ölçülür. SPB, MAP'nin azalması veya IKB'nin artmasıyla azalır. Bu nedenle, MAP'yi azaltan tedaviler (örneğin, pozitif basınçlı ventilasyon, diürez, vazodilatör tedavisi) SPB'yi azaltırken, IKP'yi azaltan tedaviler (hiperventilasyon, manitol) SPB'yi artırır. Akut IKP artışına normal fizyolojik yanıt, hipertansiyon ve bradikardi ile birlikte görülen Cushing yanıtıdır ("Head Injury," 2014).

Mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyonla ilişkili artmış intratorasik basınç nedeniyle ICP'yi artırabilir ve SBP'yi azaltabilir. PEEP, MAP'yi ve venöz dönüşü azaltma potansiyeline sahiptir. Venöz dönüşün azalması IKP'yi artırırken, MAP'nin azalması SPB'yi azaltır ("Head Injury," 2014).

Ventilatör Ayarları İçin Örnek

TBY hastalarında akut dönemde tam bir MV desteği gereksinimi ve bu süreç içinde sürekli solunum desteği gerekeceği ön planda olmalıdır. Hastaların nörolojik durumu ve PaCO₂ değerlerinin analizi gereklidir.

Tablo 1. Mekanik ventilatör ayarı örneği

AYAR	ÖNERİ
VENTİLATÖR MODU	CMV
SOLUNUM HIZI	Takipneik (15-25/dakika)
DESTEK	Hacim veya Basınç
TİDAL VOLÜM	6-8 mL/kg ideal kiloya göre, plato basıncı 30 cm Su altında olmalı
İNSPIRYUM ZAMANI	1 saniye
PEEP	5 cm Su, IKP takibi ile yapılmalıdır

Kısaltmalar

- ARDS: Akut respiratuar distress sendromu
- GKS: Glasgow Koma Skoru
- IKP: İntrakranyal basınç
- MAP: Ortalama arter basıncı
- MV: Mekanik ventilasyon
- SPB: Serebral perfüzyon basıncı
- TBY: Travmatik beyin yaralanması

KAYNAKÇA

Del Sorbo, L., Goligher, E. C., McAuley, D. F., Rubenfeld, G. D., Brochard, L. J., Gattinoni, L., . . . Fan, E. (2017). Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. Summary of the Experimental Evidence for the Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_4), S261-S270. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-345OT

Georges, A., & J, M. D. (2023). Traumatic Brain Injury. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Glynn, N., & Agha, A. (2019). The frequency and the diagnosis of pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *Pituitary*, 22(3), 249-260. doi:10.1007/s11102-019-00938-y

. Head Injury. (2014). In K. R. Hess DR (Ed.), *Essentials of Mechanical Ventilation* (3 ed.): McGraw Hill.

Hickey, S. M., & Giwa, A. O. (2023). Mechanical Ventilation. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Jung, B., Martinez, M., Claessens, Y. E., Darmon, M., Klouche, K., Lautrette, A., . . . Societe Francaise de Medecine, d. U. (2019). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*, 9(1), 92. doi:10.1186/s13613-019-0563-2

Li, Q., Wang, P., Huang, C., Chen, B., Liu, J., Zhao, M., & Zhao, J. (2019). N-Acetyl Serotonin Protects Neural Progenitor Cells Against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Improves Neurogenesis in Adult Mouse Hippocampus Following Traumatic Brain Injury. *J Mol Neurosci*, 67(4), 574-588. doi:10.1007/s12031-019-01263-6

Pham, T., Brochard, L. J., & Slutsky, A. S. (2017). Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*, 92(9), 1382-1400. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.004

Robba, C., Poole, D., McNett, M., Asehnoune, K., Bosel, J., Bruder, N., . . . Stevens, R. D. (2020). Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med*, 46(12), 2397-2410. doi:10.1007/s00134-020-06283-0

Rodriguez-Trivino, C. Y., Torres Castro, I., & Duenas, Z. (2019). Hypochloremia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Possible Risk Factor for Increased Mortality. *World Neurosurg*, 124, e783-e788. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.025

Saboori, P., & Walker, G. (2019). Brain Injury and Impact Characteristics. *Ann Biomed Eng*, 47(9), 1982-1992. doi:10.1007/s10439-019-02199-z

Aortik Interruption (Kesintili Aorta) Hastalığında Güncel Cerrahi Tedavi Stratejileri

Mustafa Yılmaz¹

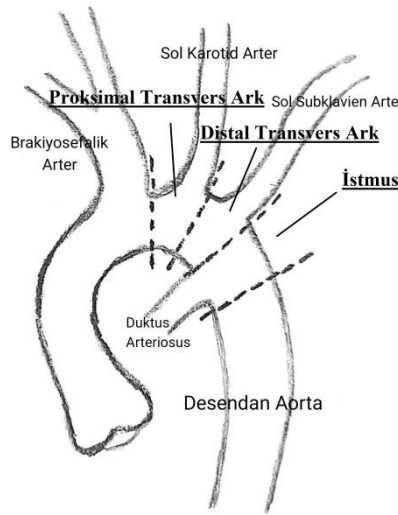
Giriş

Aortik Interruption (AI) , asendan ve desendan aorta arasındaki lüminal devamlılığın konjenital olarak kesintiye uğradığı nadir bir anomalidir . Tüm konjenital kalp hastalıklarının %1.5 ini oluşturmaktadır. Patogenezinde , embriyonik oluşum sürecinde , kalpte ve büyük damarlarda gerçekleşen anormal apoptosis sorumlu tutulmaktadır. Tedavisinde cerrahi müdahale tek seçenektir. Tedavi olmayan hastaların %75 i doğum sonrası ilk bir ay içinde hayatlarını kaybetmektedir. Günümüzde modern cerrahi teknikler ve gelişmiş yoğun bakım tedavileri sayesinde primer tek seanslı cerrahi onarım önerilen tedavi metodu olmuştur. AI , kromozom 22 mikrolelesyonu (22q11.2) ve DiGeorge Sendromu ile ilişkili bulunmuştur ve bu birlikteliklerin hastaların nörokognitif gelişiminde önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir.(Lacour-Gayet, Bove, Hraška, Morell, & Spray, 2016; Mavroudis & Backer, 2013)

Anatomi ve Embriyoloji

Transvers Aortik Ark, büyük damarların ayrılış yerleri temel alınarak 3 bölüme ayrılır;

Şekil 1



Proksimal Transvers Ark; İnnominate arter (brakiosefalik arter) ile sol karotid arter arası

Distal Transvers Ark ; Sol Karotid arter ile sol subklavyen arter arası

İstmus ; Sol subklavyen arter ile duktus arteriosusun inen aortaya bağlandığı bölge arası (jukstaduktal bölge)

¹ Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ORCID: 0000-0002-3212-2673

Tüm bu segmentler farklı embriyonik yapılardan köken almaktadırlar;

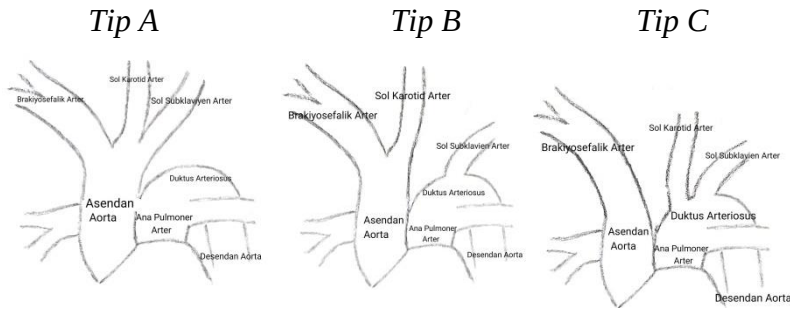
- Proksimal transvers ark ; **Aortik keseden**
- Distal transvers ark; **Sol 4. Aortik ark**
- Isthmus ; üç bileşenden köken alır, 1) duktus arteriosusun köken aldığı **distal sol 6. Aortik ark** 2) desendan aortanın köken aldığı **sol dorsal aorta** ve 3) **sol 4. Aortik arkın**

Bu embriyonik yapılardan herhangi birinde gerçekleşebilecek anormal apoptozis , farklı AI formlarının gelişmesine sebep olabilir.(R. Jonas, 2002; Mavroudis & Backer, 2013)

Aortik Interruption Tipleri

Celoria ve Patton Sınıflaması

Şekil 2



Tip A Interruption : Aortik kesinti , isthmus seviyesindedir. Tüm vakaların yaklaşık %20-30 unu oluşturur. Bazen subklavyen arter ile duktus arasında ince kord benzeri bir bağlantı olabilir, ancak bu vakalarda asla luminal devamlılık izlenmez. Aortik kesinti sıklıkla kısa segmenttir. İnen aortanın kan akımı küçük kollateraller dışında tümüyle duktus bağımlıdır.

Tip B Interruption : Aortik kesinti, sol karotid arter ile sol subklavyen arter arasındadır. Bu tip, tüm vakaların yaklaşık %70-80 ini oluşturur ve **en sık izlenen AI tipidir**. Bu tipte sıklıkla , desendan aortadan ayrılan aberran çıkışlı sağ subklavyen arter izlenir (**AI Tip B1**). Bu durum önemlidir, çünkü eğer sağ subklavyen arter innominate arter yerine inen aortadan köken alırsa, bu damarın perfüzyonu için fetal hayatta duktus arteriosus aracılığı ile desendan aortaya daha fazla kan akımı geçecek ve sol ventrikül çıkımından rölatif olarak daha az kan asendan aortaya iletilecektir. Böylelikle sol ventrikül (LV) çıkımı iyi gelişememe riski ile karşılaşabilecek ve çıkım yolu darlıkları izlenebilecektir.

Tip C Interruption : Aortik kesinti,innominate arter ile sol karotis arasında oluşur. Çok nadir izlenir ve tüm AI vakalarının % 5 inden azını oluşturur.

Tip B1 de olduğu gibi diğer tiplerde de sağ subklavyen arterin anormal çıkışına göre alt sınıflamalar yapılmıştır (**Tip A1, C1**). Ancak bu alt sınıflar çok nadir izlenir.(R. Jonas, 2002; Lacour-Gayet et al., 2016; Mavroudis & Backer, 2013)

Birliktelik Gösterdiği Ek Anomaliler

Ek kardiyak anomali hastaların %98 inde izlenir.(Lacour-Gayet et al., 2016)AI, patent duktus arteriosus (PDA) açıklığına bağımlı bir patoloji olduğu için PDA nın doğum sonrası kapanması çok büyük oranda hayatla bağdaşmaz. PDA dışında , en sık olarak %72 sıklıkla izole VSD birliktelik gösterir.Intakt ventriküler septum vakaların sadece % 1 inde gözlenir. Diğer sık izlenen patolojiler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(McCrindle et al., 2005)

Tablo 1

Ek Anomali	Görölme Oranı
İzole VSD	%72
Trunkus Arteriosus	%11
BAT ve VSD	%6
Aortopulmoner Pencere	%4
Tek Ventrikül Morfolojisi	%3
DORV	%2
Komplet AVSD	<%1
PAPVD Anomalisi	<%1
Biküspit Aorta	%65
Anormal sağ subklavien arter	%25
Persistan Sol SVC	%8

VSD ; ventriküler septal defekt , BAT; büyük arter transpozisyonu , DORV; çift çıkışlı sağ ventrikül , AVSD ; atriyoventriküler septal defekt, PAPVD ; Parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi , SVC; superior vena cava

AI' da sol ventrikül çıkım yolu darlığı (LVOTO) sık görülen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu durum özellikle aberran çıkışlı sağ subklavyen arter varlığında daha sık izlenir. LVOTO olası sebepleri şöyle sıralanabilir; (Fulton, Mas, Brizard, Cochrane, & Karl, 1999; Salem et al., 2000)

1. VSD' li hastaların önemli bir bölümünde konal septumun müküler ventriküler septuma göre posterior deviasyonu izlenir.Bu durum LVOTO oluşumuna sebep olabilir .
2. Aortik annülüsün hipoplazik olması
3. Aortik kapağın biküspit olması (sık izlenir) ve aortik kapakta komüssüral füzyon olması
4. Diskret fibröz subaortik darlık olması (nadir)
5. Septumun tam karşısında, LV serbest duvarından LVOT ye doğru uzanım gösteren anormal kas kandı olması ve bu kas bandının LVOT yi daraltması (Moulaert Kası)

Atrial septal defekt (ASD) ya da patent foramen ovale AI ya sıklıkla eşlik eder. Bazı hastalarda bu defektlerin hemodinamik olarak anlamlı olabilecek düzeyde büyük olduğu izlenebilir.

Aortopulmoner pencere vakaların %4 üne eşlik eder ve tipik olarak bu vakalarda VSD patolojiye eşlik etmez.

Diskret fibromuskuler subaortik darlık yenidoğan AI hastalarında nadiren görülmesine rağmen , opere edilmiş hastalarda ameliyattan birkaç yıl sonra gözlenebilmektedir. Takip önerilir.

DiGeorge Sendrumu Birlikteliği

DiGeorge sendromunun iki formu tanımlanmıştır. Komplet Form ve Parsiyel Form.

Komplet Form;

- Timus dokusu izlenmez
- Dismorfik yüz görünümü vardır
- Hipokalsemi
- Düşük CD4+ T lenfosit düzeyleri (400 hücre/mm)

Parsiyel Form ;

- Hipoplastik timüs dokusu vardır
- Dismorfik yüz görünümü vardır
- Hipokalsemi
- CD4+ T lenfosit seviyesi normaldir

AI , Tip B de 22q11 mikrodelsiyonu ve DiGeorge sendromu çok sık izlenir (%50-80). Tip A ve C de birliktelik insidansı daha düşüktür. Hastaların hipokalsemi kliniği ile birlikte paratiroid bez hipoplazisi veya yokluğu izlenebilir, araştırılması önerilir. Postoperatif erken dönemde kardiyak fonksiyonlar açısından hipokalseminin yakın takip ve tedavisi gerekebilir. Ayrıca, bu hastaların operasyonunda donör lenfositlerinin temizlenmesi ve graft vesus host hastalığının önlenmesi amacıyla tüm kan ürünlerinin ışınlaması önerilmektedir. Bu hastalarda uzun dönemde immün yetmezlik ve kognitif fonksiyonlarda gerilik izlenebilir. (Lacour-Gayet et al., 2016; Lewin et al., 1997; Rauch et al., 1998)

Klinik Özellikler

AI , günümüzde yakın prenatal takip sayesinde fetal ultrasonografi (USG) ile anne karnında tanı konabilmektedir. Tanı konmuş bu hastalara PDA bağımlı dolaşıma sahip oldukları için doğum sonrası hızla prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonu başlanır. Eğer hastaya prenatal tanı konamamış ise, doğum sonrası PDA kapanmaya başlaması ile hasta klinik olarak kötüleşmeye başlar. İn en aortaya PDA aracılığı ile kan perfüzyonu sağlanamadığı için hastada derin metabolik asidoz gelişmeye başlar, hasta anurik olur. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri iskemik hasara sekonder olarak hızla yükselir, mezenterik dolaşım yetersiz olduğu için bağırsak hasarı oluşarak takiben Nekrotizan Enterokolit (NEC) tablosu gelişebilir. Derin metabolik asidoz , kardiyak ve nörolojik sistemi de etkiler. Hastalar, komatöz seviyede bilinç bozulması yaşayabilir , nöbet geçirebilir. Ağır asidoza sekonder olarak myokardiyal kasılma fonksiyonları kötüleşebilir ve düşük debi bulguları oluşabilir.

Bazı hastalarda ise doğum sonrası PDA kapanmayabilir, bu hastalarda başlarda semptom izlenmeyebilir. Ancak birkaç hafta içinde pulmoner vasküler direnç azalır ve pulmoner yatağa aşırı kan akımı başlar ve hastalar yüksek sol- sağ şant ve kalp yetmezliği kliniği ile başvurabilir. (R. Jonas, 2002; Lacour-Gayet et al., 2016; Mavroudis & Backer, 2013)

Tarihsel Süreç

İlk tanı : Steidele , 1778

İlk Anatomik Sınıflama : Celoria ve Patton , 1959

İlk Başarılı Tamir : Merrill , 1955 (Tip A , aortik onarım yapılmış , VSD açık bırakılmış)

İlk Tek Seansta Başarılı Tamir : Trusler , 1975 (Aortik Uç- Uca Tamir, VSD onarımı)

İlk PGE1 kullanımı : Elliott, 1976

Antegrade Selektif Serebral Dolaşımın Yenidoğanda İlk Uygulamaları : Asou , 1996 ve Sakurada 1996

PGE1 in kullanıma girmesi sonrası AI hastalarının cerrahi sonuçları pozitif yönde önemli oranda artış göstermiştir.

Tanı

Günümüzde tanıda en önemli tetkik Ekokardiyografi (EKO) dir.

EKO yoluyla edinilen bilgiler cerrahi tamir açısından yol göstericidir ve diğer invazif görüntüleme yöntemlerinin yapılmasına genellikle gerek kalmamaktadır.

EKO ile ;

1. AI nin tipi nedir ve kesintinin uzunluğu ne kadardır?
2. VSD var mı,izole mi, boyutu nedir , komşulukları nedir, ek VSD var mı?
3. Konal septum hipoplazik mi , posterior deviasyon gösteriyor mu?
4. LVOTO var mı? LVOT ölçümleri nedir?
5. Aortik annülüs çapı ne kadar, aort kapak morfolojisi nasıl?
6. Asendan aortanın çapı nedir?
7. Aberran çıkışlı sağ subklavyen arter eşlik ediyor mu?
8. Ek kardiyak anomali var mı?
9. Timus dokusu izlenebiliyor mu? (Mikrodelesyon 22 ve DiGeorge sendromu ilişkisi)

sorularına yanıt alınabilmektedir.

Uygulanacak cerrahi metodun belirlenmesinde birkaç nokta özellikle önem arz etmektedir.(Geva et al., 1993; Salem et al., 2000; Tchervenkov, Jacobs, Sharma, & Ungerleider, 2005)

- Asendan Aorta çapının <4.5 mm altında olan hastalar için çift ventrikül cerrahisi uygun görülmemektedir, Norwood tipi onarımın tercih edilmesi önerilir.
- Ventriküler septal defekt izole mi, multiple mı, lokalizasyonu ve sınırları netleştirilmelidir. İzole VSD lerde konal septum çok hipoplazik ise transtriküspit yaklaşım yerine transpulmoner veya kombine yaklaşım tercih edilebilir. Multiple VSD lerde , aşamalı cerrahi (AI onarımı ve Pulmoner Band) tedavi tercih edilebilir.
- LVOTO ya anatomik ölçümler temel alınarak karar verilmelidir. Bu konuda çok çeşitli kriterler ortaya konmakla birlikte en pratik olanlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir;
 - Aortik annülüsün <4.5 mm olması : Norwood tipi onarım tercih edilebilir
 - Subannüler bölgenin ;
 - LVOT çapı <4 mm : LVOTO giderici (rezeksiyon ya da bypass) cerrahi önerilir
 - LVOT çapı < Bebeğin kilosu : LVOTO ya yönelik cerrahi önerilir

- LVOT çapı < Bebeğin kilosu + 2mm : LVOTO giderici cerrahi gerekli değil
- Bu iki ölçüm arasındaki vakalarda LVOT ya müdahale cerrahın tercihine kalmış olmakla birlikte operasyon sonrası LVOTO da anlamlı gradient olması beklenebilir ve buna bağlı mortalite veya morbidite gelişebilir.

Tedavi

Medikal Tedavi

Doğum öncesi hastanın tanısı konmuş ise doğum sonrası hasta yoğun bakım ünitesine alınır ve PGE1 infüzyonu hızla başlanır. Hastanın pulmoner vasküler direncinin azalmaması ve pulmoner overflow oluşmaması için pulmoner vasküler direnci düşürücü medikasyonlardan ve müdahalelerden kaçınılır. Ancak hastanın solunum distressi var ve solunum kontrolü yeterli düzeyde sağlanamıyorsa elektif entübasyon uygulanmalıdır. Eğer hasta yeni tanı almış ve kritik durumda başvurmuş ise hasta hızla entübe edilmeli ve PGE1 infüzyonu başlanmalıdır. Solunum kontrolü için derin sedasyon ve kas paralizisi önerilir . Metabolik asidoz varsa ve bu nedenle myokardiyal fonksiyonları düşük izleniyorsa hızla inotrop destek tedavileri başlanmalı ve sıvı kısıtlamasına gidilmelidir .Hastanın diğer sistem fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Özellikle NEC gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu tedavi protokolleri uygulanarak hastanın metabolik hadisesi kontrol altına alınmalı ve laboratuvar anormallikleri giderildikten sonra uygun preoperatif görüntüleme ile en erken sürede cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir.(R. Jonas, 2002; Lacour-Gayet et al., 2016; Mavroudis & Backer, 2013)

Cerrahi Tedavi

2000’li yılların başına kadar, AI tedavisinde aşamalı cerrahi tedavi seçeneği oldukça sık uygulanmakta idi. Bu tedavide, sol torakotomi ile aortanın onarımı (direk uç uca onarım ya da kondüit interpozisyonu ile) yapılmakta ve pulmoner artere band konması uygulanmakta, VSD açık bırakılmakta idi. Açık bırakılan VSD hasta 5 yaşına gelmeden diğer bir seansta median sternotomi ile kapatılmakta idi.

Ancak ,günümüzde gelişen cerrahi teknik , teknoloji ve yoğun bakım hizmetleri sayesinde aşamalı tedavi yöntemleri yerine sonuçları daha yüz güldürücü olan yenidoğan döneminde tek seansta tüm düzeltme operasyonu önerilmekte ve tercih edilmektedir.

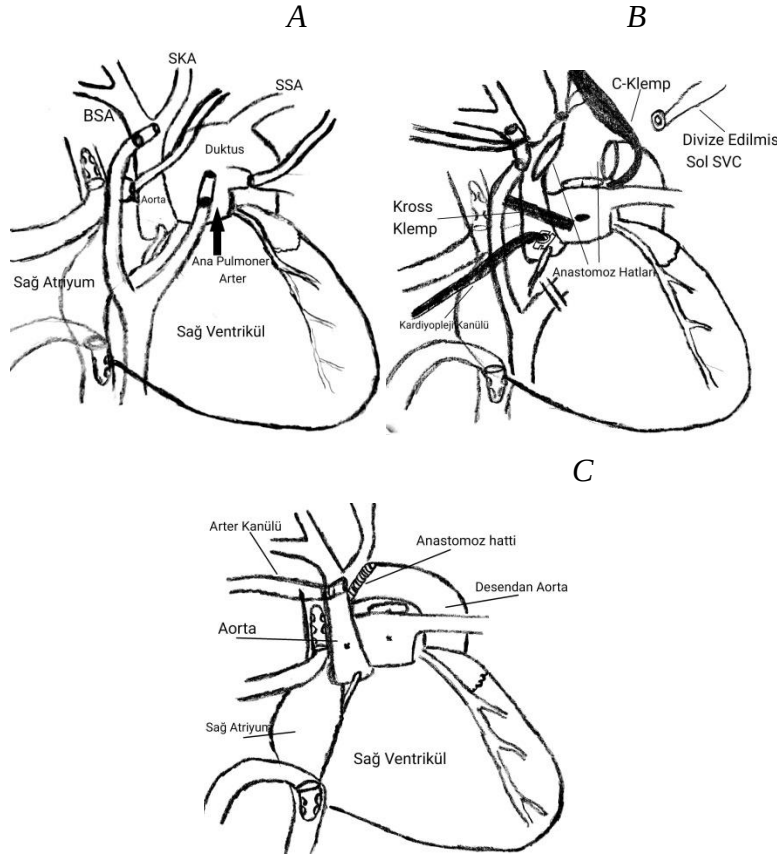
Genel durumu kötü olan ,düşük kardiyak debi bulguları gösteren ve multiorgan yetmezliği gelişmiş olan hastalar cerrahi için kontraendikasyon teşkil edebilir. NEC ve intrakranial kanamanın cerrahi öncesi bütün hastalarda dışlanmış olması önerilir. Bunların yanında prematürite , düşük doğum kilosu ve kompleks ekstrakardiyak anomali varlığı cerrahi sonuçları etkileyen önemli parametelerdir ve dikkate alınmalıdır.Bu çok riskli hasta grubunda aşamalı cerrahi tercih edilebilir.(Brown et al., 2006; R. A. Jonas, 2015)

Teknik

Hasta düşük fraksiyonel oksijen altında , hiperventilasyondan kaçınılarak, PGE1 infüzyonu ile ameliyathaneye alınır. Sağ üst ekstremitiden ve umbilikal arter ya da femoral arterden invazif monitörizasyon yapılır. Böylelikle hem cerrahi esnasında üst ve alt vücut perfüzyonunun yeterli olduğundan hem de cerrahi sonrası anastomoz hattında gradient varlığından emin olunabilir. Bunların dışında Near Infrared Spektroskopi izlemi de önerilir. İki

ayrı sensör , baş ve flank bölgesine konarak cerrahi işlem esnasında hem beyin hem de mezenterik dolaşımın yeterliliğinden emin olunur.(Mavroudis & Backer, 2013)

Şekil 3



Median sternotomi uygulanır, timüs varlığı kontrol edilir, varsa tümüyle çıkarılır. Perikard açılır ve askıya alınır. Aorta ve tüm dalları genişçe serbestlenir . Sonrasında frenik sinirler korunarak pulmoner arterler , duktus arteriosus ve desendan aorta tümüyle serbestlenir ve dönülür. Ardından çıkan aortaya ve ana pulmoner artere iki ayrı arteriyal kanül konur (6F ya da 8F). Aortaya konan kanülün innominate arterin hemen proksimalinden asendan aortanın sağ lateral yüzünden konmasına özellikle dikkat edilir. (Şekil 3A) Bazı kliniklerde olduğu gibi innominate arter direkt olarak ya da 3.5-4 mm Politetrafloroetilen (PTFE) greft dikilerek greft aracılığı ile de kanüle edilebilir. Ana pulmoner arterin ayrıca kanüle edilmesi önerilir , böylelikle tüm vücudun homojen perfüzyonu ve soğuması sağlanmış olur. Takiben selektif venöz kanülasyonlar yapılır ve kardiyopulmoner bypass (CPB) a geçilir. Bu aşamada bazı klinikler arkus rekonstrüksiyonunu çarpan kalpte yapmak için aortik kross klemp proksimaline bir adet kanül koyarak retrograde yolla sürekli koroner perfüzyon da sağlamaktadırlar. (Ergün et al., 2020) CPB a geçilmesi sonrası pulmoner arterler snare ile sıkılır. Hasta 25-28 derece aralığına soğutulur. Uygun ısıya ulaşıldığında asendan aortadaki kanül innominate arter içine ilerletilir ve snare ile sıkılır. Selektif serebral perfüzyona geçilir. Sol karotis dönülür ve sıkılır. Aortaya kross klemp konur ve antegrade olarak kan ya da kristalloid kardiyopleji verilir. Ardından pulmoner arterdeki arter kanülü çekilir ve duktusun ilerisinden inen aortaya C-klemp konur . Sol subklavyen arter snare ile dönülüp asılır. Eğer hastada aberran çıkışlı sağ subklavyen arter varsa bu damar divize edilir. Takiben duktus divize edilir ve pulmoner arter güdüğü 6/0 prolon ile onarılır. İnen aortadaki duktal artıklar genişçe rezeke edilir. Sonrasında asendan aortanın sol medial yüzünden vertikal uzun bir kesi yapılarak, inen aorta asendan aortaya 7/0 prolon dikiş

ile uç- yan anastomoz edilir.(Şekil 3B) Anastomozun geniş olduğundan emin olunmalıdır, gerekirse kesi sol karotid tabanına kadar uzatılmalı, anastomozda gerginlik şüphesi varsa ya da trakeobronşial ağaca bası oluşabileceği düşünülüyorsa biyolojik yama ile augmented edilmelidir. Anastomoz sonrasında hava çıkarılır ve innominate artere ilerletilmiş olan kanül geri çekilerek aortaya yerleştirilir. Distal aortadaki klemp kaldırılarak tam debiye çıkılır. (Şekil 3C) Tüm bu işlemler 18 derece derin hipotermik sirkulatuvar arrest (DHCA) altında , nispeten daha kansız bir ortamda da yapılabilir. Ancak , DHCA altında yapılacak işlemlerin zaman kısıtlılığı (güvenli aralık <45 dakika) ve DHCA in nörogelişimsel süreçler üzerinde negatif yönde etkisinin bilinmesi cerrahları son zamanlarda devamlı antegrade serebral perfüzyon ya da aralıklı antegrade serebral perfüzyon tekniklerini tercih etmeye yöneltmiştir. Ayrıca günümüzde birçok klinikte inen aortanın posterior perikard açılarak direkt olarak kanüle edildiği ve böylece arkus rekonstrüksiyonu yapılırken mesenterik organların kesintisiz olarak sürekli perfüze edildiği yeni teknikler de kullanılmaktadır.(Kreuzer et al., 2018)

Arkus anastomozu sonrası VSD kapatılması için sağ atriyaotomi ve/veya ana pulmoner arteriotomi uygulanabilir. Konal septumu iyi gelişmiş vakalarda VSD triküspit kapak aracılığı ile rahatça kapatılabilir. Ancak bazı vakalarda konal septumun az gelişmiş olmasından dolayı VSD üst riminin triküspit kapak aracılığı ile gözlenebilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda ana pulmoner arteriotomi ile VSD üst rime rahatça ulaşılabilir ve bazen VSD nin kapatılabilmesi için pulmoner arter annülüsünden dikişlerin alınması gerekebilir. VSD onarımı sonrası yapılan kesiler kapatılır ve hasta ısıtılır. Hastada ASD mevcutsa kapatılması ya da daraltılması önerilir.

CPB dan sorunsuz çıkılması beklenir. Eğer , bypass desteğinden çıkılmakta zorlanılıyorsa, residüel hemodinamik anlamlı VSD den , ciddi anastomoz darlığından ya da LVOTO dan şüphelenilmeli ve kontrol edilmelidir. Hafif ve orta LVOTO darlığının genellikle erken postoperatif dönemde ciddi hemodinamik bozukluk yaratması beklenmez. Ancak ciddi LVOTO postoperatif erken dönemde önemli morbidite ve mortaliteye sebep olabilir.

AI, VSD ve LVOTO Birlikteliği

Preoperatif değerlendirmede bazı hastalarda anatomik ve hemodinamik olarak anlamlı olabilecek orta derecede LVOTO darlığı izlenebilir. Bu durumun erken postoperatif dönemde ciddi hemodinamik sıkıntı oluşturmayaacağı düşünülmektedir ve ilerde tekrar cerrahi müdahale ihtimali göze alınarak yenidoğan döneminde müdahale edilmesi tercih edilmemektedir.. Ancak cerrahi olarak rezeksiyon uygulanabilecek uygun hastalarda LVOT nin rahatlatılması gerekebilir. Bu hasta grubunda uygulanabilecek birkaç cerrahi teknik tanımlanmıştır. İlki , VSD nin kapatılması öncesi posteriora deviyeye olmuş konal septumun triküspit ya da pulmoner kapak aracılığı ile sınırlı wedge(kama tarzı) rezeksiyonudur. Bu işlemi yaparken aortik kapak ve mitral kapağa hasar vermemek için azami gayret gösterilmelidir. İkinci teknik , konal septumun tam kat rezeksiyonu yerine , VSD nin anterior yönde genişletilmesi ve konal septumun parsiyel rezeksiyonudur. Üçüncü teknik ise , Luciani ve ark. önerdiği metod ile VSD sütürlerinin konal septumun tepesine yakın ve sol ventrikül yüzünden alınması ve küçük bir VSD yaması kullanılarak posterior malalignment gösteren konal septumun sağ ventrikül tarafına deviyeye edilmesidir.(Bove et al., 1993; Luciani, Ackerman, Chang, Wells, & Starnes, 1996; Serraf et al., 1996)

Ancak, AI Tip 1 B (aberran çıkışlı sağ subklavyen arterin eşlik ettiği) de oldukça sık görüldüğü şekliyle LVOT çok dar ise (LVOT çapı < hastanın kilosundan düşük ya da LVOT < 4 mm) bu hastalarda LVOT bypass cerrahisi uygulanması önerilir. Bu cerrahi işleme ‘Yasui Prosedürü ‘ denir. İşlem , Norwood ve Rastelli prosedürlerinin bir kombinasyonu gibidir. Öncelikle kesintili aortik segment araya sentetik ya da vasküler greft interpoze edilerek

onarılır. Ardından , sağ ventrikülotomi yapılır, LV kanı geniş bir yama kullanılarak VSD vasıtası ile pulmoner artere yönlendirilir.Ardından pulmoner arter bifurkasyon öncesinden transekte edilerek Damus-Kaye-Stansel anastomozu ile çıkan aortaya direkt ya da yama kullanılarak anastomoz edilir.Böylelikle , LV nin hem nativ aortadan , hem de tünelize edilmiş VSD ve ana pulmoner arter vasıtasıyla yine asendan aortaya bağlantısı sağlanmış olunur. Takiben sağ ventrikül çıkımı için, biyolojik kapaklı kondüit kullanılarak RV serbest duvarı ile pulmoner arter bifurkasyonu arasına greft interpozisyonu uygulanır Son dönemde bu prosedürün çeşitli modifikasyonları geliştirilmiştir.

İyi gelişmiş iki ventriküle sahip ciddi LVOTO hastalarında , Yasui prosedürüne alternatif teknik **Ross-Konno** operasyonudur. Bu cerrahi teknik de akılda tutulmalıdır.(Lacour-Gayet et al., 2016)

Bazı hastalara, ciddi LVOTO ya borderline sol ventrikül ve /veya çok az gelişmiş asendan aorta eşlik edebilir.Bu hasta grubunda **Norwood cerrahisi** (Modifiye BT veya Sano modifikasyonu ile) tercih edilebilir. İlerde takiplerde hastalar yeniden değerlendirilerek ventrikül ve aortanın gelişimine göre tek ya da çift ventrikül cerrahisine mi yönlendirileceğine karar verilir. (Tchervenkov et al., 2005)

Aortik Interruption ve Kompleks Kardiyak Anomaliler

Günümüzde kabul edilen genel prensip, eğer bir hastanın kalbi çift ventrikül onarımına uygunsa, cerrahi olarak mutlaka çift ventrikül tipi onarım denenmelidir. AI nın büyük arter transpozisyonu veya trunkus arteriosus gibi kompleks kardiyak anomalilerle birlikte çift ventrikül onarımı yapıldığı vakalarda başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu tür vakalarda kross klemp süresi uzun olsa da , anatomik olarak başarılı tamir sonrasında genellikle yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir.

Fonksiyonel tek ventrikül ile AI birlikteliğinde ise tek ventrikül tipi onarım yapılması zorunludur ve cerrahi onarım belli zorluklar içerir. Özellikle AI nın aortik atrezi ve asendan aortanın çok hipoplazik olduğu hipoplastik sol kalp sendromu ile birlikte olduğu vakalarda interruption onarımının sorunsuz ve residüel darlık olmadan tamamlanması ameliyat sonrası stabil bir hemodinami sağlanabilmesi için çok önemlidir.

Cerrahi Sonuçlar

Postoperatif Bakım

Başarılı bir çift ventrikül onarımı sonrası VSD li AI vakalarının postoperatif sürecinin sıkıntısız olması beklenir. Postoperatif birkaç gün içerisinde inotrop ihtiyacının azalmaması ve hemodinamik olarak stabil olunmaması , residüel anlamlı bir lezyonun varlığını (Residüel VSD , Residüel ASD, Anastomoz darlığı , LVOTO) akla getirmelidir.Böyle bir durumda , invazif olarak üst ve alt ekstremitte tansiyon farkları değerlendirilmeli, EKO yapılmalı ve gerekli ise kardiyak kateterizasyon ile invazif değerlendirme yapılmalıdır.(R. A. Jonas, 2015; Lacour-Gayet et al., 2016; Mavroudis & Backer, 2013)

Postoperatif Komplikasyonlar

Erken Komplikasyonlar(Mavroudis & Backer, 2013)

1.Kanama

Asendan ve desandan aorta ve dallarının yetersiz diseksiyon ve mobilizasyona sekonder anastomozda aşırı gerginlik olması nedeniyle oluşabilir.Ayrıca , anastomoz hattında residüel

duktal doku artıklarının kalması da anastomozda istenen hemostazın sağlanmasına engel olabilir. Cerrahi sonrası anastomoz hattına doku yapıştırıcısı uygulaması kanama miktarını azaltabilir. Eğer cerrahi bir kanama odağı yoksa, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombosit süspansiyonu takviyeleri ile kanama sıklıkla kontrol altına alınabilir.

2.Frenik sinir hasarı

3.Rekürren larengial sinir hasarı

4.Düşük Kardiyak Debi

Geç Komplikasyonlar

Yenidoğan döneminde tamir uygulanmış AI hastalarının 15 yıl içinde yaklaşık %40-65 i girişimsel müdahale veya reoperasyon ihtiyacı duymaktadır. Bu yüksek değerlerin sebepleri aşağıda sıralanmıştır.(Schreiber et al., 2000)

1.Aortik Ark Darlığı

Cerrahi onarımda sentetik tüp greft kullanılması durumunda görülebilir. Bu hastaların %45 inde ilk 5 yıl içinde ciddi darlık izlenir.(Sell et al., 1988) Somatik büyümeye sekonder ya da greft içi pseudointima gelişimine bağlı olarak greftin küçük kalması /daralması neticesinde asendan ile desendan aort arasında gradient gelişir. Gradientin >30 mm Hg olması anlamlı kabul edilir. Bu durum direk anastomoz yapılan hastalarda da sık izlenir. Ancak cerrahi tekniğin zamanla iyileşmesi ile yeniden girişim sıklığı son dönemde azalmıştır. Direkt anastomoz yapılmış hastalarda yeniden girişim insidansı yapılan çalışmalarda çok değişken izlenmiştir. Bazı çalışmalarda ilk 12 yıl içinde girişim gerekmeyen hasta oranını %83 iken , bazılarında ilk 16 yıl içinde sadece %38 olarak görülmüştür.(Fulton et al., 1999; McCrindle et al., 2005) Cerrahi sonrası ilk 18 ay içinde hastaların sadece %40 ında 30 mm Hg altında gradient izlenmiştir. Direkt anastomoz yapılan hastalarda residü veya rekürren anastomoz darlığı gelişimi için risk faktörleri olarak yetersiz duktal doku rezeksiyonu , desendan aortanın yetersiz serbestlenmesi ve kompleks kardiyak anomali belirlenmiştir.(McCrindle et al., 2005) Bu hasta grubuna balon ajioplasti uygulanabilmekte ancak başarı oranları değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeninin anastomoz hattının proksimal aort yerleşimi olduğu düşünülmektedir.(Brown et al., 2006) Balon anjioplasti ile residü ya da rekürren darlığın giderilemediği vakalarda cerrahi müdahale endikasyonu vardır. İlk ameliyatında sentetik greft kullanılan hastalar için balon anjioplasti bir tedavi seçeneği değildir, bu hastalar mutlaka yeniden greft değişimi için opere edilmeleri gerekecektir.

2.LVOTO

LVOT , interruption tamiri sonrası genellikle birkaç ay içinde genişleyerek rahatlamaktadır. Ancak yine de hastalarının yaklaşık %20 sinde yenidoğan döneminde LVOT ye müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır.Özellikle Tip B interruption morfolojisi, biküspit aortik kapak varlığı , aberran çıkışlı sağ subklavyen varlığı ve tek ventrikül anatomisinin izlenmesi yenidoğan döneminde ciddi LVOTO ile ilişkilidir. Bu hasta grubunda uygulanacak olan konal septal rezeksiyon ya da Damus –Kaye –Stansel /Norwood tipi operasyonların yenidoğan dönemi mortalitesi standart interruption onarımından daha yüksektir.Bu nedenle birçok yazar, bu tip cerrahilerin sadece deneyimli merkezlerde yapmasını önermektedir. (Lacour-Gayet et al., 2016)

Rekürren ciddi LVOTO , peak gradientin >25 mmHg olması ile tanımlanır. Opere edilmiş AI hastalarının orta ve uzun dönemde yaklaşık %17-%67 sinde rekürren LVOTO izlenmektedir. Bazı hastalarda yenidoğan döneminde LVOT ye cerrahi olarak müdahale edilmesine rağmen yeniden darlık geliştiği gözlenmektedir. Erken dönemde LVOTO risk faktörleri ; düşük doğum ağırlığı, Tip B interruption anatomisi ve tek ventrikül anatomisi iken , geç dönem risk faktörleri anormal çıkışlı sağ subklavyen arter, biküspit aort kapak varlığı ve tek ventrikül anatomisi olarak bulunmuştur. (McCrindle et al., 2005)

LVOT de darlık annüler seviyede ise bu bölge balon anjioplasti ile başarıyla tedavi edilmektedir. Ancak darlık çıkım yolundaki konal kas dokularına bağlı ise buraya yönelik mutlaka cerrahi müdahale gerekir. Cerrahi teknikler arasında transaortik myomektomi , Konno, Modifiye Konno (tünel tipi subaortik darlık varsa) , Ross-Konno ya da ikinci defa uygulanacak Yasui prosedürü alternatifler arasındadır. (Lacour-Gayet et al., 2016)

3.Sol Bronş Basısı

Sol Bronş basısı iki sebebe bağlı izlenebilir; ilki, inen aortanın mobilizasyonunun yetersiz olması ve direkt anastomozun gerginlik oluşturacak şekilde asendan aortanın proksimal kesimine yapılmış olması , ikincisi ;residüel kardiyak defekte sekonder progresif olarak kardiyomegali gelişmesi ve bronşa bası uygulaması. Postop erken dönemde bronş basısı olan hastalar uzun süre ventilatörden ayrılamayabilirler ve dirençli şekilde sol alt lob atelektazisi izlenebilir. X-ray de sol akciğerin hava hapsi ile uyumlu hiperekspanse görünümü tanı açısından şüphe oluşturur. Kesin tanı, bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile konabilir. Tedavisinde aortik ark üzerindeki gerginliği azaltacak müdahaleler önerilir. Asendan ile desendan aort arasına greft interpozisyonu seçenekler arasındadır. Primer operasyonda inen aortanın çok iyi mobilize edilmesi bu komplikasyonun oluşmasını sıklıkla engellemektedir. (Mavroudis & Backer, 2013)

4.Pulmoner Arter Dallarında Darlık

Bazı hastalarda uzun dönemde somatik büyüme ve aortanın bası etkisi ile pulmoner arterlerde darlıklar izlenebilir. Bu hastalarda balon anjioplasti fayda sağlar , ancak bazı hastalarda stent implantasyonu veya yama arterioplasti ihtiyacı gelişebilir. (Lacour-Gayet et al., 2016)

KAYNAKLAR

- Bove, E. L., Minich, L. L., Pridjian, A. K., Lupinetti, F. M., Snider, A. R., Dick II, M., & Beekman III, R. H. (1993). The management of severe subaortic stenosis, ventricular septal defect, and aortic arch obstruction in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105(2), 289-296.
- Brown, J. W., Ruzmetov, M., Okada, Y., Vijay, P., Rodefeld, M. D., & Turrentine, M. W. (2006). Outcomes in patients with interrupted aortic arch and associated anomalies: a 20-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(5), 666-673; discussion 673-664. doi:10.1016/j.ejcts.2006.01.060
- Ergün, S., Onan, İ. S., Yildiz, O., Çelik, E. C., Güneş, M., Öztürk, E., . . . Haydin, S. (2020). Short-and midterm outcomes of aortic arch reconstruction: Beating heart versus cardiac arrest. *J Card Surg*, 35(12), 3317-3325.
- Fulton, J. O., Mas, C., Brizard, C. P., Cochrane, A. D., & Karl, T. R. (1999). Does left ventricular outflow tract obstruction influence outcome of interrupted aortic arch repair? *Ann Thorac Surg*, 67(1), 177-181. doi:10.1016/s0003-4975(98)01193-x
- Geva, T., Hornberger, L. K., Sanders, S. P., Jonas, R. A., Ott, D. A., & Colan, S. D. (1993). Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction after repair of interrupted aortic arch. *J Am Coll Cardiol*, 22(7), 1953-1960. doi:10.1016/0735-1097(93)90785-y
- Jonas, R. (2002). *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*: CRC press.
- Jonas, R. A. (2015). Management of Interrupted Aortic Arch. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 27(2), 177-188. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.04.003
- Kreuzer, M., Sames-Dolzer, E., Schausberger, L., Tulzer, A., Ratschiller, T., Haizinger, B., . . . Mair, R. (2018). Double-arterial cannulation: a strategy for whole body perfusion during aortic arch reconstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 27(5), 742-748.
- Lacour-Gayet, F., Bove, E., Hraška, V., Morell, V., & Spray, T. L. (2016). *Surgery of conotruncal anomalies*: Springer.
- Lewin, M. B., Lindsay, E. A., Jurecic, V., Goytia, V., Towbin, J. A., & Baldini, A. (1997). A genetic etiology for interruption of the aortic arch type B. *Am J Cardiol*, 80(4), 493-497. doi:10.1016/s0002-9149(97)00401-3
- Luciani, G. B., Ackerman, R. J., Chang, A. C., Wells, W. J., & Starnes, V. A. (1996). One-stage repair of interrupted aortic arch, ventricular septal defect, and subaortic obstruction in the neonate: a novel approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111(2), 348-358. doi:10.1016/s0022-5223(96)70444-0
- Mavroudis, C., & Backer, C. (2013). *Pediatric cardiac surgery*: Blackwell Publishing Ltd.
- McCrindle, B. W., Tchervenkov, C. I., Konstantinov, I. E., Williams, W. G., Neirotti, R. A., Jacobs, M. L., . . . Congenital Heart Surgeons, S. (2005). Risk factors associated with mortality and interventions in 472 neonates with interrupted aortic arch: a Congenital Heart Surgeons Society study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129(2), 343-350. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.10.004

Rauch, A., Hofbeck, M., Leipold, G., Klinge, J., Trautmann, U., Kirsch, M., . . . Pfeiffer, R. A. (1998). Incidence and significance of 22q11.2 hemizyosity in patients with interrupted aortic arch. *Am J Med Genet*, 78(4), 322-331.

Salem, M. M., Starnes, V. A., Wells, W. J., Acherman, R. J., Chang, R. K., Luciani, G. B., & Wong, P. C. (2000). Predictors of left ventricular outflow obstruction following single-stage repair of interrupted aortic arch and ventricular septal defect. *Am J Cardiol*, 86(9), 1044-1047, A1011. doi:10.1016/s0002-9149(00)01149-8

Schreiber, C., Eicken, A., Vogt, M., Gunther, T., Wottke, M., Thielmann, M., . . . Lange, R. (2000). Repair of interrupted aortic arch: results after more than 20 years. *Ann Thorac Surg*, 70(6), 1896-1899; discussion 1899-1900. doi:10.1016/s0003-4975(00)01858-0

Sell, J. E., Jonas, R. A., Mayer, J. E., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., & Castaneda, A. R. (1988). The results of a surgical program for interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96(6), 864-877.

Serraf, A., Lacour-Gayet, F., Robotin, M., Bruniaux, J., Sousa-Uva, M., Roussin, R., & Planche, C. (1996). Repair of interrupted aortic arch: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112(5), 1150-1160. doi:10.1016/S0022-5223(96)70128-9

Tchervenkov, C. I., Jacobs, J. P., Sharma, K., & Ungerleider, R. M. (2005). Interrupted aortic arch: surgical decision making. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 92-102. doi:10.1053/j.pcsu.2005.01.023

Polikistik Over Sendromlu Bir Fare Modelinde Uterus Kollajeninin Değerlendirilmesi

Özlem DELİBAŞ¹
Serpil ÜNVER SARAYDIN²

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında %5-20'lik bir insidans oranı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıklarından biri olarak kabul edilmektedir. Oligo/anovulasyon, menstrual düzensizlikler, hiperandrogenizm ve polikistik over oluşumu ile karakterizedir. Ek olarak, bu sendrom sıklıkla infertilite, tip 2 diabetes mellitus, endometrial kanser, obezite, psikososyal sorunlar ve kardiyovasküler hastalıklar ile bağlantılıdır. PKOS'un, patojenik mekanizmaları karmaşıktır ve hala belirsizliğini korumaktadır (Dumesic vd., 2015: 487-525); (Zhou vd., 2021: 7084-7095).

PKOS, endometriyumun fenotipinde ve fonksiyonunda bozulmalara neden olmaktadır (Hosseinizadeh vd., 2021: 11-20); (Palomba vd., 2021: 584-618). Endometrial fonksiyon bozuklukları, hormonal ve immün problemler dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonların birlikteliğinden kaynaklanmaktadır. DHEA uygulanan farelerde östrojen seviyesinin arttığı bilinir. Yüksek düzeyde östrojenin implantasyon penceresini kısalttığı bilinmektedir. PKOS endometriyumunda, implantasyon öncesinde ve sonrasında anjiyojenik faktörlerin sekresyonunda yer alan doğal öldürücü hücrelerin sayısının önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir ve bu da anjiyogenezin değişmesine neden olmaktadır (Tal vd., 2015: 195-207). Sonuç olarak bahsedilen bu değişiklik endometrial reseptiviteyi engellemektedir (Bai vd., 2021:122).

PKOS hayvan modelleri, PKOS uterus özelliklerinin araştırılması için önemlidir. Yapılan bir çalışmada, DHEA tarafından indüklenen bir PKOS rat modelinde hücre organizasyonunun değiştiği ve su absorpsiyonu nedeniyle genel uterus kalınlığının arttığı belirtilmiştir (Bracho vd., 2019: 657-668). DHEA uygulanan farelerde, implantasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunun değişmesiyle uterus reseptivitesi ve desidualizasyon bozulmuştur.

Fibrotik hastalıklar, ekstrasellüler matriksin (ECM) aşırı üretimi, birikmesi ve bütölmesine bağlı olarak aşırı skarlaşma ile karakterize edilir. Fibroz, ilgili dokularda ECM bileşenlerinin anormal birikimidir. PKOS'ta over fibrozu kavramı ilk kez 1982'de Hughesdon tarafından ortaya atılmıştır ve PKOS'ta over fibrozisinin özellikleri daha kollajenize bir tunika, kalınlaşmış kortikal ve artmış subkortikal stroma olarak bildirilmiş (Hughesdon, 1982: 59-77). PKOS'ta yumurtalık fibrozunun inhibe edilmesi ile PKOS'un ilerlemesinin engellenebileceği düşünülmüştür (Wang vd., 2018: 6).

Bu çalışmanın amacı, PKOS'lu uterusun morfolojik özelliklerini ve kollajen birikimini incelemektir.

¹ Biyolog, PhD Candidate, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-1764-6807

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-7639-7487

YÖNTEM

DHEA ile indüklenen PKOS hayvan modeli

Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmada, deney hayvanları laboratuvarında normal diyetle beslenen, oda ısısında, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık periyodlar oluşturularak yetiştirilmiş 25 günlük ~14-15 g ağırlığında Swiss albino türü dişi fareler kullanıldı.

Çalışmada kontrol (n:8) ve PKOS (n:8) olmak üzere iki grupta toplam 16 adet fare kullanıldı. PKOS modelinin oluşturmak için, 21 gün boyunca DHEA (6mg/100g/gün) susam yağında çözülerek farelere 0.2 ml subkutan olarak enjekte edildi (Xie vd., 2019: 9782373). Bu süreçte kontrol grubundaki farelere herhangi bir işlem yapılmadı. Deney süresinin sonunda fareler tartıldı ve daha sonra sakrifiye edilerek uterus ve ovaryum dokuları toplandı.

Östrus siklusunun belirlenmesi

Farelerin östrus siklusu, DHEA uygulamasından sonraki 10. günden itibaren birbirini izleyen 10 gün vajinal sitoloji ile değerlendirildi. Vajinal yıkama ile hücreler toplandı ve %0.1 metilen mavisi ile boyandı. Baskın hücre tipine göre siklusun aşaması belirlendi. Çok sayıda çekirdekli epitel hücreleri ve daha az sayıda kornifiye epitel hücrelerinin varlığı proöstrus aşamasını gösterdi; baskın kornifiye epitel hücreleri östrus aşamasını gösterdi; hem kornifiye epitel hücreleri hem de lökositlerin varlığı metaöstrus aşamasını gösterdi; ve baskın lökositler, diöstrus aşamasını göstermekteydi.

İntraperitoneal glukoz tolerans testi (IPGTT)

Çalışmada PKOS deneysel modeli teyit için her iki gruptaki fareler sakrifiye edilmeden önce glukoz tolerans testi uygulandı. Fareler sadece su içebilecekleri şekilde 6 saatlik açlıktan sonra (08:00-14:00) intraperitoneal glukoz tolerans testi (IPGTT) yapıldı (Ji vd., 2021: 1-12). Farelerin glukoz yüklemesinden önce kan glukoz seviyeleri glukometre ile ölçüldü. Ardından %50 d-Glukoz, farelere 2g/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak enjekte edildi ve 0., 15., 60. ve 120. dakikalarda kan glukoz seviyeleri ölçüldü.

Doku örneklerinin toplanması, histopatolojik ve morfometrik analiz

Farelerden alınan uterus ve ovaryum dokuları %4'lük paraformaldehitte fikse edildi. Fiksasyondan sonra farklı konsantrasyonlarda alkoller ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflandırma işleminden sonra parafine gömüldü. Uterus parafin doku bloklarından 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Uterusun yapısı ve morfolojisindeki patolojik değişiklikleri belirlemek için hematoksilin ve eosin, Masson Trikrom ve Picro Sirius Red boyamaları yapıldı. Her iki grubun uterusundan alınan seri kesitler morfometrik analiz için kullanıldı. Luminal epitel yüksekliği, subepitelyal stroma kalınlığı ve stromal bez sayısı Image j yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Kollajen Ölçümü

Kollajen lif yoğunluğu, Masson trikrom boyama görüntüleri ile incelendi (Song vd., 2023: 1382-1391). Her gruptan 400 x büyütmede beş uterus görüntüsü alındı ve endometriyal kollajen Image J yazılımı kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 8 yazılımı kullanılarak yapıldı. İki grup arasındaki farkı analiz etmek için t - test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

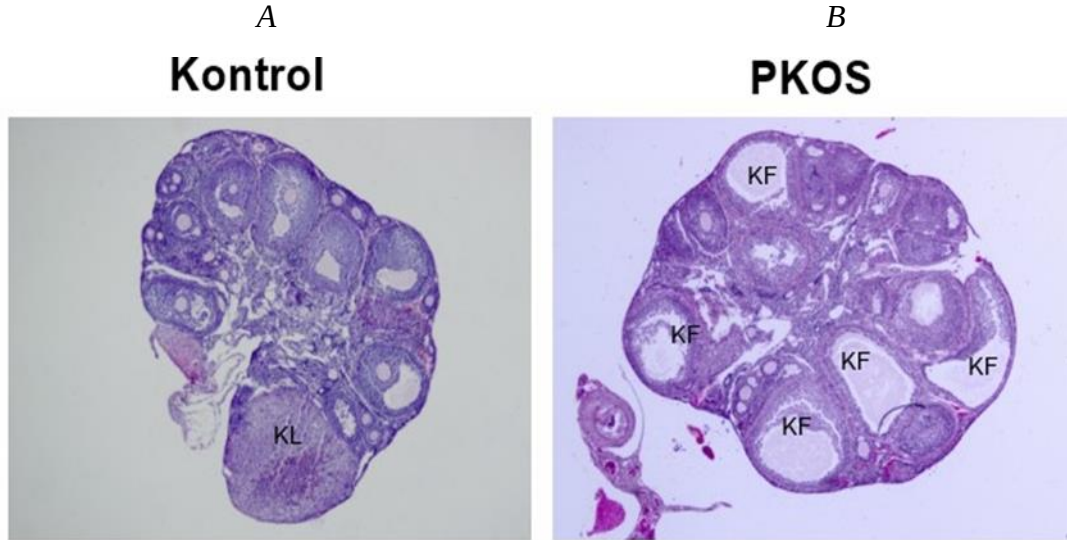
Ovaryum morfolojisi, vücut ağırlığı ve östrus siklusu

DHEA uygulamasının farede, insandaki PKOS'un karakteristik özellikleri olan, anovulasyon, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve polikistik overlere neden olduğu görülmüştür. DHEA ile indüklenen PKOS modelimiz, önceki bulgularla tutarlı olarak (Xie vd., 2019: 9782373); (Ji vd., 2021: 1-12) bozulmuş östrus döngüsü, artan sayıda atretik folikül ve kistik dilatasyonlu foliküller dahil olmak üzere başarılı bir şekilde oluşturuldu.

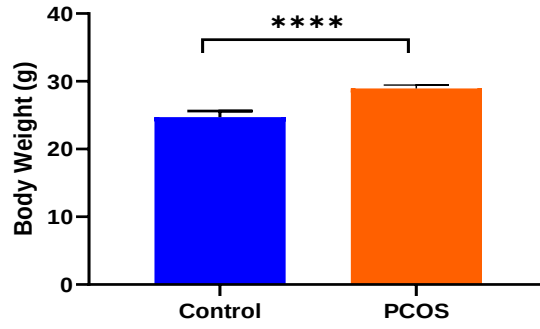
Kontrol grubuna ait ovaryum dokusunda çeşitli gelişim aşamalarında foliküller ve birkaç korpus luteum vardı (Şekil 1A). PKOS grubunun ovaryum dokusunda ise çok sayıda kistik folikül ve atretik folikül saptandı. Ayrıca PKOS grubumuzda korpus luteum oluşumu gözlenmedi (Şekil 1B).

Kontrol ve PKOS gruplarındaki fareler deney sonunda tartıldı. PKOS grubunda yer alan farelerin son ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut kütlelerinin arttığı belirlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 2).

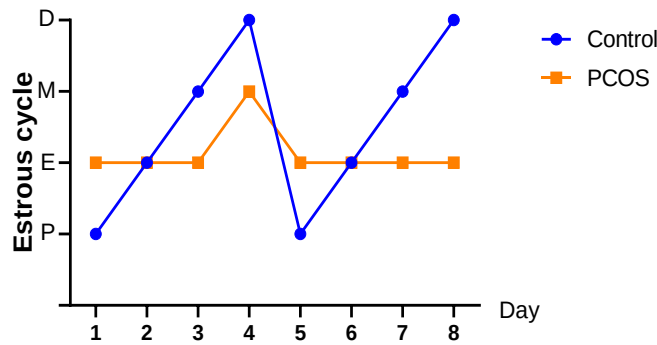
PKOS modelinin oluştuğunu değerlendirmek için vajinal smear incelemesi ile östrus siklusu izlendi. Kontrol grubu fareleri daha önce tarif edildiği gibi düzenli bir östrus siklusuna sahipti (Dou vd., 2018: 1-10); (Ndeingang vd., 2019: 2965821). Kontrol fareleri düzenli bir östrus aşamasına sahipken, DHEA uygulanan farelerin neredeyse tamamı, PKOS'un tipik bir patolojik özelliği olan östrus aşamasındaydı (Şekil 3).



Şekil 1. Kontrol (A) ve PKOS (B) gruplarına ait ovaryum kesitleri (Hematoksilen-eozin, 10x büyütme). KL; korpus luteum, KF; kistik follikül.



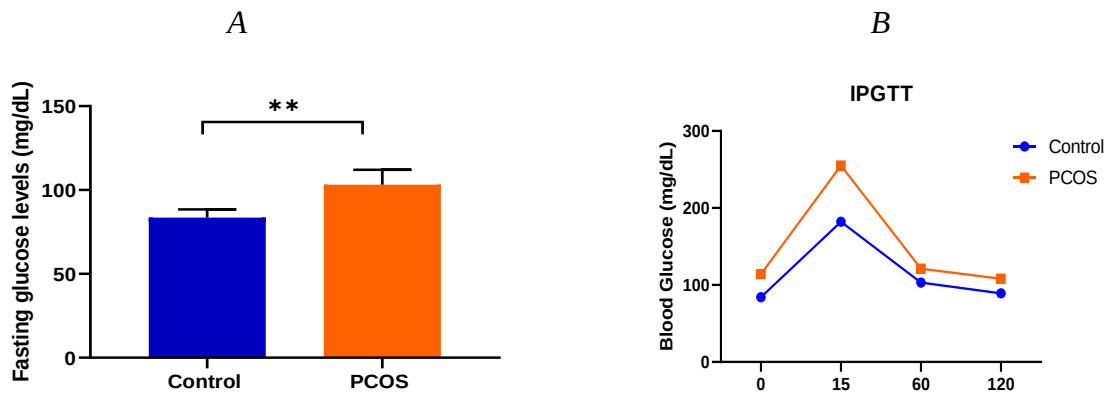
Şekil 2. Kontrol ve PKOS grupları arasında vücut kütlelerinin karşılaştırılması. ****
 $p < 0.0001$.



Şekil 3. Kontrol ve PKOS grupları arasında östrus siklusunun karşılaştırılması.

İntraperitoneal Glukoz Tolerans Testi (IPGTT)

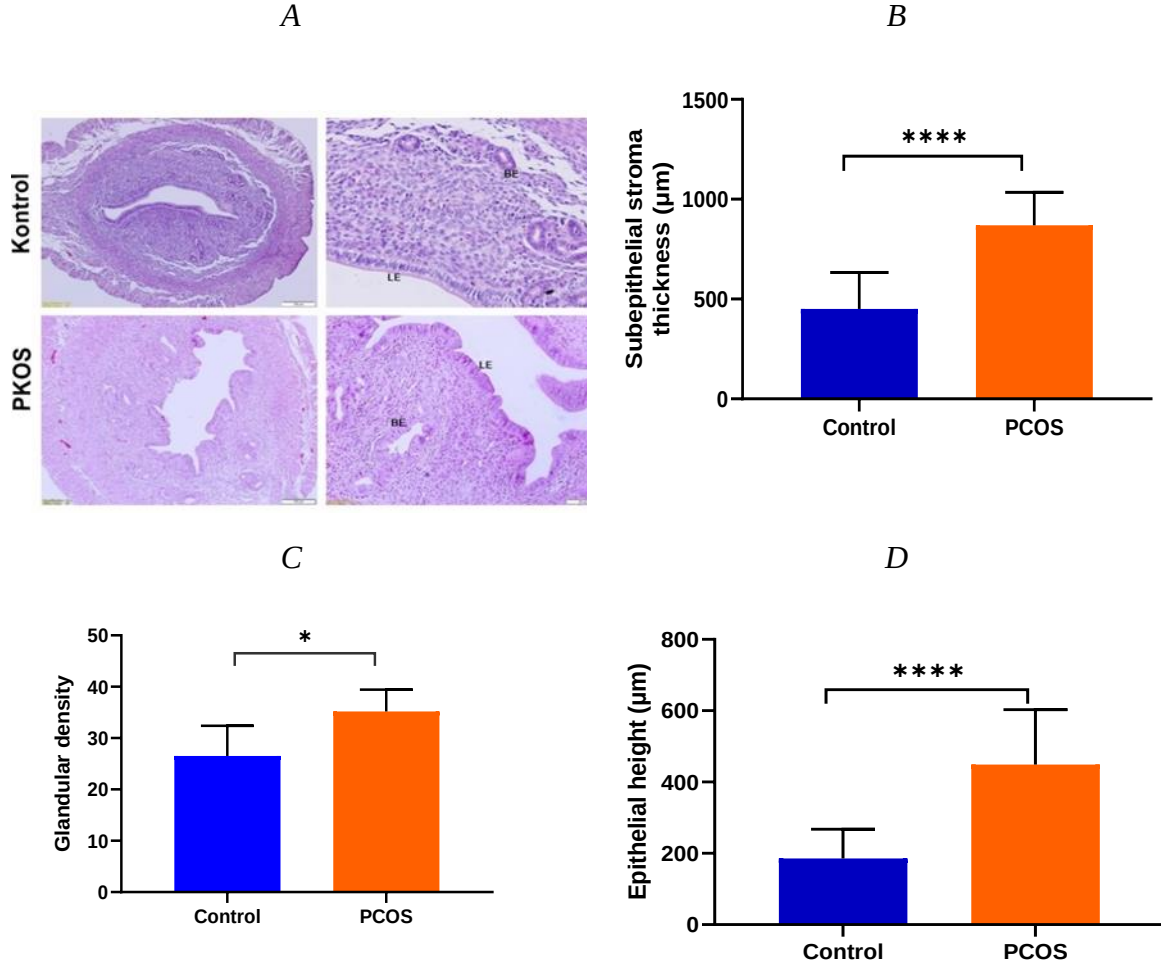
Glukoz homeostazını değerlendirmek için intraperitoneal glukoz tolerans testi yapıldı. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da kan glukoz seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DHEA ile indüklenen PKOS grubunda anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (Ji vd., 2021: 1-12). Bazal kan glukoz seviyesinin yüksek olmasıyla birlikte glukoz toleransının bozulduğu belirlendi (Şekil 4A-B).



Şekil 4. Kontrol ve PKOS gruplarının glukoz metabolizması. Altı saatlik açlık sonrası kan glukoz seviyesi (A). Glukoz enjeksiyonundan sonra farklı zaman noktalarındaki kan glukoz seviyesi (B). ** $p < 0.002$

Endometriyal morfolojik değişiklikler

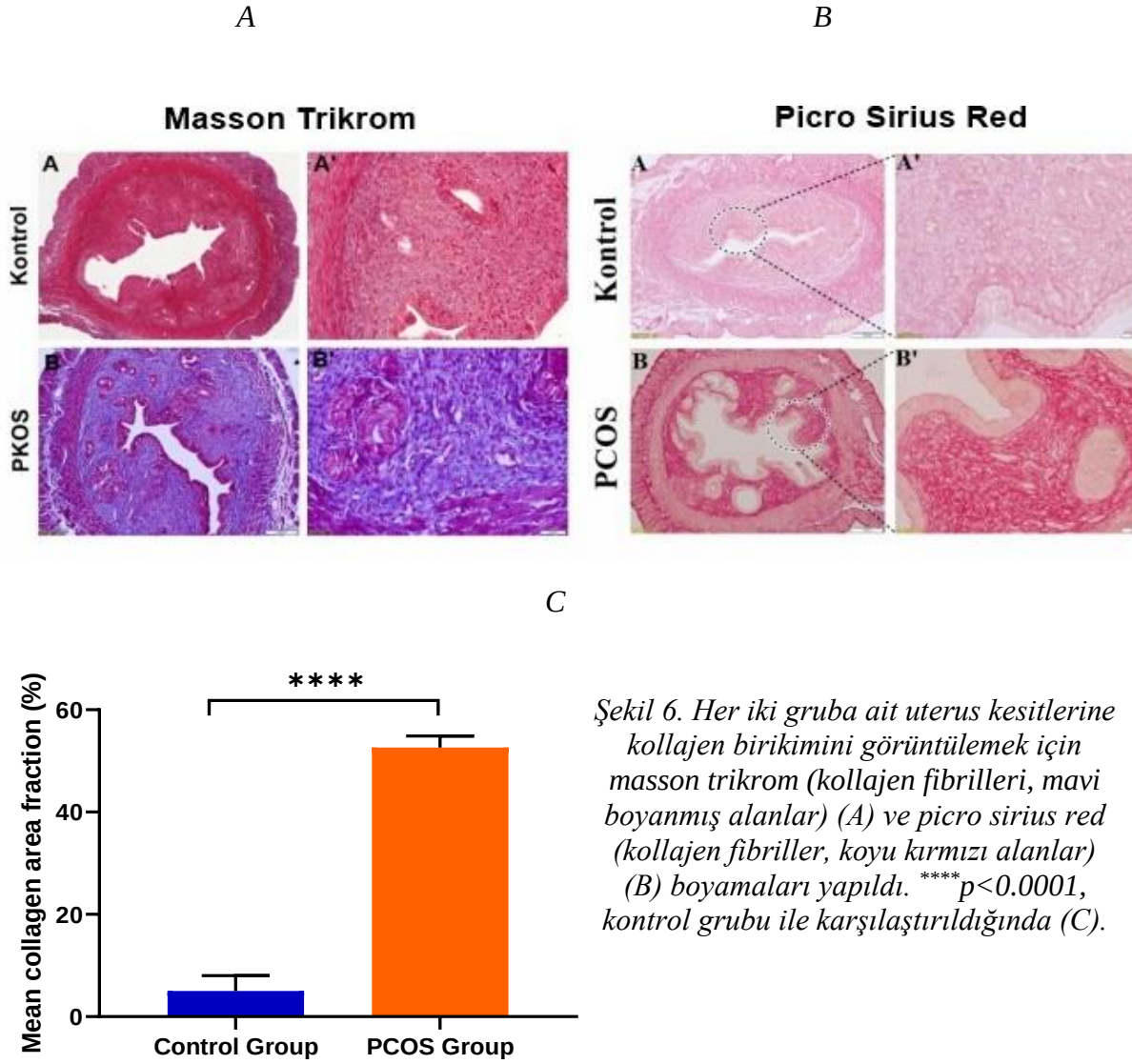
Kontrol grubuna ait uterus normal endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum yapısına sahipti. Bez epiteli, basit kübik epitel hücrelerinden oluşmaktaydı. DHEA ile indüklenen PKOS farelerinin endometriyumlarında, genişlemiş lümenlere sahip bez yapıları görüldü. Bez ve lümen epiteli çok katlı/yalancı çok katlı epitle kaplıydı. Hem lümen hemde bez epitelinde apoptotik hücre sayısındaki artış dikkat çekmekteydi (Şekil 5A). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PKOS grubunda subepitelyal stroma kalınlığında (Şekil 5B), endometriyal bez sayısında (Şekil 5C) ve luminal epitel yüksekliğinde (Şekil 5D) anlamlı bir artış görüldü.



Şekil 5. Kontrol ve PKOS gruplarının morфометrik analizi. Hematoksilen-eozin ile boyanmış uterus görüntüsü (A), subepitelyal stroma kalınlığı (B), uterus bez sayısı (C) ve luminal epitel yüksekliği (D). * $p < 0.01$, *** $p < 0.0001$.

Masson Trikrom ve Picro sirius red bulguları

Yüksek Tip I kollajen seviyeleri, üreme sistemindeki fibrotik bozukluklar ile karakterizedir. Artan kollajen doku yapısında bozulmalara neden olmaktadır (Hu vd., 2015: 1525-1534). Çalışmamızda, DHEA ile indüklenen PKOS grubu uterusunda stromada aşırı kollajen birikimi görüldü (Şekil 6A-B). Masson Trikrom boyamalarına yapılan kantitatif analiz sonucunda da PKOS grubunda endometriyumda kollajen oranında anlamlı bir artışın olduğu belirlendi (Şekil 6C).



Şekil 6. Her iki gruba ait uterus kesitlerine kollajen birikimini görüntülemek için masson trikrom (kollajen fibrilleri, mavi boyanmış alanlar) (A) ve picro sirius red (kollajen fibriller, koyu kırmızı alanlar) (B) boyamaları yapıldı. **** $p < 0.0001$, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (C).

SONUÇ

Bu çalışma ile DHEA uygulanarak oluşturulan PKOS fare modelinde endometriyal stromada kollajen birikiminin önemli ölçüde arttığını gösterdik. Uterusta artmış kollajen fibrozisin göstergesidir ve dokuda disfonksiyona neden olur. Bu durum implantasyon sürecini etkileyebilir ve böylece gebelik oranlarında düşüşe neden olabilir. PKOS'un uterus patolojisinde fibroziste rol oynayabilir. PKOS'da uterus fibrozisinin altında yatan moleküler mekanizmalar aydınlatılmalıdır ve artan kollajen sekresyonunun inhibisyonu için tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Bai, X., Zheng, L., Li, D., & Xu, Y. (2021). Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology : RBE*, 19(1), 122.
- Bracho, G. S., Altamirano, G. A., Kass, L., Luque, E. H., & Bosquiazzo, V. L. (2019). Hyperandrogenism Induces Histo-Architectural Changes in the Rat Uterus. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 26(5), 657–668.
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine reviews*, 36(5), 487–525.
- Dou, L., Zheng, Y., Li, L., Gui, X., Chen, Y., Yu, M., & Guo, Y. (2018). The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 1-10.
- Hu, J., Zeng, B., Jiang, X., Hu, L., Meng, Y., Zhu, Y., & Mao, M. (2015). The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesions. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(2), 1525–1534.
- Hosseinzadeh, P., Barsky, M., Gibbons, W. E., & Blesson, C. S. (2021). Polycystic Ovary Syndrome and the Forgotten Uterus. *F&S reviews*, 2(1), 11–20.
- Hughesdon P. E. (1982). Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstetrical & gynecological survey*, 37(2), 59–77.
- Ndeingang, E. C., Defo Deeh, P. B., Watcho, P., & Kamanyi, A. (2019). *Phyllanthus muellerianus* (Euphorbiaceae) restores ovarian functions in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Song, Y., Wang, T., Yang, L., Wu, J., Chen, L., Fan, X., Zhang, Z., Yang, Q., Yu, Z., & Song, B. (2023). EGCG inhibits hypertrophic scar formation in a rabbit ear model. *Journal of cosmetic dermatology*, 22(4), 1382–1391.
- Tal, R., Seifer, D. B., & Arici, A. (2015). The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Seminars in reproductive medicine*, 33(3), 195–207.
- Palomba, S., Piltonen, T. T., & Giudice, L. C. (2021). Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Human reproduction update*, 27(3), 584–618.
- Ji, C., Xu, W., Zhang, Z., Cui, S., & Yi, W. (2021). Effect of electroacupuncture on reproductive disorders and insulin resistance in a murine polycystic ovary syndrome model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-12.
- Wang, D., Wang, W., Liang, Q., He, X., Xia, Y., Shen, S., Wang, H., Gao, Q., & Wang, Y. (2018). DHEA-induced ovarian hyperfibrosis is mediated by TGF- β signaling pathway. *Journal of ovarian research*, 11(1), 6.
- Xie, Q., Xiong, X., Xiao, N., He, K., Chen, M., Peng, J., Su, X., Mei, H., Dai, Y., Wei, D., Lin, G., & Cheng, L. (2019). Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic

Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem cells international*, 2019, 9782373.

Zhou, J., Tan, Y., Wang, X., & Zhu, M. (2021). Paeoniflorin attenuates DHEA-induced polycystic ovary syndrome via inactivation of TGF- β 1/Smads signaling pathway *in vivo*. *Aging*, 13(5), 7084–7095.

Vasa Previa: A Case Report and Literature Review

Zeynep ŞEYHANLI¹

GİRİŞ

Vasa previa internal servikal osu kaplayan zarlarda fetal damarların varlığı ile tanı koyulan gebeliğin nadir komplikasyondur. Vasa previa prevalansı 1/1250-3000 olarak bildirilmiştir (1,2) Velamentöz kord ve marjinal kord insersiyonla alakalı membranöz damarlar (tip 1), bilobüle plasenta veya süksentriat plasentada loblar veya plasentalar arasında membranöz damarlar (tip 2) ve plasenta previada gerileme olması gibi durumlarda plasenta kenarı boyunca zarlardan geçen bir veya daha fazla büyük bumerang membranöz damarlar (Tip 3) varlığı şeklinde üç tipi tanımlanmıştır (3,4). Vasa previada fetal damarlar wharton jeli ile örtülü değildir dolayısıyla korumasızdır, rüptür ve travmalara açıktır (5). 23. gebelik haftasında antenatal kanama ile acil servise başvuran ve vasa previa tanısı konularak yönetilen bir olguyu sunarak perinatal morbidite, mortaliteyi artıran vasa previanın klinik önemini vurgulamak amaçlanmıştır. Bu olgu sunumu için hastadan gerekli onam alınmıştır.

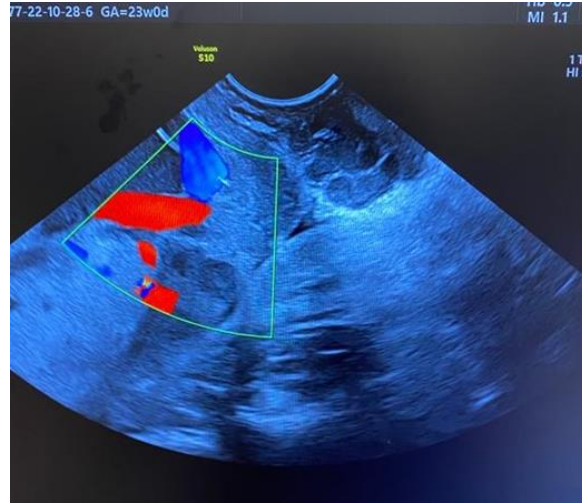
OLGU SUNUMU

27 yaşında gravida 4, parite 2, abortus 1 olan hasta 23 gebelik haftasında vajinal kanama şikayeti sebebiyle acil servisimize başvurmuştu. Olgumuz takipsiz bir gebeydi ve tarafımıza ilk başvurusuydu. Ultrasonografik değerlendirilmesinde kordonun plasentanın servikal osa yakın velamentöz insersiyonu olduğu renkli akım doppler USG ile doğrulandı ve vasa previa tanısı konuldu (Şekil1,2,3) Aktif masif kanama gelişen vasa previalı hasta acil sezaryena alındı. Sezaryen ile APGAR 1.dk 5 ve 5.dk 6 olan 641 gr erkek bebek doğurtuldu. Bebek yenidoğan yoğun bakıma alındı. Plasentanın intraoperatif değerlendirilmesinde, vasa previa ile kordon velamentöz insersiyonu görüldü. Postoperatif genel durumu iyi, vital bulguları stabil, komplikasyon izlenmeyen hasta ikinci günde taburcu edildi. Yenidoğan yoğun bakımdaki bebek ise antenatal kanama ve preterm doğumun getirmiş olduğu komplikasyonlar nedeniyle postoperatif 13. günde kaybedilmiştir.

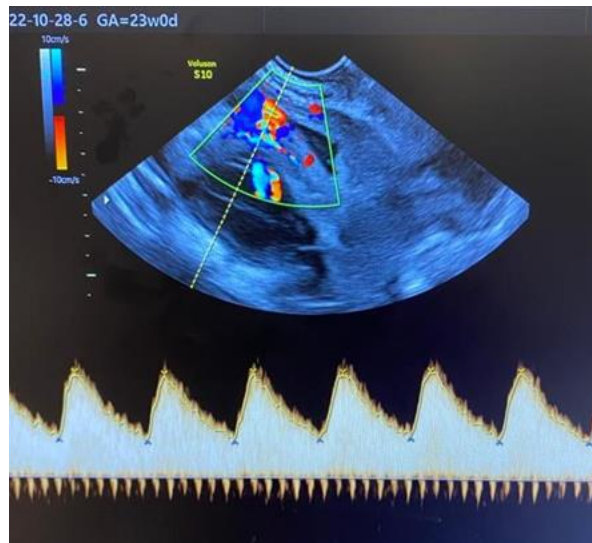
¹ Op. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3924-3723



Şekil 2. Gri Skala Transvajinal Ultrason Ile Vasa Previa Görünümü



Şekil 2. Transvajinal Renkli Doppler Kullanılarak Elde Edilen Vasa Previa Görünümü



Şekil 3. Doppler Kullanılarak Elde Edilen Fetal Arter Dalga Formu

TARTIŞMA

Plasenta ve kordun insersiyon görünümünün ve yerinin değerlendirilmesi, 18 ila 22 haftalık obstetrik ultrasonografik değerlendirmenin standart bir parçasıdır (6). Vasa previa açısından riskli olan gebelikler; velamentöz kord insersiyonu, ikinci trimester plasenta previa ya da low-lying plasenta varlığı, süksentriat plasenta ya da bilobüle plasenta varlığı, IVF öyküsü, çoğul gebeliklerdir (2,7,8). Olgumuzda başka antenatal risk faktörü olmayan spontan gebelik sonucu vasa previa varlığı mevcuttu. Fetal taşikardi, sinüzoidal kalp hızı paterninin eşlik ettiği vajinal kanama durumunda acil doğum endikasyonu vardır. Hastamızda da aktif masif vajinal kanama ve fetal taşikardi saptanmamız üzerine acil sezaryen ile doğum kararı verilmişti. Retrospektif, çok merkezli bir çalışma, prenatal olarak tespit edilen vasa previa vakalarında %97 yenidoğan sağkalım oranları ve teşhis edilmemiş vakalarda %56 fetal kayıp oranı göstermiştir (9). Sunmuş olduğumuz olgudaki bebek de yoğun bakımdaki 13. günde kaybedilmiştir. Vasa previadan fetal kaybı azaltmanın en önemli yolu prenatal tanı koymaktır. Vasa previanın Doppler ultrasonografi kullanılarak prenatal olarak iyi şekilde teşhis edilebileceği bilinmektedir(9). Multilobule veya süksentriat plasenta veya low-lying plasenta veya velamentöz insersiyon saptanan tüm olgularda, transvajinal ultrasonografi kullanılarak alt uterin segment ve serviksin ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır. Fakat gebelik takiplerini yaptırmayan olgumuzun acile başvurusunda öncesine ait vasa previa tanısı yoktu. Sezaryen doğum hemen gerçekleştirilirse, agresif postnatal transfüzyon ile iyi neonatal sonuçlar elde edilebilir(3). Vakamızda ultrasonografik inceleme ile hemen tanı koyup acil sezaryena aldığımız hastamız gebelik haftasının da erken olması sebebiyle yenidoğan yoğun bakıma rağmen kaybedilmiştir.

Tanı halinde acil ile doğumun hızlandırılması ve yenidoğanın agresif resüsitasyonu ile komplikasyonlar önemli ölçüde azaltılabilir (10). Vasa previa tanılı gebeler için perinatal ölüm riski ile bebek ölümleri, respiratuar distres sendromu, zeka geriliği ve prematüriteye bağlı serebral palsy risklerini dengeleyebileceğini düşünülerek 34-36 haftalarda planlı sezaryen önerilir (10). Günümüz koşullarında vasa previa antenatal tanısı ultrasonografi ile kolaylıkla konulabilir ve oluşabilecek maternal ve fetal obsterik komplikasyonlar önlenabilir. Vasa previa antenatal olarak teşhis edilmemiş olgularda ise, hasta antenatal kanama ve fetal distres ile başvurduğunda, vasa previa tanısı açısından da değerlendirmek önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bronsteen, R., Whitten, A., Balasubramanian, M., Lee, W., Lorenz, R., Redman, M., ... & Comstock, C. (2013). Vasa previa: clinical presentations, outcomes, and implications for management. *Obstetrics & Gynecology*, 122(2 PART 1), 352-357.
2. Zhang, W., Geris, S., Beta, J., Ramadan, G., Nicolaides, K. H., & Akolekar, R. (2020). Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(5), 605-612.
3. Catanzarite, V., Maida, C., Thomas, W., Mendoza, A., Stanco, L., & Piacquadio, K. M. (2001). Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 18(2), 109-115.
4. Suekane, T., Tachibana, D., Pooh, R. K., Misugi, T., & Koyama, M. (2020). Type-3 vasa previa: normal umbilical cord insertion cannot exclude vasa previa in cases with abnormal placental location. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(4), 556-557.
5. Gabbe, S., Niebyl, J. R., Simpson, J. L., Jauniaux, E. R., Driscoll, D. A., Berghella, V., ... & Grobman, W. A. (2017). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies: 1st South Asia Edn-E Book*. Elsevier India.
6. Oyelese, Y., Lees, C. C., & Jauniaux, E. (2022). The case for screening for vasa previa: time to implement a life-saving strategy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.
7. Zhang, W., Geris, S., Beta, J., Ramadan, G., Nicolaides, K. H., & Akolekar, R. (2020). Prevention of stillbirth: impact of two-stage screening for vasa previa. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(5), 605-612.
7. Jauniaux, E., Melcer, Y., & Maymon, R. (2017). Prenatal diagnosis and management of vasa previa in twin pregnancies: a case series and systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(6), 568-575.
8. Oyelese, Y., Spong, C., Fernandez, M. A., & McLaren, R. A. (2000). Second trimester low-lying placenta and in-vitro fertilization? Exclude vasa previa. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 9(6), 370-372.
9. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al. The impact of prenatal diagnosis on outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103:937–942. doi: 10.1097/01.AOG.0000123245.48645.98. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Robinson, B. K., & Grobman, W. A. (2011). Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*, 117(3), 542-549.

Obstetrik Anestezide Güncel Yaklaşımlar

Ömer SERT¹
İsa KAPLAN²

1. Giriş

Obstetri pratiğinde sezaryen doğum, vajinal doğum esnasında forseps kullanımı, epizyotomi ve çeşitli acil cerrahi girişimler için anestezi gerekebilmektedir. Gebelikle anestezi uygulamaları esnasında hava yolu yönetimini zorlaştırabilecek çok sayıda zorluk karşımıza çıkmaktadır. Özellikle gebeliğe bağlı anatomik ve fizyolojik değişiklikler en önde gelen hava yolu zorluk nedenleridir. Son dönemde yeni geliştirilen teknikler, teknolojinin etkin kullanımı ve rejyonel anestezinin ön planda tutulması ile anesteziye ölüm oranlarında düşüş görülmüştür. Obstetrik vakalarda anesteziye bağlı morbidite %0.4'tur. Özellikle bu hastaların %58'i ise hava yolu problemlerinden ve başarısız entübasyondan kaybedilmektedirler. Obstetrik anestezide rejyonel anestezi altın standart kabul edilmektedir. Obstetrik acil vakalarda ise genel anestezi gerekli olduğu durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır (ACOG, 2019; McKeen DM & ark., 2011; Djabatey EA & Barclay PM, 2009).

2. Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler fetüsün büyüme ve gelişmesi için gereklidir. Bu fizyolojik değişiklikler aynı zamanda annenin doğuma hazırlık sürecinde gerekli olan değişikliklerdir. Fakat bu değişiklikler obstetrik anestezi uygulamaları esnasında karşımıza zorluk olarak çıkmaktadır. İskelet sisteminden başlamak gerekirse gebelerde progresif bir lordoz vardır. Ayrıca hormonal etki ile tüm eklemlerde ve bağlarda hafif bir gevşeme olmaktadır (Hill CC & Pickinpaugh J, 2008).

Gebelikte kardiyak output %30-50 oranında artmaktadır. Doğuma kadar kardiyak outputtaki artış en üst seviyede olur. Yine gebelikte artan progesteron hormonu etkisiyle periferik vasküler dirençte düşme görülür. Periferik vasküler direnç 24. Gebelik haftasında en düşük seviyesine ulaşır. İkinci trimesterde sistemik vasküler direnç azalmasına bağlı olarak diyastolik ve bir miktarda sistolik kan basıncında düşme görülür. Ayrıca gebelikte kan volümü 6. Gebelik haftasından sonra artmaya başlar ve 34. Gebelik haftasında en yüksek düzeyine ulaşır. Gebelerde kardiyak debi %30-40 oranında artar. Gebelerde istirahatte kalp atım hızı 10-15 atım/dakika artar. Gebelerde plazma hacminin (%55) artışının kırmızı kan hücresinden (%45) daha fazla olması sonucu dilüsyonel anemi gelişmektedir. Santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncı ise gebelikte değişmez. Ayrıca 20. Gebelik haftasından sonra uterusun vena cava inferior ve aorta bası yapmasına bağlı supin hipotansiyon sendromu görülebilir. Supin hipotansiyon gelişen hastalarda ise solgunluk, terleme, bulantı ve kusma görülmektedir. Supin hipotansiyon sendromu görülme oranı ise %5'tir. Supin hipotansiyon gelişen hasta sol yana çevrilmeli ve alt ekstremitelere altına yükselti konularak venöz dönüş artırılmalıdır. Supin hipotansiyon ve anesteziye bağlı hipotansiyon fetal asfiksiye neden olabilir. Yine gebelerde

¹ Uzman Doktor, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Uşak/Türkiye

² Dr. Öğretim Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uşak/Türkiye

hafif kardiyomegali ve perikardiyal efüzyon görülebilir bu fizyolojik kabul edilir (Bernstein IM, Ziegler W & Badger GJ, 2001; Meah VL & ark., 2016; Hegewald MJ & Crapo RO, 2011).

Gebelikte diyafragma 4 cm kadar yükselir. Ayrıca subkostal açı 68°'den 103°'ye çıkar yani genişler. Toraks transvers çapı 2 cm ve çevresi ise 5-7 cm artar. Bir nevi fiçı toraks gelişir ve akciğerin statik hacimleri değişir. Fizyolojik dispne görülür. Gebelerde dakika ventilasyon sayısı artar. Fonksiyonel rezidüel kapasite ise azalır. Ayrıca rezidüel volüm azalır. Gebelikte solunum sayısı değişmez ama tidal volüm, dakika ventilasyon hacmi ve O₂ alımı artar. Maksimum solunum kapasitesi ve vital kapasite ise değişmez. Gebelerde PaO₂ artar, PaCO₂ azalır ve respiratuar alkaloz vardır. Fonksiyonel rezidüel kapasite ise hamileliğin son zamanlarında yaklaşık %20 düşer. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki bu düşüşün nedeni ise tidal volüm oranındaki artış ve buna bağlı ekspiratuvar rezerv hacimdeki azalmadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite doğumdan sonra 48 saat içerisinde normal değerine döner. Sonuç olarak gebeler apneye duyarlıdır. Gebelerin entübasyon ile hipoksi ve hiperkapni riski yüksektir. Supin pozisyonda bazı gebelerde kapanma kapasitesi fonksiyonel rezidüel kapasiteyi aşarsa ateletaksi ve hipoksemi gelişebilir. Gebelerde hipoksemiye önlemek için anestezi indüksiyonu öncesi yeterli preoksijenasyon sağlanmalıdır. Gebelerde üst hava yollarında mukozal ödem ve vaskülarizasyon artışı mevcuttur. Bu mukozal ödem ve vaskülarizasyon artışına bağlı gebelerde travmatik kanama ve obstrüksiyon riski yüksektir. Laringoskopi sırasında daha hassas ve özenli davranmak gerekmektedir. Entübasyon esnasında küçük çaplı endotrakeal tüp (< 7 ID) kullanmak ise bu riskleri azaltmaktadır (Pereira A & Krieger BP, 2004; Hegewald MJ & Crapo RO, 2011).

Gebelikte mide ve barsaklar yukarı itilir. Artan progesteron etkisi ile motilite azalır. Gebelikte gastrik motilitede azalma nedeniyle gastroözofageal reflü ve özofajit çok sık görülmektedir. Premedikasyon için kullanılan ajanlar ve anestezik ajanlar alt özofageal basıncı azaltırlar. Alt özofageal basınçta azalma ise reflüye ve gastrik boşalmada gecikmeye yol açar. Bu nedenlerin hepsi regürjitasyon riski ve buna sekonder pulmoner aspirasyon riskinde artışa yol açar. Gastrik asidite ve gastrik volüm ise gebelik süresince çok fazla değişmez (Gabbe SG, Niebyl JR & Simpson JL, 2007).

Gebelik boyunca 1000mEq Na ve 300mEq K tutulur. Total serum Ca' u azalır, iyonize Ca değişmez. Total ve iyonize Mg düşer. İnorganik P atılımı artar, serum düzeyi değişmez. İkiz gebeliklerde atım volümünde %15 ve kalp hızında %3,5 artış daha fazla artış izlenir. Kardiyak output artışı %20 daha fazladır ve gebeliğin 30' uncu haftasında tepe noktasına ulaşır. İkiz gebeliklerde solunum sisteminde spirometrik değerler tekiz gebeliklerden farklı değildir (Gabbe SG, Niebyl JR & Simpson JL, 2007).

Gebelikte artan renal kan akımına bağlı glomeruler filtrasyon hızı artış gösterir. Gebelikte su ve tuz tutulumu artmıştır. Plazma osmolaritesinde ise bir düşüş olur (8-10 mOsm/kg). Glukoz ve amino asitlerin geri Emilimi, glomerüler filtrasyon hızına yetişemediği için hafif glikozüri (1-10 g/gün) ve proteinüri (300 mg/gün) gebelerde görülebilir (Lopes van Balen VA & ark., 2019).

3. Obstetrik Hastaya Genel Yaklaşım

Doğum servisine kabul edilen her hasta anestezik bakıma ihtiyaç duyabilir. En kısa sürede her hastaya preanestezik değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın son oral alım saati ne zaman olursa olsun bütün obstetrik hastalar dolu mide kabul edilmeli ve pulmoner aspirasyon riski altında olduğu unutulmamalıdır. Önerilen açlık süresi hafif öğünlerde 6 saat, ağır öğünlerde 8 saattir. Sıvı gıda alımı sonrası 2 saat açlık istenir. Profilaktik olarak antiasit verilebilir. Yüksek risk düşünülen hastalarda H₂ reseptör antagonisti, proton pompa inhibitörleri ya da metoklopramid verilmelidir (Morgan & Mikhail's, 2022).

Obstetrik hastalarda risk sınıflaması olan American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir (Hurwitz EE & ark., 2017; Horvath B & ark., 2021).

Tablo 1. Obstetrik ASA Sınıflaması		Örnek
ASA 1	Sağlıklı normal birey	-
ASA 2	Hafif şiddette sistemik hastalıkları olan birey	İşlevsel kısıtlaması olmayan ve iyi kontrol edilen bir hastalığı olan hasta (örn. tedavi edilmiş hipertansiyon, VKİ 35’in altında olan obezite, sık sosyal içici veya sigara içen)
ASA 3	Ağır şiddette sistemik hastalıkları olan birey	Kötü tedavi edilen hipertansiyon veya diyabet, morbid obezite, kronik böbrek yetmezliği, aralıklı alevlenmeli bronkospastik hastalık, stabil anjina, implante kalp pili
ASA 4	Hayati tehlike oluşturan ciddi sistemik hastalığı olan birey	Kararsız anjina, yetersiz kontrol edilen KOAH, semptomatik KKY, yakın zamanda (üç aydan daha kısa süre önce) miyokard enfarktüsü veya inme
ASA 5	Ameliyat edilmez ise yaşam beklentisi olmayan ölüm halinde ki hasta	Uterus rüptürü, rüptüre abdominal aort anevrizması, büyük travma ve kitle etkisi ile yaygın intrakranial kanama.
ASA 6	Beyin ölümü olmuş organ bağışı için ameliyat olan hasta	-
ASA E	Acil vakalar	Normal ASA Skoruna eklenir. ASA 2E, ASA 1E, vs...
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği		

4. Vajinal Doğumda Anestezi

Doğum ağrısı myometriyumun perine ve serviksin direncine karşı kontraksiyonu ve alt uterus segmenti ve serviksin ilerleyici dilatasyonu sonucu pelvik yapıların gerilemesinden dolayı oluşur. Doğumun ilk evresinde latent fazda ağrı T10-12 dermatomu ile sınırlıyken, aktif faza geçerken T10-L1 dermatomlarını içermektedir. Doğumun ikinci evresinde ise pelvik yapılardaki gerginlik ve baskı oluşmasıyla birlikte ağrı T10-S4 dermatomlarını içermektedir. Nullipar hastalar doğumun ilk evresinde multipar hastalara göre daha fazla ağrı hissederler. Vajinal doğumda ideal analjezi denildiğinde;

- Doğumun evrelerindeki ağrıyı hafifletmeli
- Anne ve bebek üzerine etkisi olmamalı
- Etkisi hızlı başlamalı
- Annenin ıkmamasına izin vermeli

Doğum sırasında ki ağrıyı geçirmek ve/veya kontrol etmek için en yaygın ve etkili yöntem nöroaksiyel tekniklerdir. Epidural ve kombine spinal-epidural (KSE) en çok tercih edilen yöntemlerdir. Bunun yanı sıra daha az sıklıkta spinal analjezi/anestezi (Saddle blok), spinal katater, parenteral ajanlar gibi diğer teknikler de kullanılmaktadır (Brkić Gudelj I, Šklebar I & Habek D, 2022).

Nöroaksiyel analjezi için preanestezik değerlendirme ve rutin monitörizasyon gereklidir. Uygulama esnasında oturur veya lateral dekbüt pozisyon tercih edilebilir. Analjeziye başlamak için aktif doğum eyleminin başlamış olması ve serviksin 3-4 cm dilate olması beklenir. Multipar hastalarda bu süre daha kısa olabilir. İkiz gebelik, preeklampsi, sezaryen sonrası normal vajinal doğum, BMI>40 olması ve zor havayolu düşünülen hastalarda doğum eyleminin başında kateter yerleştirme tercih edilmelidir. Erken kateter takılması sezaryen ile doğum ya da hemoraji gibi planlanmamış acil durumlarda genel anestezi ihtiyacında azalama sağlamaktadır (Hutchison J, Mahdy H & Hutchison J, 2023).

Rejyonel anestezi uygulamalarından önce hastalara kristaloid (En az 1000 ml) veya kolloid (En az 500 ml) sıvılarla hidrasyon önerilmektedir. Diğer rejyonel anestezi yöntemi uygulamalarındaki standart prosedürler uygulanır (Preanestezik değerlendirme, antisepsi vb.). Uygulama yapılan alanda, serviste acil durumda gerekli olacak resüsitasyon ekipmanları ve ilaçlar mutlaka bulundurulmalıdır. Obstetrik hastalarda özellikle habitüel abort ve/veya trombofili öyküsü olanlarda antikoagulan kullanımına dikkat edilmelidir. Şayet hastanın antikoagulan kullanma öyküsü var ise ve bu hastalara nöroaksiyel yöntem uygulanacak ise uygulama öncesi son dozdan sonra;

- Heparin sonrası 4-6 saat (Normal aPTT ve trombosit sayısı ile)
- Profilaktik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alan hastalarda 12 saat
- Tedavi dozunda DMAH alan hastalarda mümkünse 24 saat beklenmelidir. Yine uygulama için trombosit sayısı 75.000 hücre/ml üzerinde olmalıdır (Petrić A & ark., 2023).

4. 1. Epidural Anestezi

Vajinal doğumda en sık tercih edilen anestezi yöntemidir. Kateter yerleştirildikten sonra test dozu uygulanmalıdır. Test dozu için 3 ml lokal anestezik (Tercihen toksisite riski az olan %2 lidokain) ve epinefrin (1:200.000) veya 15 mcg adrenalin karışımı kullanılır. Test dozu uygulandıktan sonra 1 dakika içinde annenin kalp hızında yüzde 20 veya daha fazla artış intravasküler yerleşimi düşündürür. 3-5 dakika içinde motor blok gelişirse subarahnoid alana kateter yerleşimi düşünülmelidir. Test dozu, mutlaka kasılmalar arasında uygulanmalıdır (Avila Hernandez AN & Singh P, 2022).

Hazırlanacak karışımın opioidle kombine edilmesi daha düşük dozlarda lokal anestezik kullanımı sağlamakla birlikte hipotansiyon, ilaç toksisitesi gibi yan etkilerin daha az sıklıkta görülmesini de sağlar. En sık tercih edilen karışım bupivakain veya ropivakain(0.0625-0.125%) ile birlikte ml'de 2-3 mcg fentanil veya 0.5 mcg sufentanil kombinasyonudur Epidural analjezide spinal analjeziye göre daha yüksek volüm gereklidir (Sanchez MG & Riveros Perez E, 2022).

4. 2. Kombine Spinal Epidural Anestezi(KSE)

Kombine spinal epidural (KSE) analjezi ve anestezi özellikle doğumun erken döneminde şiddetli ağrısı olan hastalarda fayda sağlayabilir. İntratekal alana ilaç verilmeden sadece duramater geçilip epidural kateter yerleştirilebildiği gibi (Dural Ponksiyon Epidural Anestezi=DPE) ya da daha sık kullanılan subarahnoid aralığa düşük doz opioidle kombine edilmiş lokal anestezik verilip epidural kateter infüzyona devam ederek de analjezi sağlanabilir. Uygulama teknik olarak tecrübe istemektedir (Almeida CR & ark., 2022).

Subarahnoid alana uygun doz anestezik karışım verildikten sonra kateter yerleştirilir ve test dozu uygulanır. Başlangıçta spinal anestezi eklendiğinden dolayı ağrı azalır, analjezinin başlaması simetrik ve hızlı olur. Epidural kateterden ilaç hastanın ifadesine göre başlanır. Spinal

alana uygulanan karışım sakral analjezi de sağlar ve doğum sürecini hızlandırır (Qian J & ark., 2022).

Hem KSE ile hem DPE ile uygulanan teknikte postdural ponksiyon baş ağrısı riskini azaltmak için 24-27 gauge spinal iğne kullanılmalıdır (Yao Z & ark., 2022).

5. Sezaryen ile Doğumda Anestezi

Maternal mortalite sezaryen ile doğumda vajinal doğuma kıyasla 10 kat artmaktadır. Günümüzde artan sezaryen ile doğum oranı hastalarda anestezi bakımını öne çıkarmaktadır. Sezaryen ile doğumda seçilecek anestezi yöntemi ise maternal ve fetal mortalite/morbiditeye yol açabilecek aciliyet durumuna göre seçilmelidir. Fakat nöroaksiyel anestezi için kontrendikasyon yoksa öncelikle rejyonel anestezi tercih edilmelidir (Taşgöz FN & Kılıçarslan N, 2022).

Rejyonel anestezi tercih edilmesinde ek avantaj sağlayan durumlara değinecek olursak plasental ilaç geçiş riskinin çok az olması, aspirasyon riskinin minimal olması, annenin uyanık olması, postoperatif analjezi ve erken mobilizasyondur. Sezaryen doğuma rejyonel anestezi yöntemleri ile başlanmış olsa bile olası acil durumlar için genel anestezi gerekliliği unutulmamalı ve hazır olunmalıdır (Hung KH & ark., 2022).

Sezaryen doğum esnasında fetüs doğurtulduktan atoni riskine karşı sonra uterotonik ajan uygulaması ise unutulmamalıdır. En çok tercih edilen uterotonik ajan ise oksitosindir. Diğer ajanlar karbetosin, ergot alkaloidleri, misoprostol, dinoprost ve karboprost gibi ajanlardır. Uterus tonusu yeterli değilse ikinci bir uterotonik mutlaka eklenmelidir. Metilergonovinin hipertansif hastalarda tansiyon yüksekliği yapabileceği için dikkatle kullanılmalıdır (Gwanzura C & ark., 2023).

5. 1. Nöroaksiyel Anestezi

Nöroaksiyel anestezi (Yani spinal veya epidural anestezi) sezaryen ile doğum yapan hastalar için genel anestezi yerine şiddetle tavsiye edilmektedir. American Society of Anesthesiologists ve Society for Obstetric Anesthesiology and Perinatology derneği klinisyenlere "Çoğu sezaryen doğum için genel anestezi yerine nöroaksiyel teknikleri seçmeyi düşünmelerini" önermektedir. Gebenin ameliyat esnasında bilincinin açık olması, aspirasyon riskinin az olması, anne-bebek etkileşimine olanak vermesi, genel anesteziye bağlı gelişebilen yenidoğan solunum depresyonu riskini önlemesi ve uterus atoni riskini azaltması avantajları arasındadır. (ACOG, 2016; ACOG, 2017).

5. 1. 1. Spinal Anestezi

Sezaryen doğumlarda günümüzde en sık kullanılan yöntem tek doz spinal anestezi. Spinal anestezi diğer yöntemlere kıyasla daha basit ve hızlıdır. Epidural anestezi ile kıyaslandığı zaman epidural anestezide kullanılan daha düşük doz lokal anestetik kullanılır. Düşük doz kullanıldığı için lokal anestetik toksisitesi gelişme riski ve fetüsün etkilenmesi daha az olmaktadır (Pasternak LR & ark., 2012).

Sezaryen doğumda yeterli anestezi sağlamak için T4 düzeyinde bir blok yapmak gereklidir. Etki başlama süresi diğer yöntemlerden daha hızlı olması nedeniyle en sık tercih nedenidir. Genellikle oturur pozisyonda uygulanır. 22 gauge veya daha küçük iğne mümkünse pencil point iğne tercih edilir. Obez hastalarda daha uzun iğne ihtiyacı doğabilir. Hiperbarik bupivakain, en sık tercih edilen ajandır. 10-25 mcg fentanil eklenmesi, bloğun yoğunluğunu artırır. Örneğin;

a) %0.5 Hiperbarik bupivakain 11.2 mg + Fentanil 10 µg + Morfin 0.2 mg

b) %0.5 Plain bupivakain 13 mg + Fentanil 10 µg + Morfin 0.2 mg

c) Ayrıca boy ve vücut ağırlığını beraber dikkate alan dozlar da kullanılabilir. Boy ve kiloya göre doz şeması Tablo 2’de verilmiştir (Emadi SA & ark., 2023; Siddiqui KM, Ali MA & Ullah H, 2016).

Tablo 2. *Sezaryenda Spinal Anestezi için Ağırlık ve Boy Ayarlı %0.5 Bupivakain Doz Rejimi Uygulaması*

Hasta ağırlığı (kg)	Hasta boyu (cm)									
	140	145	150	155	160	165	170	175	180	
50	1.5	1.7	1.8	1.9						
55	1.5	1.6	1.8	1.9	2.0					
60	1.4	1.6	1.7	1.8	2.0	2.1				
65	1.4	1.5	1.7	1.8	1.9	2.1	2.2			
70	1.3	1.5	1.6	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3		
75		1.4	1.6	1.7	1.9	2.0	2.1	2.3	2.4	
80		1.4	1.5	1.7	1.8	2.0	2.1	2.2	2.4	
85			1.5	1.6	1.8	1.9	2.1	2.2	2.3	
90			1.4	1.6	1.7	1.9	2.0	2.2	2.3	
95				1.5	1.7	1.8	2.0	2.1	2.3	
100				1.5	1.7	1.8	1.9	2.1	2.2	
105					1.6	1.7	1.9	2.0	2.2	
110						1.7	1.8	2.0	2.2	

Spinal anestezide postspinal baş ağrısı sık görülen bir durumdur. Postspinal baş ağrısını azaltmak amacıyla 25-27 gauge kalem uçlu atravmatik spinal iğneler tercih edilmelidir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri kalem uçlu atravmatik spinal iğnelerin kullanımının, keskin eğimli spinal iğnelerle karşılaştırıldığında postspinal baş ağrısı sıklığını azalttığını göstermektedir (Vallejo MC & ark., 2000).

Spinal anestezi yapılırken tercihen orta hattan yapılmalı, lateral dekübit veya oturur pozisyonda yapılmalıdır. Lokal anestezi olarak bupivakain (10-15 mg) tercih edilmektedir. Operasyon süresinin 45 dakikadan kısa süreceği öngörülüyor ise lidokain (50-60 mg) dozunda uygulanabilir. Anestezi ilaçlarının etkinliği arttırmak amacıyla 10-25 mcg fentanil veya 5-10 mcg sufentanil bupivakaine eklenebilir (Cognat E & ark., 2021).

Artan kaval kompresyon, epidural venöz kanlanma artışı buna bağlı olarak duranın yer değiştirmesi, subaraknoid alan hacminde azalma meydana gelir. Bu nedenle intratekal ilaç dozu dikkatli ayarlanmalıdır. Cerrahi başlaması T10 dermatom düzeyinde blok yeterlidir ancak T4 dermatom düzeyinde blok daha kontrollü anestezi sağlar. Enjeksiyondan sonra oluşacak sempatik bloğa bağlı hipotansiyon gelişme ihtimaline karşı aortakaval kompresyonu önlemek için operasyon masasına 10-15° sola yatık pozisyon verilebilir ya da hastanın sağ kalçasının altına hafif bir yükseklik eklenebilir. Hidrasyon için genellikle şeker içeriği olmayan kristaloid sıvılar(Ringer laktat gibi) veya kolloid sıvı verilmelidir (Hartono R & ark., 2022).

Bupivakaine opioid eklenmesi kullanılan lokal anestezi ilaç dozunda azalma sağlasa da hastalarda bulantı, kusma ve hipotansiyon riskinde artışa yol açmaktadır (Cohen S & ark., 2002).

Lokal anestezi içine morfin ilavesi postoperatif analjezi süresini 24 saate kadar uzatmaktadır. Fakat morfin lokal anestezi süresini uzatsa da solunum depresyonu riski mevcuttur. Solunum depresyonu açısından hastanın yakın takibi ve monitorizasyonu gereklidir (Murray AM, Morgan M & Whitwam JG, 1989).

Yapılacak lokal anestezi ilaç doz hesabında gebenin boyu ve vücut ağırlığı dikkate alınmalıdır. Genellikle 13 mg hipertonic bupivakain, fentanil ve morfin kombinasyonu kullanılarak yapılan spinal anestezi hastaların %95'inde yeterli anestezi etkiyi oluşturmaktadır. Daha yüksek dozlarda hipertonic bupivakain kullanımı daha iyi duyusal blok yapmaktadır. Fakat yüksek dozda hipertonic bupivakain kullanımı hipotansiyon görülme sıklığını artırır. Lokal anestezi ilaca düşük doz adrenalin eklenmek ise blok süresinde uzama sağlamak ve analjezi kalitesini arttırmaktadır. Klonidin eklenmesi ise tavsiye edilmez çünkü hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkilerde artışa yol açmaktadır (Norris MC, 1990).

5. 1. 2. Kombine Spinal-Epidural Anestezi

Subaraknoid boşluğun dışına ve içine ilaç enjeksiyonu ilk olarak 1937'de bir cerrah olan Soresi tarafından tarif edilmiştir. Kombine spinal-epidural anestezi spinal anestezi ve epidural anestezi tekniklerinin birleştirilmesi olarak ifade edilir. Elektif şartlarda kontrendikasyon yoksa güvenli ve konforlu bir yöntemdir. Spinal anestezinin etkisiyle cerrahi hızlı başlatılabilir, cerrahi devam ederken epidural kateterden ek doz verilerek postop etkin analjezi sağlanabilir (Soresi, 1937).

Kombine spinal epidural anestezi hızlı başlangıç, iyi etki ve kontrol edilebilir etki süresi avantajlarına sahiptir. Klinik pratikte yaygın olarak kullanılmış ve sezaryen için tercih edilen anestezi yöntemi haline gelmiştir (Reynolds F & Seed PT, 2005).

Kombine spinal-epidural anestezi son yıllarda bazı popülerlik kazanmıştır, çünkü intraoperatif anestezi postoperatif olarak epidural kateter yoluyla ilaç verilerek devam ettirilebilir. Yeterli derecede sensöryel blok ve sakral dermatom içeriği sağlamak için kombine spinal-epidural anestezi ortalama 2-5 dakika civarında, epidural anestezi ise ortalama 15-20 dakika civarında etki eder. Son dönemlerde giderek kullanım sıklığı artan dural ponksiyon epidural analjezi ise kombine spinal-epidural anestezinin modifiye edilmesiyle uygulanan bir anestezi yöntemidir. Epidural aralık bulunup 25 gauge veya daha ince bir spinal iğne yardımı ile dura delinir fakat ilaç verilmez. Epidural katater normal şekilde yerleştirilir. Dural ponksiyon epidural anestezi epidural anesteziye göre ise yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda dural ponksiyon epidural anestezinin daha az lokal anestezi kullanımı ile kombine spinal-epidural anestezi ve epidural anesteziye göre daha hızlı analjezi sağladığı ve yan etkilerde herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. (Wahba Z. Bakhet, 2021)

5. 1. 3. Epidural Anestezi

Blok başlama zamanının geç olması, blok yayılımının yamalı olma olasılığı gibi nedenlerle sezaryen anesteziğinde nadiren tercih edilir. Preeklampsik vakalarda, kalp hastalığı olanlarda hemodinami stabilitesini sağlaması nedeniyle kullanılabilir (Gu J & ark., 2023).

Negatif aspirasyon ve negatif test dozu sonrası 15-35ml toplam lokal anestezi hacmi olacak şekilde toksisite riskini minimize etmek için 5ml'lik artan dozlarda analjezi kontrolü elde edilmeye çalışılır. Genellikle bupivakain ve lidokain, fentanil (50-100mcg) ile kombine edilerek kullanılır (Şklebar I & ark., 2022).

5. 1. 4. Genel Anestezi

Sezaryen doğum için anestezi gerekliliği anında anestezi uzmanının temelde üç seçeneği vardır. Genel anestezi, spinal anestezi ya da mevcut bir epidural kateterin doldurulmasıdır. Obstetrik hasta grubunda anestezi verilmesi nispeten kolay bir karar gibi görünse de gerçekte daha karmaşıktır. Her tekniğin hem anne hem de fetus için göreceli riskleri ve faydaları vardır. Obstetrik vakalarda anne ile bebek güvenliği klinisyenler için büyük önem taşımaktadır. Normal popülasyonda başarısız entübasyon oranı yaklaşık 1:2500 iken obstetrik vakalarda bu oran 1:280'e kadar düşmektedir. Gebeliğe birde obezitenin eklenmesi ile başarısız entübasyon oranı 1:3 olmaktadır. Obstetrik vakalarda maske ile ventilasyon bile zorlaşabilmektedir (Adams JP & Murphy PG, 2000).

Eskiden genel anestezi, rejyonal anesteziye çok daha yüksek anne ölüm oranına sahipken son veriler ölüm oranlarının gruplar arasında benzer olduğunu göstermektedir (Hawkins JL & ark., 1997; Hawkins JL & ark., 2011).

Sezaryen için genel anestezi kullanılması önlenemez anne ölüm nedeni olarak karşımıza çoğu zaman çıkmaktadır. Çoğu vakanın acil şartlarda gerçekleşmesi yine genel anestezi kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Ayrıca nöroaksiyel anestezinin kontrendike olduğu obstetrik vakalarda da genel anestezi tek seçenektir. Genel anestezi için en az 8 saat açlık (katı gıda yok) gerekmektedir. Fakat sıvı gıda alımında 2 saatlik süre yeterli olmaktadır (McClure JH, Cooper GM & Clutton-Brock TH, 2011; Cooper GM & McClure JH, 2008).

Genel anestezinin acil obstetrik vakalarda ana avantajı ise hızlı indüksiyon şansdır. Nöroaksiyel anesteziye kıyasla ameliyat başlama süresi daha kısa olup acil vakalarda esas tercih nedenidir (Popham P, Buettner A & Mendola M, 2007)

Fetal distres nedeniyle acil sezaryenle doğum söz konusu olduğunda, hız genellikle ana öncelik olarak kabul edilir. İlk olarak genel anesteziye kullanılan bazı ilaçlar özellikle indüksiyon ajanları, opioidler ve volatil anestetikler plasentayı geçer ve annede gösterildiği gibi benzer kardiyorespiratuvar depresan etkiler gösterir (Mattingly JE, D'Alessio J & Ramanathan J, 2003).

Anestezi indüksiyonu için tiyopental ve süksametonyum kullanılarak hızlı sıralı indüksiyon uzun süredir önerilen standart olmuştur. Son yıllarda propofol, roküronyum ve remifentanil kullanılarak anestezi indüksiyonu popülerlik kazanmaktadır. Aspirasyon pnömonisini önlemek için ameliyat öncesi uzamış açlık ve anestezi indüksiyonu sırasında krikoid basınç uygulaması önerilmiştir ancak bu uygulamaların gözden geçirilmesi gerekebilir. Zor hava yolu yönetimi için kılavuzlar ilk olarak obstetrik anesteziye geliştirilmiştir ve supraglottik hava yolunun kullanımı artık etkili bir kurtarma aracı olarak kabul edilmektedir. Fetüsün doğumundan sonra uterus atonisini önlemek için volatil anesteziklerden intravenöz anesteziklere geçiş önerilmiştir (Capogna G & ark., 1991; Russell R, 2003; Baraka A & ark., 1992; Sellick Ba, 1961).

Pethidin (meperidin) gibi opioidlerin tekrarlanan uygulaması önemli fetal maruziyet ve yenidoğan solunum depresyonu ile sonuçlanabilir. Fentanil, alfentanil ve yeni ultra kısa etkili remifentanil gibi sentetik opioidlerle hasta kontrollü analjezi seçilmiş hastalarda doğum analjezisi için kullanılabilir (Mattingly JE, D'Alessio J & Ramanathan J, 2003).

Genel anestezi indüksiyonuna hastanın cilt temizliği ve cerrahi ekibin hazırlığı bittikten sonra başlanmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda propofol (2-2.5 mg/kg) veya Tiyopental (4-5 mg/kg) ile belirtilen dozlarda indüksiyona başlanmalıdır. Hipovolemik/hipotansif olan hastalarda ise ketamin 1 mg/kg dozunda hipnotik olarak kullanılabilir. Kas gevşetici ajan olarak ise sıklıkla roküronyum (0.6-1 mg/kg) kullanılmaktadır. Alternatif olarak süksinilkolin (1-1.5 mg/kg) dozunda kullanılabilir. Entübasyon yapılırken hastaya krikoid bası yapılarak hızlı seri entübasyon uygulanmalıdır. Obstetrik hastalarda genellikle 6.5-7.0 mm endotrakeal tüp kullanılmaktadır. Obstetrik hastalarda anestezi idamesinde doğum öncesinde %50 N₂O içinde 1 MAK izofluran, sevofluran veya desfluran inhalasyonu tercih edilir. Doğum gerçekleştikten sonra ise analjezi idamesi için 1-2 µg/kg, 50-100 µg İV bolus fentanil veya 0.1 µg/kg/dk remifentanil İV infüzyonu eklenir. Rezidüel nöromüsküler blok antagonizması için sezaryen sonrası hasta tamamen uyandıktan sonra, intravenöz yoldan 1-2 mg neostigmin ile 0.5-1 mg atropin yapıldıktan sonra hasta extube edilmelidir. Gebelikte Sugammadex'in hormonal bağlanma özelliğine dikkat edilmelidir. Sugammadex'in hormonal kontraseptifler (Özellikle selektif östrojen reseptör modülatörü toremifene yüksek afinitesi) ile interaksyonu sonucu serum progesteron seviyelerini etkilediği aşıkardır. Bu konu için Amerikan Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği (SOAP) tarafından anesteziyologlar Sugammadex'in en uygun kullanımı konusunda bilgilendirilmiştir (Tablo 3). (TARD, 2021; Willett & ark., 2019)

Tablo 3. Gebede, emziren annede ve üreme çağındaki kadında Sugammadex kullanımı

Hasta Tanımı	Sugammadex Kullanım Önerisi
Erken gebelik haftasında	Bu haftalarda progesteron hormonu gebelik devamı için gereklidir. Sugammadex kullanılması ÖNERİLMEZ .
Term ve terme yakın gebelik haftasında	Erken postpartum dönem emzirme için kritiktir.

	Sugammadex kullanılmasından KAÇINILIR YA DA DİKKATLİ KULLANILIR.
Laktasyon döneminde	Sugammadex kullanılması GÜVENLİDİR. Laktasyona etkileri tam net değildir. Hasta bilgilendirilir.
Reprodüktif dönemde	Sugammadex kullanılması GÜVENLİDİR. Preoperatif 7 gün hormonal kontraseptiflere ara verilmeli hasta non-hormonal yöntemlere yönlendirilmelidir. Perioperatif sugammadex kullanımı varsa hasta işlem sonrası bilgilendirilmelidir.

5. 2. Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Nöroaksiyel anestezi rektal bölge ameliyatlarında, yaşlılarda transüretal rezeksiyon cerrahisinde, jinekolojik-obstetrik hasta gruplarında, ortopedik cerrahilerde ve alt batin cerrahilerinde sıklıkla tercih edilmektedir (Malan TP Jr & Johnson MD, 1988).

Nöroaksiyel anestezi kontrendikasyonları Tablo 4’de verilmiştir (Miller RD, 1994; Morgan GE & ark., 2002; Le Roux JJ, Wakabayashi K & Jooma Z, 2023; Au-Yong PA & ark., 2022; Owen AR & ark., 2022).

Tablo 4. Nöroaksiyal Anestezinin Kontrendikasyonları	
Mutlak kontrendikasyonlar	Hastanın istememesi
	Koagülopati
	Ağır hipovolemi
	Kafa içi basınç artışı
	Enjeksiyon bölgesinde yara ya da enfeksiyon varlığı
Relatif kontrendikasyonlar:	Sepsis
	Uyumsuz hasta
	Nörolojik defisiti olan hasta
	Demiyelizan hastalıklar
	Ciddi spinal deformite
	Stenotik kapak hastalığı
	Sol ventrikül çıkış anomalisi (Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati)
Tartışmalı kontrendikasyonlar	Enjeksiyon alanında geçirilmiş cerrahi
	Komplike cerrahi

	Uzun süren cerrahi
	Major kanama
	Beklenen cerrahi, solunumu ve havayolunu riske sokan pozisyonlar

5. 3. Komplikasyonlar

Nöroaksiyel anestezi uygulamalarında dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı, sırt ağrısı, hipotansiyon, yüksek ya da total spinal blok gelişmesi, vasküler yaralanma, bradikardi, kardiyak arrest, enfektif komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar, spinal hematoma, bel ağrısı, idrar retansiyonu, hipotermi görülebilecek komplikasyonlar olarak sayılabilir (Uysalel A, Aşık İ & Çakar KS, 2006; Le Roux JJ, Wakabayashi K & Jooma Z, 2023).

Nöroaksiyel anestezinin komplikasyonları Tablo 5’de özetlenmiştir (Miller RD, 1994; Morgan GE & ark., 2002; Le Roux JJ, Wakabayashi K & Jooma Z, 2023; Au-Yong PA & ark., 2022; Owen AR & ark., 2022).

Tablo 5. Nöroaksiyel anestezinin komplikasyonları	
Sırt Ağrısı	Cilt, cilt altı dokular, kas ve ligamentlerden geçen iğne nedenlidir. Lokalize inflamatuvar bir yanıt sorumludur. Hafif ve sınırlıdır. Birkaç hafta boyunca sürebilir. Tedavide asetaminofen, non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlar ve ılık veya soğuk kompresler genellikle yeterlidir. Apse ve hematoma karşı dikkatli olunmalıdır.
Baş Ağrısı	Sıklığı %0.2 ile %24 arasında değişir. Tanısal lumbal ponksiyon, myelografi, spinal anestezi veya epidural anesteziyi takiben ortaya çıkabilir. Ponksiyon yerinden BOS kaçağı sonucu kafa içi basıncındaki azalmaya, meningeal damar ve sinirler üzerinde oluşan intrakraniyal gerilime bağlı olduğu düşünülmektedir. Bilateral, frontal veya retro-orbital, oksipital ve enseye doğru uzanan tarzdadır. Boyun ve omuzları da içerir. Sürekli ve şiddetlidir. Ağrı ile beraber fotofobi, bulantı, tinnitus, duyma bozuklukları olabilir. En önemli özelliği pozisyon ile alakalıdır. Oturma-ayağa kalkma ile şiddetlenir. Düz yatma ile azalır-geçer. Ağrı anesteziden birkaç saat sonra genelde 12-72 saat sonra başlar. Tedavisiz haftalarca sürer. Tedavide ilk yaklaşım yatar pozisyon, oral veya intravenöz sıvı uygulaması, analjezikler ve kafeindir. Epidural kan yaması oldukça etkilidir. Etkisi derhal veya saatler içinde görülebilir.
İdrar Retansiyonu	S2-S4 köklerinin lokal anesteziyle blokajı sonucu görülür. Erkek hastalarda daha belirgindir. Postoperatif kateter kullanılmamışsa hasta miksiyon açısından yakından takip edilmelidir. Cerrahiye bağlı mesane hasarı akılda tutulmalıdır.

Geçici Nörolojik Semptomlar	Bacaklara yayılan sırt ağrısı ile karakterizedir. Duyusal veya motor defisit bulunmaz, günler içerisinde spontan olarak kaybolur. En sık hiperbarik lidokainle oluşur.
Yüksek ya da Total Spinal Blok	Servikal seviyelere çıkan spinal anesteziye bağlıdır. Ciddi hipotansiyon, bradikardi ve solunum yetmezliği görülür. Spinal anestezinin yüksek seviyeleri ile oluşan şuur kaybı, apne ve hipotansiyona yüksek ya da total spinal blok adı verilir. Tedavi hava yolunun desteklenmesi, yeterli ventilasyonun sağlanması ve dolaşımın desteklenmesinden oluşur. Hipotansiyon intravenöz sıvıların hızlı uygulanması, baş aşağı pozisyon ve vazopresörlerin yoğun kullanımı ile tedavi edilebilir
Kardiyak Arrest	1:1500'e varan oranda görülür. Mortalite oranı yüksektir. Vagal yanıtlarla azalmış kalp ön yükünün anahtar etken olduğu saptanmış ve vagal tonusu yüksek olan hastaların risk altında olduğu bildirilmiştir. Profilaktik volüm genişletilmesi ve bradikardinin erken tedavisi (Atropin) ardından gerekiyorsa efedrin ve epinefrin önerilmektedir
Sistemik Toksisite	Aşırı yüksek dozları santral sinir sistemini (Konvülsiyonlar ve şuur kaybı) kardiyovasküler sistemi (Hipotansiyon, aritmiler ve kollaps) etkiler. Esas olarak epidural ve kaudal bloklarla görülür. Enjeksiyon öncesinde iğneden dikkatli aspirasyon, test dozu uygulaması ve aralıklı doz uygulanarak intravasküler enjeksiyonun erken belirtilerinin (Kulak çınlaması, dilde farklı his) gözlenmesi ile en aza indirilebilir. Bupivakain en toksik ajandır.
Kauda Ekina Sendromu ve Diğer Nörolojik Defisitler	Teknik olarak zor bir blok için tekrarlanan girişimler risk faktörüdür. Sinir köklerine direkt fiziki travma kaynaklı olabilir. Devam eden parestezi, iğnenin yönünün değiştirilmesi için klinisyene uyarıcı olmalıdır. Ağrı mevcutsa enjeksiyon derhal durdurulmalı ve iğne geri çekilmelidir. Direkt spinal kord travması sonucu cinsel fonksiyon bozukluğunda gelişebilir Spinal kord içine direkt enjeksiyon paraplejiye neden olabilir. Kauda ekina sendromu çoklu sinir kökü hasarı bulguları ile birlikte barsak ve mesane disfonksiyonu ile karakterizedir. Bacaklarda parezi ile birlikte aşağı motor nöron tipi hasar mevcuttur. Duyusal defisitler yamalıdır ve tipik olarak periferik sinir paterninde olur.
Menenjit ve Araknoidit	Subaraknoid aralık enfeksiyonu, kullanılan iğne veya enjekte edilen solüsyonların kontaminasyonu veya ciltten giren organizmalar sonucunda nöroaksiyel blokları takiben oluşabilir. Araknoidit nöroaksiyel anestezinin nadir rastlanan bir komplikasyondur ve enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir.

	Klinik olarak ağrı ve diğer nörolojik semptomlarla belirlenir ve radyolojik görüntülemelerde sinir köklerinde bir araya toplanma ve yapışma izlenir. Geçici kranial sinir paralizi olabilir. En çok nervus abducens etkilenmekte, diplopi, fotofobi ve bulanık görme ile ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla spinal anestezi sonrası 4-14 gün sonra görülür, tam iyileşmesi 4 hafta ile 6 ay arasındadır.
Epidural Apse	Spinal epidural apse spinal anestezinin nadir fakat korkulan bir komplikasyonudur. İnsidansı 1:6500 ile 1:500000 epidural arasında değişir. İlerleme ve zaman içindeki seyir farklı olabilmekle birlikte, epidural apsenin dört klasik klinik evresi vardır. Başlangıçta semptomlar, vertebral kolon üzerine perküsyonla artan sırt ve vertebralarda ağrıyı içerir. İkinci evrede sinir kökü veya radiküler ağrı içerir. Üçüncü evre motor ve/veya duysal defisitler veya sfinkter disfonksiyonu ile belirlenir. Parapleji veya paralizi ise dördüncü evreyi belirler. Spinal anestezi sonrası sırt ağrısı ve ateş klinisyen için epidural apse konusunda uyarıcı olmalıdır.
Spinal veya Epidural Hematom	Spinal veya epidural anestezi sonrası klinik olarak belirgin spinal hematom, özellikle anormal koagülasyon veya kanama bozukluğunda oluşabilir. Spinal anestezi için bu hematoma insidansının 1:220000 olduğu düşünülmektedir. Yayınlanan olguların çoğu hastalık veya farmakolojik tedavilere ikincil olarak gelişen koagülasyon bozukluğu olan vakalardır. Kitle etkisinin sinir dokusunu sıkıştırdığı ve direkt olarak basınç hasarı ve iskemi oluşturduğu epidural abseye benzer etkidir. Semptomlar uyuşukluk ve motor güçsüzlüğü ve/veya sfinkter disfonksiyonuna ilerleyen keskin bel ağrısıdır. Hematomdan şüphe edildiğinde nörolojik görüntüleme (MRI, BT, myelografi) derhal yapılmalı ve beyin cerrahisi konsültasyonu istenmelidir.
İşitme Kaybı	Nadir görülen bu komplikasyonun patogenezinin, cochlear aqueductus bölgesi ile ilgili olduğu düşünülmekte ise de yeterli klinik ve deneysel çalışma olmadığından tam olarak aydınlatılamamıştır. Büyük işitme kayıpları %0.2-%8 küçük işitme kayıpları ise %0-%93 oranında görülebilmektedir. Spinal anestezi sonrası 24 saat ile 8 gün arasında başlayabileceği gibi çoğunlukla postoperatif ikinci günde başlamaktadır. Çoğunlukla bilateral görülür. Çoğu vakada spontan olarak düzelmekte ve bu süre iki yılı bulabilmektedir.

6. Non-Obstetrik Anestezi

Gebelik sırasında planlı cerrahi önerilmemektedir. Fakat bazen acil durumlarda cerrahi müdahale kaçınılmaz hale gelebilir. Gebelikte en güvenli zaman 2. Trimesterdir. Operasyon öncesi ve sonrası fetal kalp atımına mutlaka bakılmalıdır. Kısa ve komplike olmayan alt ekstremit ve alt karın cerrahisi işlemleri için rejyonel anestezi yapılmalıdır. Eğer rejyonel anestezi imkanı yok ise krikoid bası ile hızlı seri indüksiyon ve entübasyonla genel anestezi

uygulanmalıdır (Özşaker E, Dinç G & Soğukpınar N, 2015; Kearns RJ, Shaw M & Nelson SM, 2023; Torres SM & ark., 2021).

7. Sonuç

Obstetrik hasta grubunda anestezi uygulamalarında maternal ve fetal risklerin yüksek olması daha dikkatli olmayı gerektirmektedir. Dolayısı ile son güncel bilgilere sahip olmak önem arz etmektedir. Obstetrik hastalarımıza en iyi klinik kaynağı sağlamak için tüm ilaç ve prosedürlerin endikasyonlarını ve kontrendikasyonlarını iyi bilmemiz gerekmektedir. İyi ve kişiselleştirilmiş bir klinik anestezi uygulaması obstetrik hasta grubunda morbidite ve mortalitede azalma sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

ACOG 2016. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):270-300. doi: 10.1097/ALN.0000000000000935. PMID: 26580836.

ACOG 2017. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):e73-e89. doi: 10.1097/AOG.0000000000002018. PMID: 28333819.

ACOG 2019. Practice Bulletin No. 209. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e208-e225

Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):91-108. doi: 10.1093/bja/85.1.91. PMID: 10927998.

Almeida CR, Vieira LS, Cunha P, Gomes A. Low-dose spinal block combined with epidural volume extension in a high-risk cardiac patient: A case-based systematic literature review. *Saudi J Anaesth*. 2022;16(4):383-389. doi:10.4103/sja.sja_740_21

Au-Yong PA, Tan HS, Sultana R, Tan CW, Sia ATH, Sng BL. Comparing cardiac output with a double intravenous vasopressor automated system versus manual vasopressor boluses to prevent hypotension during spinal anaesthesia for caesarean delivery: Secondary analysis of a randomised controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(7):626-629. doi:10.1097/EJA.0000000000001698

Avila Hernandez AN, Singh P. Epidural Anesthesia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 9, 2022.

Baraka A, Jabbour S, Tabboush Z, Sibai A, Bijjani A, Karam K. Onset of vecuronium neuromuscular block is more rapid in patients undergoing caesarean section. *Can J Anaesth*. 1992 Feb;39(2):135-8. doi: 10.1007/BF03008643. PMID: 1347489.

Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:669

Brkić Gudelj I, Šklebar I, Habek D. Ten-year follow-up of quality in regional anesthesia and analgesia in obstetrics obstetric regional anesthesia: improving quality. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 2):41-48. doi:10.20471/acc.2022.61.s2.05

Capogna G, Celleno D, Sebastiani M, Muratori F, Costantino P, Cipriani G, Passarelli F, Varrassi G. Propofol and thiopentone for caesarean section revisited: maternal effects and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth*. 1991 Sep;1(1):19-23. doi: 10.1016/0959-289x(91)90025-l. PMID: 15636791.

Cognat E, Koehl B, Lilamand M, Goutagny S, Belbachir A, de Charentenay L, Guiddir T, Zetlaoui P, Roos C, Paquet C. Preventing Post-Lumbar Puncture Headache. *Ann Emerg Med*. 2021 Sep;78(3):443-450. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.019. Epub 2021 May 7. PMID: 33966935.

Cohen S, Pantuck CB, Amar D, Burley E, Pantuck EJ. The primary action of epidural fentanyl after cesarean delivery is via a spinal mechanism. *Anesth Analg*. 2002 Mar;94(3):674-9; table of contents. doi: 10.1097/00000539-200203000-00036. PMID: 11867396.

Cooper GM, McClure JH. Anaesthesia chapter from Saving mothers' lives; reviewing maternal deaths to make pregnancy safer. *Br J Anaesth*. 2008 Jan;100(1):17-22. doi:10.1093/bja/aem344. PMID: 18070784.

Djabatey EA, Barclay PM. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. *Anaesthesia*. 2009;64(11):1168.

Emadi SA, Gholipour Baradari A, Khademloo M, Abotorabi M, Hassanzadeh Kiabi F. Evaluating patients' choice of general and spinal anesthesia for elective cesarean section and associated factors: a descriptive study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(1):6-12. Published 2023 Jan 12. doi:10.1097/MS9.0000000000000010

Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 70.

Gu J, Ni J, Ma Y, Xiong Y, Zhou J. The height of the operating table affects the performance of residents in combined spinal and epidural anesthesia training by affecting the vision of the puncture needle: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):28. Published 2023 Jan 17. doi:10.1186/s12871-023-01985-6

Gwanzura C, Gavi S, Mangiza M, et al. Effect of anesthesia administration method on apgar scores of infants born to women undergoing elective cesarean section. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):142. Published 2023 Apr 27. doi:10.1186/s12871-023-02098-w

Hartono R, Ramadhani DD, Isngadi I. Combination of low-dose spinal anesthesia and epidural anesthesia as anesthetic management in patient with uncorrected Double Outlet Right Ventricle (DORV) underwent cesarean section. *Ann Card Anaesth*. 2022;25(4):518-521. doi:10.4103/aca.aca_315_20

Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology*. 1997 Feb;86(2):277-84. doi: 10.1097/00000542-199702000-00002. PMID: 9054245.

Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan;117(1):69-74. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820093a9. PMID: 21173646.

Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):1-13. doi:10.1016/j.ccm.2010.11.001

Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *Surg Clin North Am*. 2008;88(2):391-vii. doi:10.1016/j.suc.2007.12.005

Hung KH, Tsao SL, Yang SF, et al. Association of General Anesthesia and Neuraxial Anesthesia in Cesarean Section with Maternal Postpartum Depression: A Retrospective Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Pers Med*. 2022;12(6):970. Published 2022 Jun 14. doi:10.3390/jpm12060970

Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. Stages of Labor. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 30, 2023.

Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, Abouleish AE. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology*. 2017 Apr;126(4):614-622.

Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology*. 2021 Nov 01;135(5):904-919.

Kearns RJ, Shaw M, Nelson SM. Non-obstetric surgery and later childhood development: optimal anaesthesia for the mother-infant dyad. *Anaesthesia*. 2023;78(2):143-146. doi:10.1111/anae.15889

Le Roux JJ, Wakabayashi K, Jooma Z. Defining the role of thoracic spinal anaesthesia in the 21st century: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023;130(1):e56-e65. doi:10.1016/j.bja.2022.03.008

Lopes van Balen VA, van Gansewinkel TAG, de Haas S, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):297-307. doi:10.1002/uog.20137

Malan TP Jr, Johnson MD. The difficult airway in obstetric anesthesia: techniques for airway management and the role of regional anesthesia. *J Clin Anesth*. 1988;1(2):104-11. doi: 10.1016/0952-8180(88)90029-3. PMID: 3078527.

Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate : a review. *Paediatr Drugs*. 2003;5(9):615-27. doi: 10.2165/00148581-200305090-00004. PMID: 12956618.

Meah VL, Cockcroft JR, Backx K, et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart* 2016; 102:518.

McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH; Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-8: a review. *Br J Anaesth*. 2011 Aug;107(2):127-32. doi: 10.1093/bja/aer192. PMID: 21757549.

McKeen DM, George RB, O'Connell CM, Allen VM, Yazer M, Wilson M, Phu TC. Difficult and failed intubation: Incident rates and maternal, obstetrical, and anesthetic predictors. *Can J Anaesth*. 2011;58(6):514-24.

Miller RD. *Anesthesia*. 4 th ed. New York Churchill Livingstone, 1994; 1505-33.

Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7e Eds. John F. Butterworth IV, et al. McGraw Hill, 2022. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3194&sectionid=266516825>.

Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Regional Anesthesia&Pain Management In: Morgan GE (Ed). *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies; 2002. p.253-344.

Murray AM, Morgan M, Whitwam JG. Crystalloid versus colloid for circulatory preload for epidural caesarean section. *Anaesthesia*. 1989 Jun;44(6):463-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1989.tb11369.x. PMID: 2474257.

Norris MC. Patient variables and the subarachnoid spread of hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesthesiology*. 1990;72(3):478-482. doi:10.1097/00000542-199003000-00015

Owen AR, Amundson AW, Larson DR, et al. Spinal versus general anaesthesia in contemporary primary total knee arthroplasties. *Bone Joint J*. 2022;104-B(11):1209-1214. doi:10.1302/0301-620X.104B11.BJJ-2022-0469.R2

Özşaker E, Dinç G, Soğukpınar N (2015). Gebelikle İlgili Olmayan Cerrahi; Gebe Hastanın Bakımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(2), 101 - 107.231002

Pasternak LR, Arens JF, Caplan RA, Connis RT, Fleisher LA, Flowerdew R, Gold BS, Mayhew JF, Nickinovich DG, Rice LJ, Roizen MF, Twersky RS. Committee on Standards and Practice Parameters; Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG; American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012 Mar;116(3):522-38. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c1067. PMID: 22273990.

Pereira A, Krieger BP. Pulmonary complications of pregnancy. *Clin Chest Med*. 2004;25(2):299-310. doi:10.1016/j.ccm.2004.01.010

Petrić A, Živadinović R, Mitić D, Vukomanović P, Kostić I, Živadinović A. Obstetric neuraxial analgesia - is it a matter of ethnic disparity?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(7):2994-3002. doi:10.26355/eurrev_202304_31932

Popham P, Buettner A, Mendola M. Anaesthesia for emergency caesarean section, 2000-2004, at the Royal Women's Hospital, Melbourne. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Feb;35(1):74-9. doi: 10.1177/0310057X0703500110. PMID: 17323670.

Reynolds F, Seed PT. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2005 Jul;60(7):636-53. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04223.x. PMID: 15960713.

Russell R. Propofol should be the agent of choice for caesarean section under general anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2003 Oct;12(4):276-9. doi: 10.1016/S0959-289X(03)00046-3. PMID: 15321458.

Sanchez MG, Riveros Perez E. Epidural. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 11, 2022.

Sellick Ba. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet*. 1961 Aug 19;2(7199):404-6. doi: 10.1016/s0140-6736(61)92485-0. PMID: 13749923.

Siddiqui KM, Ali MA, Ullah H. Comparison of spinal anesthesia dosage based on height and weight versus height alone in patients undergoing elective cesarean section. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69(2):143-148. doi:10.4097/kjae.2016.69.2.143

Šklebar I, Vrljićak M, Habek D, Šklebar T, Šakić L. CONVERSION RATE OF EPIDURAL ANALGESIA TO CAESAREAN SECTION REGIONAL OR GENERAL ANESTHESIA. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 2):15-21. doi:10.20471/acc.2022.61.s2.02

Soresi, A. L. (1937). Episubdural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 16(6), 306-310.

TARD 2021. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. Sezaryende Güncel Anestezi Protokolü Ve Yenilikler 2021. (21.02.2022 tarihinde <http://www.tard.org.tr/akademi/?p=kilavuz-detay&bID=40&session=13977228303072-27954456606144> adresinden ulaşılmıştır)

Taşgöz FN, Kılıçarslan N. Effect of anesthesia type on outcome measures in cesarean section in the presence of fetal macrosomia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(10):1410-1415. Published 2022 Nov 21. doi:10.1590/1806-9282.20220382

Torres SM, Duarte DF, Glória AS, et al. Sugammadex administration in pregnant patients undergoing non-obstetric surgery: a case series. *Braz J Anesthesiol*. 2022;72(4):525-528. doi:10.1016/j.bjane.2021.07.034

Uysalel A, Aşık İ, Çakar KS. Obstetrik ve Jinekolojik Cerrahide Anestezi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006;81-93.

Qian J, Zhao YP, Deng JL, et al. Determination of the Relative Potency of Norepinephrine and Phenylephrine Given as Infusions for Preventing Hypotension During Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery: A Randomized Up-And-Down Sequential Allocation Study. *Front Pharmacol.* 2022;13:942005. Published 2022 Jul 14. doi:10.3389/fphar.2022.942005

Wahba Z. Bakhet. A randomized comparison of epidural, dural puncture epidural, and combined spine epidural without intrathecal opioids for labor analgesia. *Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021 Apr-Jun; 37(2): 231–236. doi: 10.4103/joacp.JOACP_347_19

Willett, Butwick, Togioka, Bensadigh, Hofer, Zakowski. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Statement on Sugammadex during pregnancy and lactation: Ad Hoc task force. April 22, 2019.

Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanathan S. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg.* 2000 Oct;91(4):916-20. doi: 10.1097/00000539-200010000-00027. PMID: 11004048.

Yao Z, Zhou J, Li S, Zhou W. The effects of combined spinal-epidural analgesia and epidural anesthesia on maternal intrapartum temperature: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):352. Published 2022 Nov 15. doi:10.1186/s12871-022-01898-w

İlk Trimester Düşük Tehdidi Geçiren Gebelerde Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi

Derya BURKANKULU¹

GİRİŞ

Düşük tehdidi (abortus imminens), gebeliğin ilk 20. haftasında, servikal dilatasyon olmadan vajinal kanamanın olması durumudur (1). Son verilere göre abortus imminens tüm gebeliklerin %20-25'inde görülmektedir (2). Abortus imminens tanısı, vajinal kanama öyküsü olan gebelerde, vajinal muayenede serviksin kapalı olması ile konulur ancak teşhis, ultrasonografi ile fetal kalp atışının belirlenmesini gerektirmektedir (2). Pek çok araştırma, birinci trimesterdeki vajinal kanamanın kötü gebelik sonuçlarıyla bir ilişkisi olduğunu öne sürmektedir (3,4). Bu tür hastalarda erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve erken membran rüptürü gibi kötü obstetrik sonuçlar riskinde artış kaydedilmiştir (5-7).

Bu nedenle çalışmada, ilk trimester kanamanın diğer risklerini anlamak ve gebelik kaybı, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preeklampsi, erken membran rüptürü (EMR), plasenta dekolmanı, plasenta previa ve searyen doğum gibi plasental ve non-plasental sonuçları tespit edebilmek için ilk trimester kanaması olan kadınları değerlendirmeyi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde gerçekleştirilen retrospektif-prospektif bir gözlemsel çalışmadır. Çalışma, Ocak 2022-Nisan 2023 tarihleri arasında 16 ay boyunca yürütüldü. Gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde vajinal kanama öyküsü bulunan kadınların listesi hastane veri kayıt sisteminden elde edildi. Bu kadınlar tek tek telefonla aranarak hastaneye davet edildi. Hastalardan çalışmaya dahil olmak istediklerine dair yazılı onam alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve telefonla ulaşılamayan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden kadınların obstetrik öyküleri not edildi. Öncesinde ≥ 2 abortus öyküsü olan, diyabetes mellitus, tiroid hastalığı, kronik hipertansiyon, önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, hidatiform mol öyküsü, tanı konmuş trombofililer ve diğer kanama bozukluklarına dair tanı konmuş hastalığı bulunan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya kabul edilen kadınların mevcut gebelik haftaları kontrol edilerek, muayeneleri yapıldı ve takibe alındı. Mevcut haftaya kadar ki gebelik sürecinde geçirilen ek komplikasyon ve olumsuz gebelik durumları da kayıt edildi. Her hastaya klinik, sistemik ve jinekolojik muayene yapıldı. Fetal kalp aktivitesini doğrulamak için ultrasonografi yapıldı. Hastalar, hastaneye yatırıldı ve progesteron şeklinde destek tedavisi ile birlikte yakından izlendi. Semptomları yatıştıktan sonra taburcu edildiler ve rutin obstetrik takip programına alındılar.

Her hasta doğum sırasında ve sonrasında izlendi. Doğum sonrası dönemde aşağıdaki durumlar kaydedildi:

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi Seyfi Demirsoy Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

□ 1. ve 5. dakikada APGAR skoru, doğum ağırlığı, cinsiyet, konjenital anomaliler, doğum yaralanmaları gibi acil komplikasyonlar, asfiksi belirtileri, mekonyum aspirasyonu, sepsis ve diğer ilişkili komplikasyonlar kaydedildi.

□ Epizyotomi yarası ve sezaryen yarası izlendi ve düzenli takipleri yapıldı.

□ Lohusalık sepsisi, idrar ve solunum yolu enfeksiyonu, memede büyüme, hassasiyet ve yara enfeksiyonu gibi maternal morbiditeler değerlendirildi.

Dahil edilen maternal sonuçlar, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, antepartum kanama (antepartum hemoraji (APH), Plasenta previa, abruption, APH'nin diğer nedenleri), PPRM/PROM, zamanında doğum, doğum şekli (operatif ve sezaryen doğumlar), doğum sonrası kanama (PPH) idi. Perinatal sonuçlar, preterm doğum (<37 hafta), düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı ≤ 2000 g), IUGR ve intrauterin eksfetus'u içermekte idi.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS Software Version-17 kullanılarak yapıldı. Tüm nitel veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu ve Fisher testi veya Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm nicel veriler, ortalama ve standart sapma olarak sunuldu ve t-testi veya varyans analizi (çoklu grup karşılaştırmaları) kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

16 ay sürecinde yürütülen çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde (14. gebelik haftasına kadar), vajinal kanama öyküsü olan kadınların toplam sayısı 628 idi. Bu kadınlardan 122'sine ulaşamadı. Geriye kalan 506 kadının 203'ünde vajinal kanamaya yol açma riskine sahip kanama bozukluğu, kesinleşmiş trombofili tanısı, ≥ 2 abortus öyküsü ile trombofili şüphesi, gebelikten önce ve/veya gebelikte teşhis edilmiş diyabetes mellitus, hipertansiyon ve tiroid bozukluğu tanısı mevcuttu. Bu kadınlar da çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 303 kadının 123'ü çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Geriye kalan 180 kadının 80'i düzenli takiplerine gelmedi, araştırıldığında şehir veya hastane değişikliği kararı aldıkları öğrenildi. Son olarak baştan sonra takipleri yapılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 100 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların ilk vajinal kanamanın başlamasından, vajinal kanamanın sona ermesine kadar geçen süre ortalama 7 ± 2.5 gün [median (min-maks) 8 (15-3) gün] olarak saptandı. Maternal, fetal ve neonatal sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Gebelik, önemli bir yaşamsal olaydır. Gebeliğin amacı, sağlıklı bir bebek büyütüp hayata kazandırırken, bu süreçte anneyi de sağlıklı tutmayı başarabilmektir. Abortus imminens, gebelik sırasında istenmeyen bir durumdur ve gebeliğin, hem anne hem de bebek açısından sağlıklı bir şekilde sona ermesi için titizlikle yürütülmesi gereken bir durumdur.

Bu çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde abortus imminens tanısı almış kadınların maternal, fetal ve neonatal sonuçlarını değerlendirdik ve hastaların %21'inde preterm doğum %13'ünde düşük doğum ağırlıklı bebek elde edildiği sonucuna vardık. Bununla birlikte diğer olumsuz gebelik sonuçları açısından da risk teşkil ettiğini izledik.

Genel olarak yüksek bir abortus imminens insidansı, gebelik sürecinde bakımın daha bilinçli olmasını ve kadınların bu konuda eğitilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmanın sonuçları abortus imminensin, altta yatan bir plasental disfonksiyona bağlı olabileceğine dair kanıtları desteklemektedir.

Abortus

Bu çalışmada abortus insidansı %5 idi. Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan önceki bir çalışmada, gebeliğin ilk yirmi haftasında abortus imminens öyküsü olan 62 hastada insidans %21 olarak bulundu (8). Ahmed ve ark. gebeliğin ilk yirmi haftasında kanaması olan 85 hastada abortus insidansının %17 olduğunu göstermiştir (9). Çalışmamızdaki düşük abortus oranının, sadece ilk trimester abortus imminens durumlarını dahil etmemize bağlanabilir. Ayrıca, dahil edilen tüm gebelerimizin ultrasonografi fetal canlılığı doğrulanmıştır. Tongsong ve arkadaşları, bu tür hastalarda abortus insidansının %4-5'e yakın olduğunu göstermiştir ki bu da bizim çalışmamıza benzerdir (10). Everett ve ark. ayrıca, sonografik fetal kardiyak aktivitenin belgelendiği abortus imminens olan hastalarda %5'lik bir abortus oranı bulmuşlardır (11).

Erken membranröptürü (EMR)

Çalışmamızda EMR insidansı %11 iken Davari-Tanha ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada EMR'li hastalarda bu oran %16'dır (12). Hossain ve ark.'nın başka bir çalışmasında ilk trimester komplikasyonları olan olgularda EMR insidansı %4.19 olarak gösterilmiştir (13). Bulgularımız, abortus imminens ile EMR arasında bir ilişki olduğunu öne süren diğer çalışmaları desteklemektedir (14-16). Nedeni net olmamakla birlikte, koriyonik amniyotik düzlemin komşu kanama tarafından bozulmasının, zarları yırtılmaya karşı daha duyarlı hale getirebileceği varsayılmaktadır (16). Alternatif olarak, uzun süreli kan varlığı intrauterin enfeksiyon için bir nidus görevi görebilir. İnataç veya tekrarlayan plasental kanama aynı zamanda subklinik uterus kasılmalarını uyarak servikal değişime ve sonunda membranların yırtılmasına neden olabilir.

Erken doğum

Bizim çalışmamızda preterm doğum insidansı %21 iken Arafa ve ark. %26,19'luk bir insidans gösterdi (17). Vajinal kanama ile erken doğum arasındaki ilişki başkaları tarafından da not edildi (18). Hem Batzofin hem de Williams ve ark., kanaması olan hastaların, kanaması olmayan hastalara kıyasla erken doğum riskini iki katına çıkardığını bildirdi (16,19). Williams ve ark. çalışması ilk trimester kanaması ile sınırlı (19) iken, Batzofin ve ark. 20 haftaya kadar kanaması olan hastaları dahil etti (16). Strobino ve Pantel-Silverman, 36. gebelik haftasından önceki erken doğum ile gebeliğin birinci veya ikinci trimesterindeki hafif vajinal kanama arasında bir ilişki gösteremedi (20). Başka bir çalışma, ilk üç aylık dönem kanaması olan hastalarda erken doğumun arttığını buldu (21). Perinatal tıptaki önemli ilerlemelere rağmen, literatürde erken doğum insidansı değişmemiştir. Şu anda mevcut yöntemlerden erken doğum tahmini güvenilir değildir; bu nedenle, ilişkili risk faktörleri, riskli gebeliklerin belirlenmesinde önemli bir ölçüt olmaya devam etmektedir (20,22).

Düşük doğum ağırlığı (<2000 g)

Bizim hasta grubumuzda düşük doğum ağırlığı riski %13 iken, Batzofin ve ark.'nın benzer bir çalışmasında bu insidans %15,48'dir (16). Sheiner ve ark. ilktrimester kanaması olup daha önce abortus öyküsü olmayan kadınlarda bu oranı %9,7 olarak bulmuştur (23). Davari-Tanha ve ark., da çalışmalarında düşük doğum ağırlığı riskini %14,9 olarak bulmuşlardır (12).

İntrauterinfetal ölüm

Çalışmamızda iki adet intrauterin fetal ölüm (İUFÖ) olgusu vardı. Dongol ve ark. çalışmalarında 70 vakadan 3'ünde İUFÖ vakası bildirmiştir (24).

Intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR)

Çeşitli gruplar arasında intrauterin büyüme kısıtlaması ile ilgili farklı raporlar vardı. Arafa ve ark. insidansı %48,5 olarak bildirirken Davari-Tanha tarafından yapılan başka bir çalışmada insidansı %2 olarak bildirmiştir (12,17). Çalışmamızda İUGR insidansı %6 olarak bulunmuştur.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon

1993'te Verma ve arkadaşları, gebeliğin indüklediği hipertansiyonun, abortus imminensi olup canlı bebek ile sonuçlanan gebeliklerde, vajinal kanaması olmayan deneklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yaygın olduğunu bildirmiştir (sırasıyla %6'ya karşı %4,7; p <0,05) (25). Wilcox ve ark. Birinci trimester vajinal kanaması ile gestasyonel hipertansiyon arasında bir ilişki bulamadı, ancak hafif kanaması olan hastaların istatistiksel olarak preeklampsiye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu buldu (26). Bu ilişki, <2.0 gibi düşük bir OR taşıyordu. Çalışmamızda gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi insidansı sırasıyla %8 ve %6 idi. Ek olarak, kohortumuzda bir tane eklampsi vakası da kaydedildi.

Plasenta dekolmanı

Birçok çalışma, birinci trimesterde abortus imminens olan hastaların dekolman plasenta ve IUGR için yüksek risk altında olduğunu bildirmiştir (22). Plasental kanama gebeliğin ilerleyen dönemlerinde tekrarlayabilir ve bu da dekolman plasenta ile sonuçlanır. Bizim çalışmamızda dekolman riski %1 idi. Davari-Tanha ve Mulik ve diğerleri tarafından yapılanlara benzer diğer çalışmalar da benzer sonuçlar gösterdi (12,27).

Plasenta previa

Sonuçlarımız çalışma popülasyonunda plasenta previa insidansını %2 olarak ortaya koydu. Davari-Tanha tarafından yapılan çalışma insidansı %0,66 olarak ortaya koyarken, Konje ve arkadaşları %4,1 insidans bildirmiştir (12,28). Koryon frondosumun erken gebelikte uterus kavitesi içindeki yeri bu ilişkiyi açıklayabilir; ilk üç aylık dönem kanamasına ve daha sonraki gebeliklerde plasenta previa riskine neden olma olasılığı daha yüksektir. Das ve arkadaşları, abortus imminensi olan kadınlar arasında düşük yerleşimli plasenta riskinin arttığını bildirdiler, ancak 36. gebelik haftasına göre kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında plasenta konumunda hiçbir fark bulamadılar (29). Weiss ve ark. istatistiksel olarak anlamlı olmayan benzer bir ilişki bulmuşlardır (30). Mulik ve arkadaşları, ilk üç aylık dönemde vajinal kanama yaşayan kadınlarda 37. haftada önemli ölçüde daha yüksek plasenta previa riski bulmuşlardır (27).

Miadında doğum

Çalışmamızda olguların %74'ünde miadında doğum görüldü. Bunlardan 65'i vajinal doğum yaparken geri kalanı sezaryen doğum yaptı. Ben Haroush ve arkadaşları abortus imminens durumunda miadında doğum insidansını %86,5 olarak bulmuşlardır (31). Dongol ve ark. Abortus imminens vakalarında term doğum insidansını çalışmalarında %75,8'e kadar bulmuşlardır (24).

Sezaryen doğum

Sezaryen ile abortus imminens arasında bağlantı kuran veriler çok sınırlıdır. Çalışmamız bu kohortta %35 sezaryen insidansı gösterdi ve bunların 12'si (%12) acil endikasyonlar için yapıldı. Bu durum, Weiss ve ark.'nın acil sezaryenlerle bir ilişki bir kanıt göstermeyen ve sezaryen doğum oranının %25,6 olan çalışmalarına benzemektedir (30).

SONUÇ

Mevcut çalışma, birinci trimesterde abortus imminensi olan hastaların spontan gebelik kaybı ve olumsuz gebelik sonuçları açısından risk altında olduğunu bildirmektedir. İlk trimesterde vajinal kanama bildiren hastalar için, yüksek abortus riski (%5), düşük doğum

ağırlığı (%13), preterm doğum (%21), EMR (%11), gestasyonel hipertansiyon (%8), preeklampsi (%6), dekolman plasenta (%1) ve plasenta previa (%2) gözlemlendi. Bu ilişkiler, artan morbidite ve mortaliteyi gösterdikleri için klinik olarak önemlidir.

Mevcut çalışmanın sonuçları, birinci trimester vajinal kanamanın altta yatan plasental disfonksiyonu gösterebileceği düşüncesini destekleyen önceki çalışmaları doğrulamaktadır; bu, daha sonraki gebeliklerde preterm doğum, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, plasenta dekolmanı ve fetal dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sonuçlarla kendini gösterebilir. Erken doğum, abortus imminens riski ile ilişkili olduğundan, erken doğum için "yüksek risk" taşıyan kadınların belirlenmesi çok önemlidir. Bu artan riskin bilinmesi, yönetimle ilgili karar vermeyi de kolaylaştırabilir, örneğin, kortikosteroidlerin zamanında uygulanması veya doğumun şekli, yeri ve zamanlaması ile ilgili kararlar, kaçınılmaz olarak neonatal sonucu iyileştirecektir. Genel prognoz olumlu olduğu için, bu sonuçlar ilk trimesterde abortus imminens olan hastalara güvence vermek için de kullanılabilir. Aynı zamanda doğum uzmanları, birinci trimester kanamasıyla ilişkili olumsuz sonuçların farkında olmalı ve bu komplikasyonların belirtilerine karşı tetikte olmalıdır.

REFERANSLAR

- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetrics: 23rd Edition. 23rd ed: McGraw-Hill Education. 2009;215-226.
- Park IY, Shin JC, Kim CY. Prognosis Of Threatened Abortion By Embryonic/Fetal Heart Beat Rate. *Ultrasound In Obstetrics And Gynecology*. 2006;28(4):482.
- Hertz JB, Heisterberg L. The Outcome Of Pregnancy After Threatened Abortion. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 1985;64(2):151-6.
- Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect Of Vaginal Bleeding In Early Pregnancy On Outcome. *Obstetrics And Gynecology*. 1984;63(4):515-8.
- Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse Infant Outcomes Associated With First-Trimester Vaginal Bleeding. *Obstetrics And Gynecology*. 1991;78(1):14-8.
- Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic Hemorrhage In First-Trimester Pregnancies: Prediction Of Pregnancy Outcome With Sonography. *Radiology*. 1996;200(3):803-6.
- Sipila P, Hartikainen-Sorri AL, Oja H, VonWendt L. Perinatal Outcome Of Pregnancies Complicated By Vaginal Bleeding. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 1992;99(12):959-63.
- Agrawal S, Khoiwal, S., Jayant, K., Agarwal, R. Predicting Adverse Maternal And Perinatal Outcome After Threatened Miscarriage. *Open Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2014;4(1):1-7.
- Ahmed SR, El-Sammani Mel K, Al-Sheeha MA, Aitallah AS, Jabin Khan F, Ahmed SR. Pregnancy Outcome In Women With Threatened Miscarriage: A Year Study. *Materia Socio-Medica*. 2012;24(1):26-8.
- Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy Outcome Of Threatened Abortion With Demonstrable Fetal Cardiac Activity: A Cohort Study. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 1995;21(4):331-5.
- Everett CB, Preece E. Women With Bleeding In The First 20 Weeks Of Pregnancy: Value Of General Practice Ultrasound In Detecting Fetal Heart Movement. *The British Journal Of General Practice : The Journal Of The Royal College Of General Practitioners*. 1996;46(402):7-9.
- Davari-Tanha F, Shariat M, Kaveh M, Ebrahimi M, Jalalvand S. Threatened Abortion: A Risk Factor For Poor Pregnancy Outcome. *Acta Medica Iranica*. 2008;46(4):314-320.
- Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk Of Preterm Delivery In Relation To Vaginal Bleeding In Early Pregnancy. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology*. 2007;135(2):158-63.
- Farrell T, Owen P. The Significance Of Extrachorionic Membrane Separation In Threatened Miscarriage. *British Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 1996;103(9):926-8.
- Chung TK, Sahota DS, Lau TK, Mongelli JM, Spencer JA, Haines CJ. Threatened Abortion: Prediction Of Viability Based On Signs And Symptoms. *The Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;39(4):443-7.
- Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect Of Vaginal Bleeding In Early Pregnancy On Outcome. *Obstetrics And Gynecology*. 1984;63(4):515-8.

Arafa M, Abdel-Fataah M, Zeid HA, el-Khouly A. Outcomes Of Pregnancies Complicated By Early Vaginal Bleeding. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2000;6(2-3):457-64.

Makikallio K, Tekay A, Jouppila P. Uteroplacental Hemodynamics During Early Human Pregnancy: A Longitudinal Study. *Gynecologic And Obstetric Investigation*. 2004;58(1):49-54.

Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first trimester vaginal bleeding. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;78(1):14-8.

Strobino BA, Pantel-Silverman J. First-Trimester Vaginal Bleeding And The Loss Of Chromosomally Normal And Abnormal Conceptions. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 1987;157(5):1150-4.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence Of Early Loss Of Pregnancy. *The New England Journal Of Medicine*. 1988;319(4):189-94.

Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation And The Survival Of Early Pregnancy. *The New England Journal Of Medicine*. 2001;345(19):1400-8.

Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy Outcome Following Recurrent Spontaneous Abortions. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*. 2005;118(1):61-5.

Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome Of Pregnancy Complicated By Threatened Abortion. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*. 2011;9(33):41-4.

Verma SK, Premi HK, Gupta TV, Thakur S, Gupta KB, Randhawa I. Perinatal Outcome Of Pregnancies Complicated By Threatened Abortion. *Journal Of The Indian Medical Association*. 1994;92(11):364-5.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence Of Early Loss Of Pregnancy. *The New England Journal Of Medicine*. 1988;319(4):189-94.

Mulik V, Bethel J, Bhal K. A Retrospective Population-Based Study Of Primigravid Women On The Potential Effect Of Threatened Miscarriage On Obstetric Outcome. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology: The Journal Of The Institute Of Obstetrics And Gynaecology*. 2004;24(3):249-53.

Konje JC, Ewings PD, Adewunmi OA, Adelusi B, Ladipo OA. The Outcome Of Pregnancies Complicated By Threatened Abortion. *Journal Of Obstetrics & Gynaecology*. 1992;12(3):150-5.

Das AG, Gopalan S, Dhaliwal LK. Fetal Growth And Perinatal Outcome Of Pregnancies Continuing After Threatened Abortion. *The Australian & New Zealand Journal Of Obstetrics & Gynaecology*. 1996;36(2):135-9.

Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A Risk Factor For Poor Pregnancy Outcome, A Population-Based Screening Study. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. 2004;190(3):745-50.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiah R, Meizner I. Pregnancy Outcome Of Threatened Abortion With Subchorionic Hematoma: Possible Benefit Of Bed-Rest? *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*. 2003;5(6):422-4.

Tablo1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ort±ss	S (%)
Yaş (yıl)	26.1±12.5	
BMI (kg/m ²)	27.3±10.5	
Gravida	3±2	
Parite	2±1	
Abortus öyküsü(<2)		6 (6)
Primipar		42 (42)
Multipar		58 (58)
Vajinal doğum		65 (65)
Sezaryen		30(30)
Primer sezaryen		8(8)
Eski sezaryen		22(22)
Abortus		5(5)
Sezaryen zamanı		
Acil sezaryen		12(12)
Elektif sezaryen		18(18)

BMI: Body mass indeks (beden kitle indeksi).

Tablo 2: Maternal, Fetal ve Neonatal sonuçlar

	S(%)
Maternal	
Gebelik kaybı (abortus)	5(5)
Plesentadekolmanı	1(1)
Plasenta previa	2(2)
Preeklampsi	6(6)
Gestasyonel hipertansiyon	8(8)
Eklampsi	1(1)
Oligohidroamnioz	3(3)
Erken membranrüptürü	11(11)
Postpartumhemoraji	7(7)
Postpartum ateş	9(9)
Epizyotomienfeksiyonu	15(15)
Sezaryen yeri enfeksiyonu	8(8)
Fetal	
Fetaldistres	5 (5)
Preterm doğum	21(21)
Doğum ağırlığı	
≥2500 gram	58(63.05)
<2500 gram	34(36.95)
Düşük doğum ağırlığı (<2 kg)	13(13)
İntrauterin büyüme kısıtlılığı	6(6)
İntrauterineksfetus	2(2)
Mekonyumluamniyon	2(2)
Malprezentasyon	3(3)
Neonatal	
Sağlıklı	62(67.4)
Doğum asfiksisi	5 (5.4)

Hipoksikiskemikensefalopati	4(4.3)
Mekonyumaspirasyonsendromu	3(3.3)
Respiratuardistressendromu	12(13)
Pnömoni	5(5.4)
Sepsis	6(6.5)
İntraventrikülerhemoraji	2(2.2)
Prematüriteretinopatisi	1(1)
APGAR	
≤7	36(39.1)
>7	56(60.9)

Biyoistatistikte Sıkça Kullanılan Yöntemlerden Multinomiyal Logistik Regresyonun Teorik Temelleri

Sadi ELASAN¹
Sıddık KESKİN²

Giriş

Multinomiyal Logistik Regresyona Genel Bakış

Bilimsel çalışmalarda, ilgilenilen değişken ile buna etkili olabileceği düşünülen diğer değişken veya değişkenler arasındaki ilişkiler; genel olarak doğrusal ve doğrusal olmayan ilişkiler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Bu ilişkilerin yönünü ve derecesini belirlemede, değişkenlerin biri veya bir kısmı üzerine diğer değişkenlerin etkisinin belirlenmek istendiği çalışmalarda, genelde regresyon analizi yöntemleri kullanılmaktadır. Regresyon analizi kısaca, araştırmacının üzerinde durduğu özellik veya özelliklerle, bu özelliğe etkili olabileceği varsayılan diğer özellikler arasındaki (doğrusal veya doğrusal olmayan) ilişkileri belirlemek üzere eşitliklerin bulunması ve bu eşitlikteki katsayıların yorumlanması işlemlerini kapsar.

Regresyon analizinde, ilgilenilen değişken; cevap değişkeni (Y), tahmin edilen değişken veya bağımlı değişken olarak adlandırılırken, bu değişkenle ilişkili olabileceği düşünülen diğer değişken veya değişkenler ise açıklayıcı değişken (X), tahmin edici değişken veya bağımsız değişken olarak adlandırılır. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkileri belirlemek üzere kurulacak olan regresyon eşitlikleri; bir cevap değişkeni ile bir açıklayıcı değişkeni içeriyorsa basit regresyon, bir cevap değişkeni ile birden çok açıklayıcı değişkeni içeriyorsa, çoklu (multiple) regresyon olarak adlandırılır.

Çoklu regresyon analizinin kullanılabilmesi için bazı varsayımlar veya ön şartlar gereklidir. Bu varsayımlardan birisi de modelde kullanılan değişkenlerin sürekli değişken olmasıdır. Cevap değişkeni ikili (binary) yapıda olduğu durumda bilinen standart regresyon analizi kullanılamaz. Bunun yerine, logistik regresyon analizinin kullanılması gerekmektedir. Logistik regresyon analizi, cevap değişkeni ikili ya da multinom, açıklayıcı değişkenler ise kategorik, sıralı veya sürekli olduğu durumlarda, cevap değişkeni ile açıklayıcı değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede kullanılan istatistik yöntemlerden birisidir. Logistik regresyon analizinin amacı, istatistikte kullanılan diğer model yapılandırma yöntemlerine benzer şekilde; en az açıklayıcı değişkeni kullanarak, cevap değişkeni ile arasındaki ilişkiyi tanımlayabilen en iyi uyuma sahip ve biyolojik olarak yorumlanabilen bir modeli bulmaktır. Logistik regresyon analizi, çeşitli varsayım bozulmaları (normal dağılıma, ortak kovaryansa sahip olmama gibi) durumunda diskriminant analizi ve çapraz tablolara alternatif olurken, cevap değişkeninin 0 ve 1 gibi ikili ya da 2'den çok düzey içeren kesikli değişken (polychotomous) olması durumunda, normallik varsayımının veya diğer varsayımların bozulması nedeniyle doğrusal regresyon analizine alternatif olmaktadır.

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ADR

² Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD

Logistik regresyon analizi, cevap değişkenini iki kategorili olduğu durumdan 2’den fazla kategorili olduğu duruma genelleştirilebilir. Literatürde cevap değişkeninin 2’den fazla kategoride gözleendiği durumların analizi çok kategorili ya da multinomiyal logistik regresyon analizi (MLR) olarak adlandırılmaktadır. Bu analiz, cevap değişkeninin üç veya daha fazla kategori içerdiiği durumlarda; cevap değişkeni ile açıklayıcı değişkenler (kovaryet değişkenler) arasındaki ilişkiyi belirlemede kullanılan yöntemlerden birisidir. Multinomiyal logistik regresyon analizi yönteminde, cevap değişkeninin herhangi bir kategorisi, referans kategori olarak alınır ve diğer kategoriler bu referans kategoriye göre analiz edilir. M kategoriden oluşan cevap değişkeni için, cevap değişkeni ile açıklayıcı değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde referans kategorisi ile her bir kategorinin tek tek incelendiği M–1 tane eşitliğe göre hesaplama yapılması gerekmektedir.

Logistik regresyon modelleri, son yıllarda tıp, biyoloji, ekonomi, veteriner ve ziraat gibi birçok disiplinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İikili logistik regresyon analizi hakkında yeterince Türkçe literatür olduğu düşünülse de, multinomiyal logistik regresyon analizi hakkında ayrıntılı bilgi veren Türkçe literatürün yeterli olmadığı söylenebilir. Bu çalışmada, multinomiyal logistik regresyon analizi tanıtılacak ve bir uygulama yapılarak elde edilen sonuçlar yorumlanacaktır.

Multinomiyal Logistik Regresyon

Logistik modelin biyolojik verilerin analizinde kullanımı ilk olarak Berkson (1944) tarafından önerilmiştir. Logistik regresyon modellerinin yaygın bir şekilde kullanılır hale gelmesi, katsayı tahmin yöntemlerinin geliştirilmesine ve logistik regresyon modellerinin daha ayrıntılı incelenmesine neden olmuştur. Cornfield (1962), logistik regresyondaki katsayı tahmin işlemlerinde diskriminant fonksiyonu yaklaşımını ilk kez kullanarak popüler hale getirmiştir. Daha sonra Cox (1970) bu modeli gözden geçirerek bazı uygulamalar yapmış, özet gelişmeler ise ilk olarak Andersson (1983) tarafından verilmiştir. Ayrıca, verilerin logistik modele uyumu ile ilgili başka çalışmalar da yapılmıştır. Bunlar arasında; Aranda-Ordaz (1981) ve Johnson (1985) tarafından yapılan çalışmaların önemli olduğu düşünölmektedir.

Pregibon (1981), Logistik modelde etkin (influential), aykırı (outlier) gözlemleri ve belirleme ölçütlerini (diagnostic) incelemiştir. Lee (1984) basit dönüşümlü (cross-over) deneme planları için doğrusal logistik modeller üzerinde durmuştur. Lesaffre (1986), Lesaffre ve Albert (1989) çoklu logistik modellerde etkin ve aykırı gözlemlerle belirleme ölçütlerini incelemişlerdir.

Kay ve Little (1987), sonuç değişkeninin grupları içinde birlikte değişenin marjinal dağılımını inceleyerek, uygun ölçeği bulabilmek için nasıl yardımcı olunabileceğini göstermiştir. Örneğin, x farklı ortalama ve varyansla normal dağılıma sahipse, o zaman lojitte bir tane doğrusal (x) ve bir tane ikinci dereceden terimin (x^2) bulunması gerekli olacaktır. Eğer x , sonuç değişkeninin grupları içerisinde farklı parametreler ile, β dağılımına sahipse, x ’i doğru olarak modelleyebilmek için $l(x)$ ve $l(1-x)$ terimlerini modele dahil etmek gerekecektir. Eğer x gama dağılımına (sağa eğik) sahipse, o zaman x ve $l(x)$ terimlerinin modele dahil edilmesi gerekmektedir. Sonuç değişkeninin her bir düzeyindeki dağılıma kesin bir yaklaşım elde edebilmek için, her bir düzeyde yeterli sayıda gözlem olduğu zaman, sürekli değişkenler için Kay ve Little (1987)’ın yaklaşımı yararlı olabilmektedir.

Robert ve ark. (1987), logistik regresyonda; standart Ki-kare, olabilirlik oranı (G^2), “pseudo” en çok olabilirlik tahminleri, uyum iyiliği ve hipotez testleri üzerine çalışmalar yapmışlardır. Logistik regresyonda, genelleştirilmiş doğrusal modeller (Generalized Linear Model) kullanılarak En çok olabilirlik yöntemi (Maximum Likelihood) ile parametre tahmini elde edilmektedir (McCullagh ve Nelder, 1989).

Logistik regresyonda değişken seçiminde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; 1) basit logistik regresyon ile katsayıların tek tek testi, 2) adımsal ve 3) en iyi alt küme seçimi yöntemleridir. Bu yöntemlerden birincisi, değişkenlerin önce teker teker basit logistik regresyon analizleri ile önemliliklerinin belirlenmesi ve önemli bulunan değişkenlerin çoklu modele dahil edilmesini içeren iki basamaktan oluşur. Bu işlem doğrusal regresyondaki model oluşturmaya oldukça benzemektedir. Logistik regresyonda çok sık kullanılmayan alternatif bir seçim yöntemi de en iyi alt küme seçimidir. Bu işlemle bir, iki, üç ve bu şekilde artan sayıda değişken içeren modellerin bazı belirlenen kriterlere göre “en iyi” olduğu test edilir.

Duffy (1990), logistik regresyonda hata terimlerinin dağılışı ve parametre değerlerinin gerçek değerlere yaklaşımını incelemiştir. Başarır (1990), klinik verilerde çoklu logistik regresyon analizi ve ayırsama (gruplara ayırma) sorunu üzerinde çalışmıştır.

Logistik regresyonda, gözlenen varyansın, beklenen varyanstan büyük olması aşırı yayılım olarak tanımlanmaktadır (Cox, 1983; Dean, 1992). Buescher ve ark. (1993), bebeklerde düşük doğum ağırlığını etkileyen risk faktörleri ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir.

Gardside ve Glueck (1995), beslenme şekli, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel aktivite gibi risk faktörlerinin kalp hastalığı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Hsu ve Leonard (1995), logistik regresyon fonksiyonlarında Bayes tahminlerinin elde edilmesi işlemleri üzerine çalışmışlar ve logistik regresyonda Monte Carlo dönüşümünün kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Lo ve Lam (1997), teknolojik ilerlemelere bağlı olarak günümüzde oldukça yaygınlaşan Ulaştırma Bilgi Sistemlerinin, multinomiyal logit geçki seçim modelinde kullanılması üzerine bir çalışma yapmışlardır.

Son yıllarda yoğun bir şekilde kullanılan logistik regresyon analizi, gözlemlerin gruplara atanmasında sık kullanılan üç yöntemden (diğerleri kümeleme analizi ve diskriminant analizi) birisidir. Kümeleme analizinde gözlemlerin atanacağı grup sayısı önceden tam bilinmezken, diskriminant ve logistik regresyon analizinde grup sayısı önceden bilinir ve mevcut veriler kullanılarak, bir ayırsama modeli elde edilmekte ve kurulan bu model yardımıyla veri kümesine eklenen yeni gözlemlerin gruplara atanması mümkün olabilmektedir. Logistik regresyonda, doğrusal regresyon analizinde olduğu gibi cevap değişkeni, bazı değişken değerlerine dayanarak tahmin edilmeye çalışılır. Ancak bu iki yöntem arasında bazı farklar vardır.

Bunlar;

1) Doğrusal regresyon analizinde, tahmin edilecek olan cevap değişkeni sürekli değişken iken, logistik regresyon analizinde kategorik veya kesikli değişkendir.

2) Doğrusal regresyon analizinde, cevap değişkeninin değeri tahmin edilirken, logistik regresyon analizinde, cevap değişkeninin alabileceği değerlerden birinin geğekleşme olasılığı tahmin edilir.

3) Doğrusal regresyon analizinde, açıklayıcı değişkenin çoklu normal dağılım göstermesi varsayımı gerekli iken, logistik regresyon analizinde bu varsayıma bağımlılık esnekler.

Sable ve Herman (1997), erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelerken, Santos ve ark. (1998), kafein tüketimi ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Cox ve ark. (1998) ise kardiovasküler hastalıklar ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi incelemiştir.

Akkaya ve Pazarlıoğlu (1998), logistik regresyon modellerinin ekonomi alanında kullanımını örneklerle incelemişlerdir. Çalışmada, yanıt fonksiyonu normal kümülatif dağılım fonksiyonu seçilirse, bu durumda elde edilen regresyon modelinin probit regresyon olduğu vurgulanmış ve logistik regresyonda parametrelerin tahmininde en çok olabilirlik tahmin yöntemi kullanılmıştır.

Çamdeviren (2000), logistik regresyon ve diskriminant analizi yöntemlerinin sağlık alanındaki verilerde uygulamasını yapmış ve ayrıca bir simülasyon (benzetim) çalışması ile değişik koşullarda yöntemlerin performansını incelemiştir.

Lee ve ark. (2002), sürücü sezinleyişlerinde aynı anda oluşabilecek rastgelelik ve kesin olmayışın birleştirilmesine yönelik, Latent Class Multinomial Logit (LCML) ve “Bulanık Model” sonuçlarının birleştirildiği bir model oluşturmuşlar ve LCML modelinin bu şekilde, birçok parametrenin değerlendirilerek, bireysel faydanın en büyük yapılması olarak tanımlanabilen geçki seçim davranışını (route choice behavior) daha iyi açıkladığını vurgulamışlardır.

Özdamar (2004), logistik regresyonu cevap değişkeninin; kategorik, ikili, üçlü ve çoklu kategorilerde gözlemlendiği durumlarda, açıklayıcı değişkenlerle neden sonuç ilişkisini belirlemede yararlanılan bir yöntem olduğunu belirtmiştir.

Bayram ve ark (2005), Bursa ilinde 2004–2005 (Mart’a kadar) dönemini içeren Çocuk Suçlu Veri Tabanı verileri ile multinomiyal logistik regresyon analizi yapmışlardır. Araştırmada çocukları, suçluluğa iten faktörlerden en önemlilerinden birinin suç işlemeyi 4,5 kat artıran uyuşturucu madde bağımlılığı olduğu vurgulanmıştır.

Soedamah–Muthu ve ark. (2006), adezyon molekülleri ile albuminüri veya retinopati arasındaki ilişkilerin araştırılmasında, multinomiyal logistik regresyon analizini kullanmışlardır. Sonuçta, tip 1 diyabetik hastalardan oluşan bu geniş örnek grubunda, sVCAM-1 ve E-selektin ile retinopati, albuminüri ve KVH arasında pozitif bir ilişkinin var olduğunu vurgulamışlardır.

Aytaç ve ark. (2007), Bursa ilinde 2004 yılında Ocak-Aralık aylarında işyerinde suç işleyenlerin işledikleri suç türlerini etkileyen faktörleri, multinomiyal logistik regresyon analizi ile belirlemişlerdir. Şahsa karşı işlenen suçlarda; gündüz bu suçun daha fazla işlendiği, suça karışan kişi sayısının fazla olduğu, işyeri ile ilgisi olmayanların bu tür suçu daha fazla işlediğini belirtmişlerdir. Mala karşı işlenen suçların; daha çok genç yaşlarda ve ekonomik nedenlerle, kamu güvenliğine karşı işlenen suçların ise daha çok psikolojik nedenlerle işlendiğini vurgulanmışlardır.

Herhangi bir olasılık çizelgesinin hücrelerinden birinin ya da daha fazlasının gözlenen frekansı sıfır olduğu zaman dikkat edilmelidir. Bu durum, odds oranlarının biri için tek değişkenli nokta tahminini sıfır ya da sonsuz yapar. Böyle bir değişken herhangi bir logistik regresyon modeline dahil edilirse istenmeyen sayısal sonuçlar ortaya çıkar (Eyduan, 2008).

Kılıç (2008), yaptığı bir çalışmada, 1999 depremini yaşayan kişilerde sağlık hizmeti kullanımı oranları, başvuru tedavi türü ve psikotrop ilaç kullanımının varlığı ile bu değişkenlerin tahmin edicilerini araştırmak amacıyla, hangi tedaviye başvurulduğunu yordayan değişkenleri belirlemek için multinomiyal regresyon analizini kullanmıştır. Çalışmada, depremle ilişkili ruhsal sorun bildiren kişilerin çoğunun tedavi başvurusunda bulunmadığı ve bunun nedeninin, tedavi ihtiyacı olan depremzedelerin bir kısmının bu yardımı alamıyor olabileceği şeklinde belirtilmiş ve afet sonrası dönemde toplum taramaları yapılmasının önemine değinilmiştir.

Özer ve Lebe (2008), Erzurum il merkezindeki 384 market müşterisine uygulanan bir anketten elde edilen yatay kesit (tek bir zaman noktasında farklı değişkenlerin incelenmesi) verilerini kullanarak, müşteri (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim ve gelir düzeyleri), market ve ürüne ilişkin bazı özellikler ile market tercihleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Araştırmada, aşamalı (stepwise) regresyon yöntemi ile multinomiyal logistik regresyon modelini kullanmışlardır. Sonuçta, market tercihinde medeni hal (evli), eğitim ve ucuzluk; değişkenlerinin anlamlı (önemli), değişkenler olduğu tespit etmişlerdir.

Logistik modele dahil edilecek açıklayıcı değişkenler, belirlendikten sonra, çoklu modele dahil edilen her bir değişkenin önemliliği gösterilmelidir. Tek başına modelde önemli bulunduğu halde, çoklu modelde önemsiz olan değişkenler model dışı bırakılır. Böylece son model elde edilmiş olur. Son modelin hem biyolojik olarak kabul edilebilir, hem de doğru sınıflama oranının yeteri kadar iyi olmasından dolayı, bu modelin risk faktörlerini belirleme de kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. (Bircan, 2004).

Ünvan ve Özel (2009), çoklu logistik ve çoklu koşullu logistik regresyon çözümlemesi modellerini, çok düzeyli cevap değişkeni ile açıklayıcı değişkenler kümesi arasındaki ilişkileri modellemek için kullanmışlardır. Bu çalışmada, Avrupa Birliği üyelik sürecini etkileyen temel faktörler çoklu logistik ve çoklu koşullu logistik modelleri kullanılarak belirlenmiş, modellerin karşılaştırması yapılmış ve çoklu koşullu logistik modelin daha karmaşık olan çoklu logistik modeline tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Çoklu modelin oluşturulmasıyla, modele dahil edilen her bir değişkenin önemi test edilmelidir. Bu durum, her bir değişkenin Wald istatistiğiyle test edilmesi ve her tahmin edilen katsayının, yalnız değişkeni içeren tek değişkenli modelden elde edilen katsayıyla karşılaştırılmasını kapsar. Bu kriterlere göre modele katkıda bulunmayan değişkenler model dışı bırakılarak, kalan değişkenlerle yeni bir model kurulur. Yeni model, olabilirlik oran testi kullanılarak eski modelle karşılaştırılır. Aynı zamanda, geriye kalan değişkenler için tahmin edilen katsayılar tüm modelden elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle katsayıları önemli derecede değişen değişkenler üzerinde durulmalıdır. İnteraksiyon teriminin modele dahil edilip edilmemesi kararı istatistiksel olduğu kadar biyolojik esaslara da dayanmalıdır. Yani interaksiyon terimi aynı zamanda biyolojik açıdan da bir anlama sahip olmalıdır.

Genelleştirilmiş doğrusal modellerde, hatalar için normal dağılış varsayımına gerek yoktur. Bu yöntem ile binomiyal dağılışının olasılık fonksiyonu üssel formda tanımlanarak verilerin doğrudan beklenen değeri yerine, beklenen değer doğrusal kombinasyonu kullanılmaktadır. Diğer bir ifadeyle genelleştirilmiş doğrusal modeller, açıklayıcı değişkenlerin doğrusal yapısını cevap değişkeninin beklenen değerine bağlayan bir bağlantı fonksiyonunu (link function) kullanmaktadır. Logistik regresyonda, söz konusu bağlantı fonksiyonu logit dönüşüm ile verilmektedir.

Multinomiyal logistik regresyon modeli kolaylıkla ikili logistik regresyon modeli uyarlanabilir. Bilindiği üzere, multinomiyal logistik regresyon modelinde cevap değişkeni iki hali değil üç veya daha fazla hallidir. İkili Logistik regresyonda genellikle, Y değişkeninin $Y = 0$ hali, referans kategori olarak alınır ve $Y=1$ kategorisi bu referans kategori ile karşılaştırılır. Multinomiyal logistik regresyonda $Y= 0$ hali, $Y=1$ ve $Y=2$ halleri ile karşılaştırılmak istendiğinde, p adet açıklayıcı değişken ve sabit terimi içeren x değişken vektörü $p+1$ boyutlu olup, buna göre iki adet logit fonksiyonu için eşitlik yazılır.

Multinomiyal Logistik Regresyonun Yapısı

Logistik regresyon analizi

Logistik fonksiyon 0 ile 1 arasında bir değişim aralığına sahiptir. Böylece logistik model, ortaya çıkacak riski 0 ile 1 arasında herhangi bir değer olarak tahmin etmeye yarar. Diğer bir ifade ile risk 1'in üstünde veya 0'ın altında olmaz.

Logistik regresyon fonksiyonu,

Logistik fonksiyonda olaolasilık fonksiyonu

$$\pi(x) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X)} \quad \text{veya} \quad P(y) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X)} \quad (1)$$

olarak yazılır. Bu ifade;

$$\pi(x) = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X))} \quad \text{veya} \quad P(y) = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \beta_1 X))} \quad (2)$$

olarak da yazılabilir.

$\pi(x) = E(Y/x)$ değeri şartlı ortalama olarak bilinir. Şartlı ortalamanın, modelde yer alan parametrelerle $(\beta_0 + \beta_1)$ doğrusal hale dönüştürülmesi için, dönüşüme (transformasyona) tabi tutulması gerekir. Bu dönüşüme logit dönüşümü adı verilir ve aşığıdaki şekilde gösterilir:

$$g(x) = \ln\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 X \quad (3)$$

Dönüşüm değişkeni olan $g(x)$, modeldeki parametrelerle doğrusaldır, süreklidir ve $-\infty$, $+\infty$ aralığında değişen değerler alır. $\pi(x)$ arttıkça, $g(x)$ 'te artar ve $\pi(x) < 0.5$ ise $g(x)$ negatif, $\pi(x) > 0.5$ ise $g(x)$ pozitif değerler alır.

Logit dönüşümünün bazı özellikleri aşığıdaki gibi sıralanabilir:

- 1) p arttıkça logit (p) de artar.
- 2) p , 0 ile 1 arasında iken logit (p) reel sayılar doğrusu üzerinde değerler alabilir.
- 3) $p < 0.5$ olduğunda logit (p) < 0 ve $p > 0.5$ olduğunda logit (p) > 0 olur.

Odds oranı (OR)

$$OR = \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \quad \text{veya} \quad OR = \frac{P(y)}{1 - P(y)} \quad \text{dir.}$$

Her bir parametrenin $\exp(\beta_k)$ değerleri, Odds oranı olarak adlandırılır. Böylece $\exp(\beta_k)$, Y değişkeninin iki kategorisinden birinin, X_k değişkeninin etkisi ile kaç kat daha fazla veya yüzde kaç oranında fazla gözlenme olasılığına sahip olduğunu belirtir. β_k katsayısının istatistik olarak önemli bulunması aynı zamanda $OR_k = \exp(\beta_k)$ 'nın da önemli olduğunu gösterir. Standart doğrusal regresyon modelinde cevap değişkenine ait bir gözlem $y = E(Y/x) + \varepsilon$ olarak gösterilebilir. ε hata terimi olarak isimlendirilir ve gözlemin koşullu olasılıktan ($p(b/a)$) ne kadar saptığını gösterir. ε 'nin ortalamasının sıfır ve varyansının ise açıklayıcı değişkenin her düzeyinde sabit olacak şekilde normal dağılım göstereceği genel bir varsayımdır. Bu varsayım, cevap değişkeni iki düzey içerdieği zaman geçerli değildir. Bu tür durumlarda x verildiğinde, cevap değişkeninin değeri $y = \pi(x) + \varepsilon$ ile gösterilir ve ε 'nin mümkün olan iki değerden başka değer alamayacağı varsayılır. $y = 1$ ise, $\pi(x)$ olasılıkla $\varepsilon = 1 - \pi(x)$ değerini alır ve $y = 0$ ise, $1 -$

$\pi(x)$ olasılıkla $\varepsilon = -\pi(x)$ değerini alır. Böylece ε , sıfır ortalamalı ve $\pi(x)[1-\pi(x)]$ 'a eşit varyanslı binomiyal bir dağılım gösterir.

Logistik regresyon analizinde parametre tahmini

Logistik modelde parametre tahmini için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı, en çok olabilirlik (maksimum likelihood) tahmin yöntemidir.

Genel olarak en çok olabilirlik yöntemi, gözlenen veri kümesini elde etmenin olasılığını maksimum yapan bilinmeyen parametrelerin değerlerini tahmin etmeyi amaçlar. Bu yöntemin uygulanabilmesi için öncelikle, en çok olabilirlik fonksiyonunun oluşturulması gerekmektedir. Bu fonksiyon, gözlenen verilerin olasılıklarını, bilinmeyen parametrelerin bir fonksiyonu olarak açıklar. Bu parametrelerin en çok olabilirlik tahmin edicileri, fonksiyonu maksimum yapan değerleri bulacak şekilde belirlenir. Böylece, sonuçta elde edilen tahminler, gözlenen verilerle en çok yakın olan değerlerdir.

Y cevap değişkeninin değerleri; 0 ve 1 olarak kodlandıysa, bu durumda 1 numaralı eşitlikte verilen $\pi(x)$ ifadesi, verilen x değeri için y'nin 1'e eşit olma koşullu olasılığını verir ve bu olasılık $\pi(x) = P(y = 1/x)$ olarak gösterilir. Buradan hareketle, $[1-\pi(x)]$ ifadesi de, y'nin 0 değerini alma koşullu olasılığını göstermektedir ve bu olasılık da, $[1-\pi(x)] = P(y = 0/x)$ olarak ifade edilir. (x_i, y_i) çifti için $y_i = 1$ olduğunda olabilirlik fonksiyonuna katkısı $\pi(x_i)$ iken $y_i = 0$ olduğunda olabilirlik fonksiyonuna katkısı $1 - \pi(x_i)$ kadardır. (x_i, y_i) çiftinin olabilirlik fonksiyonuna katkısını ifade etmenin güvenilir bir yolu aşağıda verilmiştir:

$$P(x_i) = \pi(x_i)^{y_i} (1 - \pi(x_i))^{1-y_i} \quad (4)$$

Gözlemlerin birbirinden bağımsız olduğu varsayıldığı için, olabilirlik fonksiyonu bu terimlerin çarpılmasıyla elde edilir.

$$\beta = \prod \zeta(x_i) \quad (5)$$

En çok olabilirliğin temel ilkesinde β tahmininin eşitlik 5'teki ifadeyi maksimum yaptığı vurgulanır. Matematiksel olarak eşitlik 5'in logaritmasıyla çalışmak daha kolay olacağından log-olabilirlik fonksiyonu elde edilir:

$$L(\beta) = \ln(l(\beta)) = \sum [y_i \ln(\pi(x_i)) + (1 - y_i) \ln(1 - \pi(x_i))] \quad (6)$$

Eşitlik 6' da $L(\beta)$ 'yi maksimum yapan β değerlerini bulmak için, $L(\beta)$ 'nin β_0 ve β_1 'e göre türevi alınarak sıfıra eşitlenir.

Çoklu logistik regresyonda, basit logistik regresyona göre yalnızca x'lerin sayısı ve dolayısıyla lojit model $l(x)$, farklılığı söz konusudur.

Olabilirlik fonksiyonu, $L(y | x) = P(y | x_i)$, elde edildikten sonra p tane β için tek tek kısmi türev alınıp sıfıra eşitlenir.

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \pi(x_i)) = 0 \quad (7)$$

$$\sum_{i=1}^n x_i (y_i - \pi(x_i)) = 0 \quad (8)$$

Eşitlik 7 ve 8, olabilirlik eşitlikleri (likelihood equations) olarak adlandırılır.

Standart çoklu regresyon analizinde β 'ya göre türevinden elde edilen olabilirlik eşitlikleri, bilinmeyen parametreleri içeren doğrusal ifadelerdir, bu nedenle kolayca çözümlenebilir. Logistik regresyon için elde edilen 7 ve 8 no'lu eşitlikler, β_0 ve β_1 'de doğrusal değildir. Bu nedenle eşitliklerin çözümlenmesi için özel yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu eşitliklerin çözümlerinin genelleştirilmiş ağırlıklı en küçük kareler yöntemi ile elde edileceği belirtilmiş olup bu yöntem iteratiftir.

Logistik regresyon parametrelerinin önem testi

Uyarlanmış bir modelde katsayıların tahmininden sonra, o modeldeki parametrelere ait önem testi yapılır. Bu işlem, modeldeki açıklayıcı değişkenlerin sonuç değişkenleri ile ilişkisinin ne kadar anlamlı olduğuyula ve istatistik hipotezin test edilmesi ile ilgilidir. Önem testi işleminin uygulanması genel olup, diğer testlerden farkı daha hızlı olmasıdır. Açıklayıcı değişkeni içeren ve içermeyen iki farklı model varsayalım. Önem testine geçmeden önce açıklayıcı değişkeni içeren modelin, cevap değişkeni hakkında açıklayıcı değişkeni içermeyen modele göre daha ayrıntılı bilgi verip vermediği sorgulanır. Bunu bulabilmek için her iki modele göre de cevap değişkeninin gözlenen değerlerinin karşılaştırılması gerekir. Burada gözlenen ve tahmin edilen değerleri karşılaştırmak için kullanılan matematiksel fonksiyon probleminden probleme değişiklik gösterir. Eğer bir modeldeki değişkenin tahmin edilen değeri, o değişkene sahip olmayan başka bir modele göre daha iyi ise o modeldeki değişken için “anlamlı” ya da “önemli” denir.

Logistik regresyonda gözlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılması log olabilirlik fonksiyonu ile yapılır.

$$D = -2 \ln \left[\frac{\text{Şuanki Modelin Olabilirli ği}}{\text{Doymuş Modelin Olabilirli ği}} \right] \quad (9)$$

Eşitlik 9'da parantez içerisinde verilen ifade olabilirlik oranı (likelihood ratio) olarak adlandırılır. Bu ifadenin $(-2 \ln)$ ile çarpılması, matematiksel olduğu kadar, dağılımı bilinen bir değer elde etmek içindir. Bu değer hipotez testi amacıyla kullanılmaktadır. Böyle bir teste olabilirlik oran testi adı verilmektedir. Eşitlik 9 kullanılarak, eşitlik 10 aşağıdaki gibi elde edilebilir.

Olabilirlik oran testi:

$$D = -2 \sum_{i=1}^n \left\{ y_i \ln \left(\frac{\hat{\pi}_i}{y_i} \right) + (1 - y_i) \ln \left(\frac{1 - \hat{\pi}_i}{1 - y_i} \right) \right\} \quad (10)$$

Bir açıklayıcı değişkeninin önemine karar vermek için denklemde açıklayıcı değişkenin olduğu ve olmadığı durumlardaki D değerleri karşılaştırılır.

Açıklayıcı değişkeni kapsamaması nedeniyle ortaya çıkan D 'deki değişim aşağıdaki gibidir:

$$G = D(\text{Değişkensiz Model için}) - D(\text{Değişkenli Model için}) \quad (11)$$

Hesaplanan bu istatistik de, doğrusal regresyonda kullanılan F testindeki pay kısmı ile aynı rolü üstlenir. G'yi hesaplamak için farkı alınacak D değerlerinin her ikisi için de doymuş modelin olabilirlikleri ortak olduğundan G istatistiği aşağıdaki şekli alır:

$$G = -2 \ln \left[\frac{\text{Değişkensiz modelin olabilirliği}}{\text{Değişkenli modelin olabilirliği}} \right] \quad (12)$$

Tek açıklayıcı değişkenli özel durumlarda, değişkenin modelde olmadığı zamanda ki β_0 'ın en çok olabilirlik tahmini $\ln(n_1/n_0)$ 'dır. ($n_1 = \sum y_i$ ve $n_0 = \sum (1-y_i)$). Tahmin değeri sabittir (n_1/n).

G istatistiği aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$G = -2 \ln \left\{ \frac{\left(\frac{n_1}{n} \right)^{n_1} \left(\frac{n_0}{n} \right)^{n_0}}{\prod_{i=1}^n \hat{\pi}_i^{y_i} (1 - \hat{\pi}_i)^{1-y_i}} \right\} \quad (13)$$

ya da

$$G = 2 \left\langle \sum_{i=1}^n \{y_i \ln(\hat{\pi}_i) + (1-y_i) \ln(1-\hat{\pi}_i)\} - \{n_1 \ln(n_1) + n_0 \ln(n_0) - n \ln(n)\} \right\rangle \quad (14)$$

olur. $\beta_1 = 0$ hipotezi altında, G istatistiği 1 serbestlik dereceli χ^2 dağılımı gösterir.

Tüm değişkenleri içeren model ile tahmin edilen modele ilişkin olabilirlik oran değerlerinin farkına dayanan ölçütlerin Ki-kare dağılımına uyabileceği düşüncesinden hareketle kurulan modelin geçerliliği sınanmaktadır.

Özet olarak, logistik regresyonda bir değişkenin katsayısının önem kontrolünü yapmak üzere kullanılan yöntem, standart regresyondaki benzer yaklaşımlardan ortaya çıkar, ancak ayırık sonuç değişkeni için olabilirlik fonksiyonu kullanılır.

Çoklu logistik regresyon modeli

Önceki bölümde logistik regresyon modeli, tek değişkenli basit logistik regresyon modeli olarak tanıtıldı. Bu bölümde logistik regresyon, birden fazla açıklayıcı değişken için genelleştirilecek, modeldeki katsayıların tahmini ve önem testleri ele alınacaktır. Aynı zamanda kesikli ve isimsel (nominal) ölçekli açıklayıcı değişkenleri modele dahil etmek için desen değişkenlerinin kullanımı tanıtılacaktır.

Çoklu logistik regresyon modelinde araştırmacının hedefi, en iyi modeli oluşturacak değişkenleri belirlemektir. Yani mümkün olan en az sayıda değişkenle, mevcut verileri en iyi şekilde temsil edebilecek modeli oluşturmaktır. Bu hedefe ulaşabilmek için, modeldeki değişkenlerin teker teker incelenmesi ve modele dahil edilip edilmeyeceğine karar verilmesi gerekir.

Uygulamada, cevap değişkenini etkileyen birden çok açıklayıcı değişken söz konusudur. Bu gibi durumda açıklayıcı değişkenlerin cevap değişkeni (y) üzerine birlikte etkisinin incelenmesi çoklu logistik regresyon analizi ile yapılır. Cevap değişkenine karşı iki veya daha fazla (p tane) açıklayıcı değişken varsa ve bunlar arasındaki ilişki doğrusal ise buna ait eşitlik;

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi} + \varepsilon_i$$

olarak yazılır. Bu modele çoklu doğrusal regresyon modeli adı verilir.

Çoklu logistik regresyonda, açıklayıcı değişkenler farklı ölçek tipinde olabilmektedir. Kesikli ve nominal ölçekli açıklayıcı değişkenleri modele dahil etmek için desen (kukla) değişkenlerin kullanılması gerekir ve modeldeki tüm açıklayıcı değişkenlerin her birinin en az aralıklı ölçekte olduğu varsayılır.

$X' = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_p)$ vektörü ile gösterilsin. Cevap değişkeninin mevcut olduğu ($Y=1$) zaman koşullu olasılık, $P(Y=1/x) = \pi(x)$ 'e eşit olacaktır. Çoklu logistik regresyon modelinin logiti aşağıdaki eşitlik ile gösterilir:

$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p \quad (15)$$

Bu durum da;

$$\pi(x) = \frac{\exp(g(x))}{1 + \exp(g(x))} \quad (16)$$

olarak bulunur (Bircan, 2004).

Açıklayıcı değişkenler kesikli veya nominal ölçekli ise, bu değişkenler yerine bunları temsilen desen değişkenlerinin kullanılması gerekir. Genel olarak nominal değişken k kategoriye sahipse, $k-1$ adet desen değişkeni oluşturulur. j . açıklayıcı değişken için desen değişkeni D_{ju} olarak ve katsayıları da β_{ju} , $u = 1, 2, \dots, k_j - 1$ olarak belirtilirse, (j . değişken kategorik) p değişkenli model için logit aşağıdaki gibidir:

$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \sum_{l=1}^{k_j-1} \beta_{jl} D_{jl} + \beta_p X_p \quad (17)$$

Birbirinden bağımsız n adet (x_i, y_i) , $i = 1, 2, \dots, n$ gözlem çiftinin olduğu varsayılınsın. Tek değişkenli modelde olduğu gibi modelin kurulması için tahmin vektörünün $\beta' = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ elde edilmesi gerekir. Tek değişkenli modele benzer şekilde, çoklu modelde de tahmin yöntemi en çok olabilirlik yöntemi olacaktır. İki eşitlik arasındaki tek farklılık $p(x)$ 'in eşitlik 16'da tanımlandığı gibi olmasıdır. Log olabilirlik fonksiyonunun $p+1$ katsayıya göre türevi alınarak, $p+1$ adet olabilirlik eşitliği elde edilir.

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \pi(x_i)) = 0 \quad (18)$$

$$\sum_{i=1}^n x_{ij} (y_i - \pi(x_i)) = 0, \quad j = 1, 2, 3, \dots, p \quad (19)$$

Çoklu logistik regresyon modelinde tahmin edilen değerler $\pi(\hat{x}_i)$ dir. Eşitlik 19'daki ifade, $\hat{\beta}$ ve x_i 'i kullanılarak hesaplanır. En çok olabilirlik tahmin teorisi, log olabilirlik fonksiyonunun ikinci dereceden türevlerinden oluşan matrsten tahmin değerlerinin elde edileceğini vurgular.

Log olabilirlik fonksiyonunun $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_{p-1}$ parametrelerine göre ikinci dereceden kısmi türevlerinin matrisini G ile gösterildiğinde. G matrisi,

$$G_{n \times n} = g_{ij} \quad i, j = 0, 1, \dots, p-1 \quad (20)$$

olarak yazılabilir. Böylece;

$$g_{00} = \frac{\partial^2 \log_e L(\beta)}{\partial \beta_0^2}, \quad g_{01} = \frac{\partial^2 \log_e L(\beta)}{\partial \beta_0 \partial \beta_1}, \quad \dots, \quad (21)$$

değerleri elde edilir.

Bu matris, Hessiyen matrisi olarak adlandırılır. Hessiyen matrisindeki ikinci derece kısmi türevleri, $\beta = b$ olarak; yani, en çok olabilirlik tahmincileri olarak görmek gerekir. En yüksek olabilirlik tahmini için kullanıldığında, logistik regresyondan tahmin edilen regresyon katsayılarının tahmin edilen varyans-kovaryans matrisi;

$$S^2(b) = \left((-g_{ij})_{\beta=b} \right)^{-1} \quad (22)$$

eşitliği ile elde edilir.

Örnek hacmi yeterince büyük olduğunda, basit veya çoklu logistik regresyon modellerindeki regresyon katsayılarının önemlilik testi

$$\frac{b_k - \beta_k}{S(b_k)} \approx Z, \quad k = 0, 1, \dots, p-1 \quad (23)$$

eşitliği ile yapılır. (23) no'lu eşitlikteki Z değeri, asimptotik olarak standart normal dağılım gösterir. $S\{b_k\}$ 'nın değeri, eşitlik 22'den elde edilen b_k 'nın tahmini standart sapmasıdır.

Uygulamada çoğunlukla, logistik regresyon modelindeki X değişkenlerinin alt grupları ile ilişkili regresyon katsayılarının önemli olup olmadığı araştırılır. Kullanılacak test süreci en çok olabilirlik tahmininin genelleştirilmiş halidir. Büyük örneklerde uygulanabilen bu test olabilirlik oranı testi olarak adlandırılır (Bircan, 2004).

Genel model,

$$\pi = (1 + \exp(\beta' X))^{-1} \quad (24)$$

olarak yazılır ve bu modelde;

$$\beta' X = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_{p-1} X_{p-1} \quad (25)$$

olur. Model için bulunacak en çok olabilirlik tahminleri b_F ile gösterildiğinde, Olabilirlik fonksiyonunu $[L(\beta)]$, $\beta = b_F$ olur. Genel modelde olabilirlik fonksiyonunun bu değeri $L(F)$ ile gösterildiğinde;

Test edilecek hipotezler aşağıdaki gibi yazılır.

$$H_0 : \beta_q = \beta_{q+1} = \beta_{q+2} = \dots = \beta_{p-1} = 0$$

H_1 : En az bir β_k değeri sıfırdan farklıdır.

En son p-q katsayılarını test etmek için model düzeltilir.

Kısaltılmış model;

$$\pi = [1 + \exp(-\beta'_R X)]^{-1} \quad (26)$$

şeklindedir. Bu modelde maksimum olabilirlik tahminleri;

$$\beta'_R = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_{q-1} X_{q-1} \quad (27)$$

olarak yazılır.

Maksimum olabilirlik tahminleri β'_R ile gösterilir. $\beta'_R = b_R$ olduğunda, q adet parametre içeren kısaltılmış model için olabilirlik tahmini yazılabilir. Olabilirlik fonksiyonunun bu değeri L ile gösterilecektir. L(R) değeri L(F) değerini hiçbir zaman geçemez. Bu nedenle L(R) değeri, L(F) değerine yaklaştığında ilave parametreler olabilirliği fazlaca artırmayacakları için H_0 hipotezinin doğru olduğuna karar verilir. L(R) değeri L(F) değerinden yeterince küçükse, H_0 hipotezinin ret edilmesi yönünde karar verilir.

Test istatistiği χ^2 olarak gösterildiğinde,

$$\chi^2 = 2 \log_e \left[\frac{L(R)}{L(F)} \right] = -2 [\log_e L(R) - \log_e L(F)] \quad (28)$$

olur.

Örnek hacmi yeterince büyük olduğunda, H_0 hipotezi doğru ise χ^2 istatistiği (yaklaşık) $\chi^2_{(1-\alpha; p-q)}$ dağılımı gösterir. Serbestlik derecesi ise $v=(n-q)-(n-p)$ dir. Böylece $\chi^2 \leq \chi^2_{(1-\alpha; p-p)}$ olduğunda, H_0 kabul edilirken, $\chi^2 > \chi^2_{(1-\alpha; p-p)}$ olduğunda H_0 ret edilir.

Regresyon katsayılarının önem testi için kullanılabilecek ikinci test istatistiği Wald test istatistiğidir. Bu teste ait eşitlik;

$$W = \frac{\hat{\beta}_1}{SE(\hat{\beta}_1)} \quad (29)$$

olarak yazılır. Örnek hacminin yeterince büyük olması durumunda Wald testine ait test istatistiğinin dağılımı, standart normal dağılıma yaklaşır.

Eğim parametresinin en yüksek olabilirlik tahmin edicisi standart hatasının tahmini değeri ile karşılaştırılır. $\beta_1 = 0$ iken test istatistiğinin dağılımı standart normal dağılıma uygundur.

Çoklu logistik regresyon modelinin sürekli bir açıklayıcı değişken içermesi durumunda, tahmin edilen katsayıların nasıl yorumlanacağı, değişkenin modele nasıl dahil edildiğine bağlıdır. Bunun için a) kartil bölünme b) $x[\log(x)]$ değişkeni ekleme yöntemleri kullanılabilir.

Çoklu logistik regresyon modelinde, önemli bulunan sürekli değişkenlerin, modele nasıl dahil edileceğini belirlemek amacıyla ilk olarak adı geçen sürekli açıklayıcı değişken dört gruba (kartiller kullanılarak) ayrılır ve birinci grup referans grup olarak belirlenir. Kartil bölünme için öncelikle o değişkene ait gözlem değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanır. Kartil bölünmede

sınır değerinin her iki gruba düşmesi durumunda, sınır değeri sayısal olarak en çok hangi grupta ise o gruba dahil edilir.

Logistik regresyonda katsayıların yorumlanması

Logistik regresyonda tahmin edilen b_1 regresyon katsayısının yorumlanması, standart doğrusal regresyon modelindeki katsayının yorumu kadar kolay değildir. Logistik regresyonda açıklayıcı değişkendeki bir birimlik artışın etkisini ölçmek zordur.

$X=X_j$ değeri için $\hat{\pi}'(X_j) = b_0 + b_1 X_j$ yazılırsa [Burada ($\hat{\pi}'(X_j)$), tahmini değer ile ilişkili olan X düzeyini gösterir] $X=X_j+1$ için;

$$\hat{\pi}'(X_j + 1) = b_0 + b_1 (X_j + 1) \quad (30)$$

olarak yazılabilir.

Bu iki tahmin arasındaki fark;

$$b_1 = \hat{\pi}'(X_j + 1) - \hat{\pi}'(X_j) \text{ olur.} \quad (31)$$

Bir önceki eşitliğe göre $\hat{\pi}'(X_j)$ 'nin değeri $X = X'$ iken odds oranının tahmininin doğal logaritmasıdır. Yani $\log_e(\text{odds}_1)$ 'dir. Aynı şekilde $\hat{\pi}'(X_j + 1)$ 'in değeri de $X=X_j+1$ iken $\log_e(\text{odds}_2)$ olur. Buradan;

$$\log_e(\text{odds}_2) - \log_e(\text{odds}_1) = b_1 = \log_e \frac{\text{odds}_2}{\text{odds}_1} \quad (32)$$

olarak yazılabilir.

Logistik modeldeki açıklayıcı değişkene ait etkiler odds'a dayanır. Ods oranı, X 'in bir kategorisindeki odds'un, diğer kategorideki odds'a oranı olarak verilmektedir. Böylece bu istatistik, cevap değişkenindeki ilgilenilen kategorinin olma olasılığının, açıklayıcı değişken bakımından $x=1$ olan bireylerde, $x=0$ olan bireylere göre kaç kat daha fazla olacağını ifade eder.

Uyum iyiliği istatistikleri

Kurulan modelin uyum iyiliği testi, Hosmer-Lemeshow'un hem onlu risk grupları hem de sabit kesim noktası yöntemine göre hesaplanmaktadır. Uyum iyiliğine karar vermek için onlu risk grupları yöntemine göre hesaplanmak isteniyorsa, Hosmer-Lemeshow (1980) $\hat{C}_g^*$ istatistiği hesaplanır.

$$\hat{C}_g^* = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{10} \frac{(G_{ij} - B_{ij})^2}{B_{ij}} \quad (33)$$

Hosmer-Lemeshow $\hat{C}_g^*$ istatistiği, t-2 serbestlik dereceli χ^2 dağılımı göstermektedir. Kestirilen modelin uyum iyiliği testi sabit kesim noktası yöntemiyle hesaplanmak istendiğinde ise, Hosmer-Lemeshow $\hat{H}_g^*$ istatistiği kullanılmaktadır.

$$\hat{H}_g^* = \sum_{i=0}^1 \sum_{j=1}^{10} \frac{(G'_{ij} - B'_{ij})^2}{B'_{ij}} \quad (34)$$

Hosmer-Lemeshow $\hat{H}_g^*$ istatistiği, t-2 serbestlik dereceli χ^2 dağılımı göstermektedir.

Multinomial logistik regresyon modeli

Multinomial logistik regresyon modeli için gerekli olan eşitlikler; ikili logistik regresyon modeline benzer şekilde kolaylıkla yazılabilir. Diğer bir ifade ile; ikili logistik regresyon modeli için yazılan eşitlikler multinomial logistik regresyon modeli için de uyarlanabilir. İkili logistik regresyon modelinin multinomial logistik regresyon modeline genellenmesinde kavramdan daha çok notasyon (gösterim) problemi vardır. Y cevap değişkeninin 0, 1 ve 2 halli olarak kodlanmış olduğu varsayılın. Burada da ikili logistik regresyonda olduğu gibi cevap değişkeninin üç kategorisi için logit fonksiyonlarına ihtiyaç vardır. Multinomial logistik regresyonda, kategorilerden birisi referans kategori olarak alınır. Bu referans kategori, tamamen araştırmacının tercihine bağlı olarak belirlenir. Zira, referans kategorinin değişmesi, modelin yapısında bir değişime neden olmayıp, yalnızca parametre tahminlerinde ve yorumlamalarında değişikliğe neden olmaktadır.

Bilindiği üzere, ikili logistik regresyonda cevap değişkeni iki halli olup, genelde 0 ve 1 olarak kodlanır. Logistik model bu kodların logit formu olarak;

$$\text{logit } P(X) = \ln \left[\frac{P(Y = 1|X)}{P(Y = 0|X)} \right] \quad (35)$$

şeklinde yazılır.

Buna göre herhangi bir X değişkenine göre cevap değişkeninin (örneğin hastalığın) gelişmesi Odds oranlarının doğal logaritması olarak tanımlanabilir.

Bu logit form doğrusal fonksiyon olarak;

$$\text{logit } P(X) = \alpha + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i \quad (36)$$

şeklinde tanımlanabilir.

İkili logistik regresyon için cevap değişkeninin (hastalığın) oddsı, olasılıkların oranı olarak tanımlanabilir. Buna göre odds;

$$\text{Odds} = \frac{P(Y = 1)}{1 - P(Y = 0)} = \frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)} \quad (37)$$

Bu durumda ikili cevap değişkeni 0 ve 1 olarak kodlandığında hastalığın Oddsı, birim olasılığı var olan değer in olasılığı olarak ifade edilebilir.

Multinomial logistik regresyon, cevap değişkeni 3 seviyeli olduğunda ve 0, 1, 2 olarak kodlandığında, buna benzer iki tane ifade yazılabilir. Bunların her ikisi için de karşılaştırma yapılabilir. Cevap değişkeni üç kategorili olduğunda, üç kategori için olasılıkların toplamının 1'e eşit olması gerekir. Oysaki referans kategoriye göre diğer kategoriler ikişer ikişer karşılaştırıldığı için olasılıkların toplamı 1'e eşit olmaz. Bu nedenle hesaplama için iki kategoriye göre sınıflandırma yapılabilir. Bir X değişkeni olduğu durumda, multinomial logistik regresyon için 2 adet regresyon eşitliğine gerek duyulur. Bunlardan birisi cevap

değişkenin birinci halinin referans kategoriye göre olasılığının logaritmasını, diğeri de ikinci halinin referans kategoriye göre olasılığının logaritmasını verir.

$$\ln \left[\frac{P(Y = 1 | X_1)}{P(Y = 0 | X_1)} \right] = \alpha_1 + \beta_{11}X_1 \quad (38)$$

$$\ln \left[\frac{P(Y = 2 | X_1)}{P(Y = 0 | X_1)} \right] = \alpha_2 + \beta_{21}X_1 \quad (39)$$

Multinomial logistik regresyon modeli için eşitlikler yazıldığında, α_1 ve α_2 nin değerleri aynı şekilde β_{11} ve β_{21} in değerleriyle karşılaştırılır.

Multinomial logistik regresyon modeli kurulduğunda, α ve β beta katsayılarına ait tahminler standart ikili logistik regresyon analizindeki gibi yapılır. İki adet Odds oranı için eşitlikler;

$$OR_1 = \frac{[P(Y = 1 | X = 1) / P(Y = 0 | X = 1)]}{[P(Y = 1 | X = 0) / P(Y = 0 | X = 0)]}$$

$$OR_2 = \frac{[P(Y = 2 | X = 1) / P(Y = 0 | X = 1)]}{[P(Y = 2 | X = 0) / P(Y = 0 | X = 0)]} \quad (40)$$

olarak yazılır.

Log odds değerlerinin tanımlanan olasılıkları X değişkenin 1 ve 2 hali için yazıldığında;

$$OR_1 = \frac{\exp[\alpha_1 + \beta_{11}(1)]}{\exp[\alpha_1 + \beta_{11}(0)]} = \exp[\beta_{11}]$$

$$OR_2 = \frac{\exp[\alpha_2 + \beta_{21}(1)]}{\exp[\alpha_2 + \beta_{21}(0)]} = \exp[\beta_{21}] \quad (41)$$

eşitlikleri elde edilir.

İki halli açıklayıcı değişken olan X'in kategorik ya da sürekli değişken olması durumunda eşitlik aşağıdaki gibi genelleştirilebilir.

$$OR_g = \exp[\beta_{g1} (X_1^{**} - X_1^*)] \quad (42)$$

İki seviyeyi karşılaştırmak için $\exp(\beta_{g1})$ ile ağırlandırılarak $(X_1^{**} - X_1^*)$ ile çarpılır.

Bilindiği üzere, multinomial logistik regresyon analizinde standart logistik regresyon analizinde olduğu gibi sonuçlara ilişkin hipotez testi yapılabileceği gibi parametreler için güven aralığı da verilebilir.

Tek bir, X değişkeni olduğu durumlarda, herhangi bir açıklayıcı değişkenin iki kategorisine ait odds oranı için %95 güven aralığı;

$$\exp\{ \hat{\beta}_{g1} (X_1^{**} - X_1^*) \pm 1.96 (X_1^{**} - X_1^*) S\hat{\beta}_{g1} \} \quad (43)$$

eşitliği ile hesaplanır.

Olabilirlik oran testi

Standart ikili logistik regresyonda olduğu gibi herhangi bir açıklayıcı değişkenin önem kontrolünü yapabilmek için olabilirlik oran testi kullanılabilir.

Buna göre tam model;

$$\ln \left[\frac{P(Y = g | X_1)}{P(Y = 0 | X_1)} \right] = \alpha_{g1} + \beta_{g1}X_1, \quad g = 1, 2 \quad (44)$$

olarak ifade edilirken;

İndirgenmiş model;

$$\ln \left[\frac{P(Y = g)}{P(Y = 0)} \right] = \alpha_g, \quad g = 1, 2 \quad (45)$$

olarak ifade edilir. Buna göre;

$H_0: \beta_{11} = \beta_{21} = 0$ olur.

Olabilirlik oran test istatistiği;

$$-2 \ln L_{\text{indirgenmiş}} - (-2 \ln L_{\text{tam}}) \sim \chi^2 \quad (46)$$

eşitliği ile hesaplanır. Buradaki χ^2 'nin serbestlik derecesi H_0 hipotezi altında sıfıra eşitlenen parametre sayısı kadardır.

Wald istatistiği

Olabilirlik oran testi, modele dahil edilen herhangi bir açıklayıcı değişken için seviyelerinin hepsini eşzamanlı olarak test eder. Açıklayıcı değişkenin herhangi bir seviyesi için test yapılmak istenildiğinde Wald istatistiği kullanılır. Wald istatistiği ile test için, açıklayıcı değişkenin kategorilerine göre (regresyon) katsayılar için hipotez testi;

$H_0: \beta_{11} = 0$

$H_0: \beta_{21} = 0$

$$Z = \frac{\hat{\beta}_{g1}}{\hat{S} \hat{\beta}_{g1}} \sim N(0, 1) \quad (47)$$

eşitlikleri ile yapılır.

MLR'nin p adet açıklayıcı değişken için genellenmesi

Daha önce bir adet açıklayıcı değişken için yazılan eşitlikler p adet açıklayıcı değişken için genelleştirilebilir. Buna göre eşitlikler;

$$\ln \left[\frac{P(Y = 1 | X)}{P(Y = 0 | X)} \right] = \alpha_1 + \sum_{i=1}^p \beta_{1i}X_i \quad (48)$$

$$\ln \left[\frac{P(Y = 2 | X)}{P(Y = 0 | X)} \right] = \alpha_2 + \sum_{i=1}^p \beta_{2i}X_i \quad (49)$$

olarak yazılır. Bu eşitlik herhangi bir Y cevap değişkeni ve 3 adet açıklayıcı değişken için (X_i);

$$\ln \left[\frac{P(Y = 1|X)}{P(Y = 0|X)} \right] = \alpha_1 + \beta_{11}X_1 + \beta_{12}X_2 + \beta_{13}X_3 \quad (50)$$

$$\ln \left[\frac{P(Y = 2|X)}{P(Y = 0|X)} \right] = \alpha_2 + \beta_{21}X_1 + \beta_{22}X_2 + \beta_{23}X_3 \quad (51)$$

olarak yazılabilir.

Bu eşitliklerde log odds değerleri ile cevap değişkeninin 1 ve 2. kategorileri 0 kategorisi ile karşılaştırılabilir. Cevap değişkeninin 1. ve 2. kategorileri için (referans kategorisi olan 0'a göre) odds oranları;

$$OR_1 = \frac{\exp[\hat{\alpha}_1 + \hat{\beta}_{11}(1) + \hat{\beta}_{12}(X_2) + \hat{\beta}_{13}(X_3)]}{\exp[\hat{\alpha}_1 + \hat{\beta}_{11}(0) + \hat{\beta}_{12}(X_2) + \hat{\beta}_{13}(X_3)]} \quad (52)$$

$$OR_2 = \frac{\exp[\hat{\alpha}_2 + \hat{\beta}_{21}(1) + \hat{\beta}_{22}(X_2) + \hat{\beta}_{23}(X_3)]}{\exp[\hat{\alpha}_2 + \hat{\beta}_{21}(0) + \hat{\beta}_{22}(X_2) + \hat{\beta}_{23}(X_3)]} \quad (53)$$

eşitlikleri ile hesaplanır. Odds oranları ve hipotez testi yapmak üzere güven aralıklarının hesaplanması, bir açıklayıcı değişkenin olduğu durumdaki ile aynıdır.

İnteraksiyon terimlerinin eklemesi

Multinomial logistik regresyon modelinde interaksiyon terimlerinin de modele eklenmesi istenebilir. Cevap değişkeninin 0, 1 ve 2 olmak üzere üç hali olduğu ve açıklayıcı değişkenlerin de 2 adet (X_1 ve X_2 için) olduğu durum için interaksiyon terimini içeren model;

$$\log \text{odds} = \alpha_g + \beta_{g1}X_1 + \beta_{g2}X_2 + \beta_{g3}X_1X_2 \quad (54)$$

olarak yazılır.

Olabilirlik oran testi;

$$H_0: \beta_{13} = \beta_{23} = 0$$

$$\text{Tam model: } \alpha_g + \beta_{g1}X_1 + \beta_{g2}X_2 + \beta_{g3}X_1X_2$$

$$\text{İndirgenmiş model: } \alpha_g + \beta_{g1}X_1 + \beta_{g2}X_2$$

$$-2 \ln L_{\text{indirgenmiş}} - (-2 \ln L_{\text{tam}}) \sim \chi^2$$

eşitliğine göre yapılır.

Wald testi ise;

$$H_0: \beta_{13} = 0$$

$$H_0: \beta_{23} = 0$$

$$\ln \left[\frac{P(Y = g|X)}{P(Y = 0|X)} \right] = \alpha_g + \sum_{i=1}^p \beta_{gi} X_i \tag{55}$$

$$Z = \frac{\hat{\beta}_{g1}}{\sqrt{\hat{S}\hat{\beta}_{g1}}} \sim N(0, 1) \tag{56}$$

eşitliğine göre yapılır.

KAYNAKÇA

- Akkaya, Ş. Pazarlıoğlu. MV. (1998). Ekonometri. Erkan Matbaacılık, İzmir.
- Albert, A. (1989). A multiple group logistic regression diagnostics, *Applied statistics*, 38(3), 425-440.
- Anderson, JA. (1983). Robust inference using logistic models. *Bulletion of international stat. inst.*, 48, 35-53.
- Aranda-Ordaz, FJ. (1981). On two families of transformation to additivity for binary regression data. *Biometrika*.
- Aytaç, M. Aytaç, S. Bayram, N (2007). Suç türlerini etkileyen faktörlerin istatistiksel analizi, 8. Türkiye Ekonometri ve İstatistik Semp., İnönü Ünv, 24-25 Mayıs, Malatya.
- Başarır, G. (1990). Çok değişkenli verilerde ayımsama sorunu ve logistik regresyon analizi. *Hacettepe Ünv., Uyg. İstatistik Doktora Tezi*, Ankara, 1-36.
- Bayram. N. Güneş, İ. Yıldız, S. (2005). Kentte işlenen iş yeri suçlarında çocuk suçlularının oranı ve yaş faktörünün suç işleme eğilimindeki rolü. *Uluslararası İstanbul Demokrasi ve Küresel Güvenlik Konf.*, 9 - 11 Haziran, İstanbul.
- Berkson, J. (1944). Application of the logistic function to bio-assay. *J. Am. Stat. Assoc.*, 257-265.
- Bircan, H. (2004). Logistik regresyon analizi ve tıp verileri üzerine bir uygulama. *Kocaeli Ünv., Sosyal Bil., Enst., Derg.*, (2), 185–208.
- Bonney, GE. (1987). Logistic regresyon for dependent binary observations. *Biometrics*, (3), 951–973.
- Boysan, M. Goldsmith, RE. Çavuş, H. Kayri, M. Keskin, S. (2009). Relations among anxiety, depression and dissociative symptoms. The influence of abuse subtype. *Journal of Trauma and Dissociation*, 10(1), 83–101.
- Buescher, PA. Larson, LC. Nelson, MD. Lenihan, AJ. (1993). Prenatal WIC participation can reduce low birth weight and newborn medical costs: A cost benefit analysis of whic participation in N. Carolina. *Journal of the American Dietetic Ass.* 93:163-166.
- Buse A. (1982). The likelihood ratio, Wald and lagrange multiplier tests: An expository note, *the American Statistician*, 36(3), 158.
- Cornfield J (1962). Joint dependence of the risk of coronary heart disease on serum cholesterol and sistolic blood pressure. *Federation Proceedings*, 21, 58-61.
- Cox R (1970). Conformation of nucleic acides and the analysis of the hypochromic effect. *Biochem J.*, 120(3), 539-547.
- Cox R (1983). Some remarks on overdispersion. *Biometrika*, 70, 269-274.
- Cox BD, Whichelow HJ, Prevost AT (1998). The development of cardiovascular disease in relation to anthropometric indices and hypertension in British adults. *International Journal of Obesity*, 22, 97330-10966.
- Çamdeviren H (2000). Logistik regresyon ve diskriminant analizi. *Ankara Ünv., Fen Bil., Ens., Doktora tezi*, Ankara.
- Dean CB (1992). Testing for overdispersion in poisson and binomial regression models. *Journal of American Statistical Association*, 87(418), 451-457.

Duffy DE (1990). On continuity-corrected residuals in logistic regression, *Biometrika*, 77, 287-293.

Elhan AH (1997). Logistlik regresyon analizinin incelenmesi ve tıpta bir uygulaması. Ankara Üniv., Biyoistatistik yüksek lisans tezi, Ankara, 4-29.

Eyduran E (2008). Usage of penalized maximum likelihood estimation method in medical research: An alternative to maximum likelihood estimation method. *Journal of Research in Medical Sciences*, 13(6), 325-330

Gardside PS, Glueck CJ (1995). The important role of modifiable dietary and behaviour. *J. of American College of Nutrition*, 14, 71-79

Hosmer DW, Lemeshow S (1980). Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model, *Communications in Stat., A* (9), 1043-1069

Hosmer DW, Lemeshow S (1989). *Applied Logistic Regression*, John Willey and Sons, 84, 85-93

Hosmer DW, Lemeshow S (2000). *Applied Logistic Regression*, John Wiley and Sons, New York, 2nd Ed., 260-308

Hsu JS, Leonard T (1995). Hierarchical bayesian semiparametric procedures for logistic regression. *Biometrika*, 84, 85-93.

Johnson W (1985). Influence measures for logistic regression, another point of view, *Biometrika*, 72(1), 59-65.

Kay R, Little S (1987). Transformations of the Explanatory variables in the logistic regression model for binary data. *Biometrika* 74, 495-501.

Keskin S, Ankaralı H, Noyan T, Kamacı M (2007). Çok değişkenli varyans analizinde gruplar arasındaki farkın tespiti: Bir uyg., *Türkiye Klin., Tıp Bil., Der.*, 27(6), 838-845

Kılıç C (2008). Depremzedelerde ruh sağlığı hizmeti kullanımı: 1999 depremlerinin sonuçları. *Türk Psik. Der.*, 19(2), 113-123

Kleinbaum DG, Klein M (2002). *Logistic Regression*. 2nd Ed., Department of Epidemiology Emory Univ., Atlanta, GA 30333 USA 267-299

Lawles JF (1987). Negative binomial and mixed poisson regression. *The Canadian Journal of Stat*, 15(3), 209-225.

Lee B, Fujiwara A, Sugie Y, Namgung M (2002). Route choice behaviour considering randomness and vagueness uncertainty. *Proceedings of the 13th Mini Euro Conf. Handling Uncertainty in the Analysis of Traffic and Transp. Syst. Bari*, 2002.

Lee CT (1984). Logistic models for Cross-over designs. *Biometrika*, 71, 216-217.

Lesaffre E (1986). Logistic discriminant analysis with applications in electrocardiography, PhD thesis, Katholieke Univ. Leuven, Belgium, 354

Lesaffre E, Albert A (1989). A multiple group logistic regression diagnostics, *applied statistics*, 38(3), 425-440.

Lo H, Lam A (1997). Modified multinomial logit model of route choice for drivers using the transportation information syst., *proceedings of 9th Mini-Euro Conf.*, 295-299

McCullagh P, Nelder JA (1989). *Generalized Linear Models*. Chapman Hall, London. 2nd Ed., 486

Özdamar K (2004). Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi. Genişl. 5. Baskı, Kaan Kitabevi, Eskişehir, 587-590.

Özer H, Lebe F (2008). Çok sınıflı logit model ile Erzurum’da market tercihini etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Gaziantep Üniv. Sos. Bil. Der. 7(2), 241-254

Pregibon D (1981). Logistic Regresyon Diagnostics, the Annals of Statistics, 705-724.

Robert G, Rao NK, Kumar S (1987). Logistic regression analysis of sample data, Biometrika, 35, 58-79.

Sable MR, Herman AA (1997). The relationship between prenatal health behaviour advice and low birthweight. Public Health Reports. 112, 332-339.

Santos IS, Victoria CG, Huttly S, Carvalhal JB (1998). Caffeine intake and low birth weight: A population based case control study. American J. of M. (1988), A New True Socialism, London, Verso.

Soedamah-Muthua B, Sabita S, Chaturvedic N, Casper G, Schalkwijkd F, Stehouwere F, Ebeling P, John H (2006). Tip 1 diyabetik hastalarda, çözünür vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve çözünür E-selektin, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir. J. of Diabetes and its Compl. 2, 160-169

SPSS (2004). Spss Inc, 13.0 for Windows, USA.

Stokes ME, Davis CS, Koch GG (2000). Categorical data analysis using the SAS System. John, Wiley and Sons, Inc., 626.

Şahin M (1999). Logistik regresyon ve biyolojik alanda kullanımı Zootekni Anabilim Dalı yüksek lisans tezi. KSÜ, K.Maraş.

Unvan YA, Özel G, (2009). SDU Journal of Science (E-journal). 4(2), 199-212

Ürük E (2007). İstatistiksel uyg. logistik regresyon analizi. Mat. A. D. yüksek lisans tezi. Marmara Üniv, İstanbul, 16-24.

Wang P, Putterman ML (1998). Mixed logistic regression models. J. of Agriculture, Biological and Environmental Stat., 3(2), 175-200.

Weisberg S (1985). Applied Linear Regression. 2nd Ed., J. Wiley and Sons, Inc., New York.

Hemşirelik Eğitiminde Yeterliğe Dayalı Eğitimin Uygulanmasına İlişkin Güçlükler ve Öneriler

Cemre PAYLAN AKKOÇ¹

Fatma ORGUN²

Nilay ÖZKÜTÜK³

Giriş

Hemşirelik, toplumun değişen sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için çalışan, dinamik bir yapıya sahip, bilgi temelli ve yetkinlik odaklı bir meslektir. Gelişen ve değişen sağlık hizmeti sunumunda, mesleki yetkinliğe sahip hemşirelik üyelerine ihtiyaç duyulmaktadır (Johnston & ark., 2003). Bu niteliklere sahip hemşire yetiştirmeyi amaçlayan hemşirelik eğitiminde ortaya çıkan eğilim yeterliğe dayalı eğitimidir. Bu eğitim yaklaşımı, öğrencilerin kendi hızlarında ilerlemelerine izin verildiği ve hemşirelik öğrencileri tarafından iyi karşılandığı için hemşirelik lisans programlarında kullanımı önerilmektedir (Gravina, 2017). Sağlık profesyonellerinin öğrendikleri, bildikleri ve yaptıkları ile hastaların ve kurumların beklentileri arasındaki artan boşluklar göz önüne alındığında, yeterliğe dayalı eğitim programı önerileri yaygındır (Barton & ark., 2018; Ten Cate & ark., 2007). Ancak, hemşirelere bu yeterliğin öğretilmesi konusunda çok az yönlendirme sağlanmaktadır, bu ise eğitim literatüründe bulunan çeşitli ve sıklıkla tartışmalı yeterlik tanımlarından kaynaklanmaktadır (Barton & ark., 2018).

İngilizce karşılığı “Competency” olan yetkinlik terimi, bir kalite veya varlık durumunu ifade eder, bir kişinin genel kapasitesini veya yapma yeteneğini ifade eden bütünsel bir terimdir (Ten Cate & ark., 2007). Yeterlik (competence) ise yetkinliğe ulaşmada sahip olunması gereken bilgi, tutum ve davranışlardır (Westerhuis, 2011). Yeterlik terimi becerinin kendisi için kullanılmalıdır, yetkinlik ise bu beceriyi gerçekleştirme becerisi ve uygulayıcının niteliğidir (Pijl-Zieber & ark., 2014; Zieber & Sedgewick, 2018). Yetkin bir hemşire yetiştirebilmek için açıkça tanımlanmış yetkinlik ve yeterliklerin bulunması gerekmektedir. Yetkinliklerin kazanımı için yetkinlik, yeterlik ve alt yeterlikler arasında hiyerarşik bir ilişki bulunmaktadır. Bu amaçla, eğitim programları alt yeterlikler yoluyla yeterliklere, yeterlikler yoluyla mezuniyet yetkinliklerine ulaşıldığını garanti altına almalı, öğretimin tasarımı, uygulanması ve değerlendirilmesi faaliyetleri buna uygun olarak planlanmalıdır (*Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı*, 2020). Ülkemiz Hemşirelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (HUÇEP)’nda da “Hemşirelik lisans eğitiminin, yeterliklere dayalı bir yaklaşım çerçevesinde geliştirilmesi ve uygulanması; bu çerçevede, hemşirelik lisans programından mezunun yeterliklerinin belirlenerek tüm eğitim sürecinin belirlenen bu yeterlikler çerçevesi doğrultusunda yürütülmesi” ilkesi benimsenmiştir (HUÇEP, 2014). Bu nedenle, bu eğitim yaklaşımını anlamak ulusal yeterliklere sahip hemşire yetiştirmek açısından önemlidir. Bu çalışmada, hemşirelikte yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımının üzerinde durulmuş, bu yaklaşımın uygulanmasında sıkça karşılaşılan güçlüklerle yönelik literatür doğrultusunda öneriler sunulmuştur. Ülkemizde, bu konuyu bu bağlamda kapsamlı ele alan başka bir çalışma olmaması bakımından literatürdeki eksikliği dolduracağı düşünülmektedir.

Yeterliğe dayalı hemşirelik eğitimi

Yeterliğe dayalı eğitim, tüm öğrencilerin eğitim sürecinin belirli noktalarında ve eğitimin tamamlanmasında uygun bir yeterlik düzeyine sahip olmasını garantilemek için standartlaştırılmış beklenen yeterlik düzeylerini hedeflemektedir (Carraccio & ark., 2016). Bir programda ölçme değerlendirmelerin, mezunların işgücüne girmek için gerekli bilgi, beceri ve tutumlara sahip olmasını sağladığı bir eğitim olarak tanımlanmaktadır (Pijl-Zieber & ark., 2014). Hemşirelik eğitiminde, 1970'lerde Amerika Birleşik Devletleri'nde Carrie E. Lenburg öncülüğünde başlatılmış ve 1990'lardan beri de uygulanmaktadır (Anema & McCoy, 2010). Eğitim programına neyin girdiğinden eğitime neyin çıktığına (mezunların bildiklerine ve yapabileceklerine) vurgu yapan, sonuç temelli bir eğitim yaklaşımıdır. Program yeterlikleri belirlenerek başlanır ve ardından öğrencilerin bu yeterliklere erişmesini desteklemek için içerik ve değerlendirme durumları seçilir (Soares, 2012). Yeterlikler, öğrenme hedefleri ve değerlendirmeler fakülte tarafından yönlendirilmeli, aynı zamanda alan uzmanları, öğretim tasarımcıları ve diğer paydaşlarla uygun şekilde bir işbirliğini de temsil etmelidir (Ross-Fisher, 2017). Yeterliğe dayalı eğitimin özü, belirli hedeflere ve müfredat hedeflerine ulaşmada öğrenci performansına ve öğrenme sonuçlarına odaklanmasıdır (Pijl-Zieber & ark., 2014). Program; sonuçlara odaklanma, yeteneklere vurgu, zamana dayalı eğitime verilen önemin azaltılması (esnek bir zaman çerçevesi) ve öğrenen merkezliliğin teşvik edilmesi olarak dört önemli özelliği yansıtmalıdır (Gruppen & ark., 2016).

Yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımının benimsenmesi, küresel olarak tüm sağlık meslekleri eğitimini etkilemiştir. Yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımıyla ilgili çalışmalarda bu yaklaşımı benimsemiş eğitim programlarında; öğrencilerin klinik, hasta bakım ve eleştirel düşünme becerilerinin geliştiği, öz güvenlerinin ve akademik performanslarının daha yüksek olduğu gibi olumlu sonuçlar bildirilmiştir, ayrıca teori ile uygulama arasındaki boşluğu kapatabileceğinden uygulanması önerilmiştir (Fan & ark., 2015; Nyoni & Botma, 2019; Ten Cate & ark., 2007). Ancak Hawkins ve ark. (2015), Yeterliğe dayalı eğitimin her soruna çözüm olmadığını, ancak sağlık mesleklerindeki birçok geleneksel eğitim programını karakterize eden davranışçı modellerle karşılaştırıldığında eğitimde makul bir alternatif ve gelişme sunduğunu belirtmiştir (Hawkins & ark., 2015).

Güçlükler ve çözüm önerileri

Öğrenci merkezli öğrenme yaklaşımını benimseyen eğitim programının uygulanabilmesi için yeterliklerin belirlenmesi ve yeterliklere ulaşmayı sağlayacak şekilde öğrenim durumlarının belirlenmesi ve uygulanması, belirlenmiş olan yeterliklere ne kadar ulaşıldığının değerlendirilmesi kolay değildir, bir takım güçlük ve sorunları da içerisinde barındırmaktadır. Hemşirelik eğitimi için en önemli sorunları ortaya çıkaran alanlar; klinik yeterliğin değerlendirilmesi ve ölçülmesi, genel ve özel yeterliklerin belirlenmesi ve bu yeterliklerin belirlenmesinde paydaşlar arasında farklı değerlerdir (Pijl-Zieber & ark., 2014). Yine önündeki en büyük zorluğun yetkinliğin nasıl tanımlanacağı ve bunun nasıl gözlemlenip ölçülebileceği olduğu belirtilmiştir (Hodges & ark., 2019). Ayrıca birden fazla ortamda birden fazla değerlendirici tarafından doğrudan gözlem gerektiren yeterlik değerlendirmesinin zaman ve kaynak ihtiyacı; programın sürdürülmesinde ve yeterliklerin değerlendirilmesinde fakülte öğretim üye ve elemanlarının gelişim ihtiyacı; öğrenme ortamları ile öğrencilerin seçtikleri uygulama ortamları arasında bir uyumsuzluk zorluğu olduğu belirtilmektedir (Carraccio & ark., 2016; Hawkins & ark., 2015). Böyle bir programın benimsenmesinde yeni eğitim teknolojilerine duyulan ihtiyaç, pratik ve etkili olması için yeni öğretim teknikleri, yeni modüller ve yeni değerlendirme araçları, öğretim, altyapı ve değerlendirmeye önemli yatırımlar ve hatta belki de artırılmış bir işgücü gerektirecektir (Carraccio & ark., 2016).

Literatürde bahsedilen yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımının uygulanmasındaki bu güçlüklerle yönelik çözüm önerileri yeterliklerin belirlenmesi, öğretim üye ve elemanlarının gelişiminin sağlanması ve yeterliklerin değerlendirilmesi başlıkları altında sınıflandırılabilir.

Yeterliklerin belirlenmesi

Birey ve toplumun sağlığını geliştirmenin bir yolu olarak tüm sağlık meslekleri için belli düzeyde yeterliğin gösterilmesi önerilir (Hodges & ark., 2019). Bu nedenle yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımını benimsemek önemlidir. Yeterliğe dayalı eğitim teorik olarak hem kaliteyi hem de güvenli bir şekilde sağlanan sağlık bakımını desteklemeli ve böylece olumsuz sonuçlardan kaçınılmalıdır. Eğitim ve öğretimin birincil odak noktası, eğitim sisteminin yapısı ve sürecinden ziyade öğrenenler için istenen sonuçlar olmalıdır (Carraccio & ark., 2016; Hodges & ark., 2019). Hemşirelik programının kazandırması istenen genel ve özel yeterliklerin belirlenmesi önemli bir noktadır, çünkü hemşirelikte bir dizi genel yeterlik o kadar belirsizdir ki, hem hemşireliği diğer mesleklerden ayırmada, hem de hemşirelik uygulamalarını tanımlamada başarısız olabilir. Genel yeterlikler genellikle öğrencileri değerlendirmek için kullanılsa da, öğrencilerin belirli hemşirelik yeterliklerine ulaşması daha yararlı olabilir. Hemşirelik eğitiminde belirli genel niteliklere sahip olma ile belirli hemşirelik davranışlarına hakim olma arasında önemli bir ayrım yapılmalıdır; bu tür ayrımların tanımları, paydaşlar arasında tartışıldıktan sonra program yeterliklerine karar verilmelidir (Bradshaw & Merriman, 2008; Cowan & ark., 2005; Pijl-Zieber & ark., 2014).

Ancak hemşirelik mezunlarından ne bekleneceği konusunda eğitim ve sağlık kurumları, hastalar arasında gibi paydaşlar arasında görüş ve fikir birliğinde eksiklikler vardır. Örneğin hastalar, yetkin hemşirelik uygulamasının temelini teknik yeterlik olarak algırlar. Paydaşlarla iş birliği yapılarak hem eleştirel hemşirelik faaliyetlerini hem de genel yeterlikleri tanımlanmalıdır. Böylece değerlendirmesinde de tutarlı bir yaklaşım olacaktır (Pijl-Zieber & ark., 2014; Ten Cate & ark., 2007).

Yeterlik ifadelerinin açık ve net bir şekilde tanımlanması programın bu doğrultuda uygulanma ve yeterliklerin değerlendirme sürecinde kolaylık sağlayacaktır. Karışıklık ve belirsizliği önlemek için performansı tanımlayan yeterlik ifadeleri daha somut terimlerle tanımlanmalıdır. Ölçülebilir ve gözlemlenebilir olmalıdır (Nyoni & Botma, 2019; Pijl-Zieber & ark., 2014). Ayrıca bu yeterliklere ulaşmayı sağlayacak alt yeterlikler (ders, blok, modül, staja vb. ilişkin yeterlikler) belirlenmelidir, böylece yeterliklere ulaşmak kolaylaşacak ve daha somut hale getirilmiş olacaktır (Frank & ark., 2010; *Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı*, 2020).

Öğretim üye ve elemanlarının gelişimi

Böyle bir programda öğrencilere gerekli olan tüm yeterliklerin kazandırılması ve değerlendirilmesi beklenmektedir. Bu amaçla, sağlık bakım sistemlerinin öğretim programlarıyla uyumlu şekilde ve en iyi uygulamaların sağlanması amacıyla sorumlu kişilerle çalışmak ve fakülte öğretim üye ve elemanlarının gelişiminin sağlanması gerekmektedir (Carraccio & ark., 2016).

Öğretim üye ve elemanları tanımlanmış yeterlikleri öğrencilere kazandırabilmek için öğretme ve değerlendirme yapabilmeli, bireyselleştirilmiş öğrenme deneyimlerini gerçekleştirebilmeli, düzenli geri bildirim ve rehberlik içeren öğrenci merkezli bir yaklaşımı teşvik edebilmelidir (Carraccio & ark., 2016; Lenburg & ark., 2011; Walsh & ark., 2018). Bu amaçla hemşirelik fakültelerinde oryantasyon programları, gereksinim görülen konularda düzenli hizmet içi eğitimler sağlanmalıdır. Yeterliğe dayalı hemşirelik programıyla ilgili ve yeterliklerin kazandırılması sürecinde gerekli tüm konularda sürekli bir gelişim ve değişim

sağlanmalıdır, öğretim üye ve elemanlarının ihtiyaçları olan kaynaklar temin edilmeli, sorumluluklar ve beklentiler açıklanmalı ve gerekirse bireysel görüşmeler yapılmalıdır. Fakülte öğretim üye ve elemanlarının gelişim süreci bir program dahilinde ve sistemli bir şekilde yapılmalı, gelişim planları hazırlanmalı ve uygulanmalıdır, böylece programın başarısı desteklenmiş olacaktır (Anema, 2018; Iwasiw & ark., 2020).

Yeterliklerin değerlendirilmesi

Yeterliklerin nasıl işlerlik kazandığı, yeterliğe dayalı hemşirelik eğitimi yaklaşımında en zorlanılan noktalardandır ve değerlendirme süreci ile belirlenir. Programın etkili olması, öğrencinin aktif olarak dahil olduğu ve yetkinlik oluşturma ve kazanım süreci boyunca birden çok kez hem biçimlendirici hem de özetleyici değerlendirmeler ve geribildirimler ile birlikte açıkça tanımlanmış sonuçlara ihtiyaç duyar (Carraccio & ark.,2016). Standartlaştırılmış ve disiplinler arası uygulanan yeterlik sonuç ölçütlerine gereksinim vardır (Hodges & ark., 2019). Teori ve uygulama arasındaki boşluğu kapatmak için; klinik beceri yeterliklerinin değerlendirmesinin yanı sıra eleştirel düşünme, problem çözme ve klinik karar verme gibi üst bilişsel becerilerin göz ardı edilmemesi ve bu becerilerin de değerlendirilmesi gerekmektedir (Fan & ark., 2015; Gravina, 2017). Böyle bir programda değerlendirmeye klinik eğitmen geribildirimleri, 360° değerlendirme, öz değerlendirme, akran geribildirimi, sınavlar, doğrudan gözlem gibi birden çok yeterlik değerlendirme yöntemleri dahil edilmesi gerektiği önerilmektedir (Pijl-Zieber & ark., 2014). Bu amaçla kullanılan bazı değerlendirme yöntemleri aşağıda açıklanmıştır.

Klinik eğitmen geribildirimleri; klinik yetkinliği ve uygulamaya hazır olmayı geliştirmek için önemlidir. Eğitmenler, öğrenci yeterliklerini değerlendirmek ve belgelemek için çeşitli araçlar veya yöntemler kullanır. Sık geri bildirim kültürünü benimsemenin, öğrencilerin öğrenme deneyimleri üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir (Allen & Molloy, 2017). Bu sayede, yapılan biçimlendirici değerlendirmelerle yeterlik kazanma süreci desteklenmiş olacaktır. Bu amaçla, öğretim üye ve elemanlarının oryantasyon ve eğitim süreci sırasında, öğrenciden beklenen yeterlikler, klinik öğretim ve klinik öğretimde öğrencilere verilecek geribildirimlerde kullanılacak iletişim ile ilgili bilgiler sağlanmalı ve eğiticiler öğrencinin ders yeterliklerini kazanmasını teşvik etmelidir (Fan & ark., 2015; Tekian & ark.,2017).

Objektif Yapılandırılmış Klinik Sınav (OYKS); sağlık bilimlerinde klinik beceri performansını ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme yöntemi olup, geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (Goh & ark., 2019). OYKS'de öğrenciler, standartlaştırılmış bir hasta ile çalışırken, klinik beceri yeterliğini ve klinik akıl yürütme yeteneklerini gösterebilirler. Biçimlendirici ve özetleyici değerlendirmelerde standart hasta ve OYKS metodolojisinin kullanımı, klinik bilgi ve iletişim becerilerini aşılama ve bütünleştirme imkanı sunar (Bani-issa & ark., 2019; Hodges & ark., 2019; Sheikhaboumasoudi & ark., 2018). OYKS'nin alanı sağlığın sosyal belirleyicileri, hasta merkezli bakım ve karmaşık iletişim becerileri gibi diğer birçok yetkinlik alanını kapsayacak şekilde geliştirilebilir (Luimes & Labrecque, 2018). OYKS'ler çok çeşitli klinik beceri kazanımları ve değerlendirmeleri için eğitim ortamı sağlayarak hem öğrenci hem de öğretim üyeleri için faydalıdır (Hodges & ark., 2019). Yapılan çalışmalarda, geleneksel değerlendirme yöntemlerine göre birçok avantajı olduğu ve psikiyatri hemşireliği klinik yeterliklerini objektif olarak değerlendirme yeteneğine sahip olduğu (Selim & ark., 2012), ayrıca iletişim yeterliklerinin değerlendirilmesinde kabul edilebilir ve güvenilir bir yöntem olduğu bulunmuştur (Bagnasco & ark., 2016). OYKS'de akran değerlendirmesi, 360° değerlendirme ve sanal veya elektronik OYKS platformları da kullanılmaya başlanmıştır (Luimes & Labrecque, 2018).

360 derece değerlendirme: öğrencileri öğretim elemanına ek olarak öğrencinin kendisi, sağlık profesyonelleri, akranları, hasta ve hasta yakınları gibi klinik öğretim sürecinde öğrenciyi gözlemleyen diğer kişilerin de değerlendirme sürecine katılmasıyla yapılan değerlendirme türüdür (Bayzat & Sarmasoğlu Kilikçier, 2021). Öğrencilerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine izin verecek, bu nedenle öğrencilerin bilgi, beceri, davranış ve tutumlarındaki ilerlemelerine bütüncül bir bakış açısı sağlayacak bir model olup, klinik yeterliklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Öğrencinin bilgi, beceri, davranış ve tutumlarını inceler; ve öğrencilerin acemilikten yetkinliğe beklenen ilerlemesini desteklediğinden hemşirelik eğitiminde kullanımı önerilmektedir (Cormack & ark., 2018).

Simülasyon: öğrencinin tekrarlı alıştırma yapmasına izin vererek yeterliklerin gelişimini artırmak için bir kullanılabilecek bir yöntem olup, iyi tasarlanmış simülasyon deneyimleri, klinik beceri yeterliklerinin ölçüldüğü güvenli, gerçekçi bir öğrenme ortamıdır (Knopp & ark., 2021; Sezer & Orgun, 2017).

Simülasyon yöntemi ile ilgili yapılmış çalışmalarda; yüksek riskli, sık kullanılmayan becerilerin değerlendirilmesinde, hasta güvenliğini desteklediği ve sağlık profesyonellerinde yeterlik değerlendirmesi için güvenli ve etkili bir yöntem olabileceği (Keddington & Moore, 2019), dikkatli bir şekilde geliştirildiğinde ve kullanıldığında hem biçimlendirici hem de özetleyici değerlendirme için güvenilir bir yol olduğu (Hagler & Wilson, 2013), multidisipliner bir ekip tarafından geliştirilen simülasyona dayalı senaryoları kullanarak yeterlikler değerlendirildiğinde ise bireyselleştirilmiş, verimli bir yaklaşım ve kaynakların bir araya getirilmesi nedeniyle yüksek memnuniyet puanları ve maliyet tasarrufu sağladığı bildirilmiştir (Waterval & ark., 2012).

Portfolyo: yeterliği belgelemek ve yansıtıcı uygulama becerilerini geliştirmek için program içindeki birden çok bağlam ve kaynaktan birden çok türde değerlendirme kanıtı toplamak ve yönetmek için bir araç olup, öğrenci gelişimini teşvik etmenin yanı sıra yeterlik başarısı hakkında karar vermeyi sağlamak için kullanılır (Dannefer & Henson, 2007; Pool & ark., 2020). Hemşirelik öğrencilerinin klinik yeterliklerini portfolyo yöntemini kullanarak geleneksel eğitim ve değerlendirme yöntemlerine kıyasla hemşirelik öğrencilerinin klinik yeterliğini artırmadaki daha etkili bulunduğundan kullanılması önerilmektedir (Hoveyzian & ark., 2021). Ancak portfolyo tabanlı değerlendirmelerin etkili olabilmesi için, öğrencinin yeterlik gelişiminin portfolyo içeriğine yeterince yansıtılmasını gerektirir. Öğrencilere, portfolyolarına gelişimlerini nasıl seçecekleri ve belgeleyecekleri konusunda rehberlik edilmeli ve değerlendirme standartları tanımlanmalıdır (Pool & ark., 2020).

Sonuç

Hemşirelikte yeterliğe dayalı eğitim sonuç temelli, öğrenci merkezli, esnek bir yaklaşımdır. Sağlık bakım sisteminde hasta güvenliğini arttırması, teori ve uygulama arasındaki boşluğu doldurması bakımından kullanımı önerilmektedir. Birçok yararının yanında uygulamasında birtakım güçlükler bulunmaktadır. Bu noktada sürdürebilir bir değişim ve gelişim için eğitimcilerin güçlükleri anlaması çözümler üretmesi, uygulaması beklenmektedir. Bu nedenle bu makalede hemşirelikte yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımının uygulanmasında sıkça karşılaşılan güçlüklerle yönelik literatür doğrultusunda öneriler sunulmuştur. Ülkemizde yapılmış çalışmaların azlığı dolayısıyla yeterliğe dayalı eğitim yaklaşımıyla ilgili çalışmaların arttırılması, yeterliklerin kazandırılması ve değerlendirmesinde farklı yöntemlere yönelik deneysel çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Allen, L., & Molloy, E. (2017). The influence of a preceptor-student 'Daily Feedback Tool' on clinical feedback practices in nursing education: A qualitative study. *Nurse Education Today*, 49, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2016.11.009>

Anema, M. G. (2018). Faculty Development for program change. In J. L. McCoy & M. G. Anema (Eds.), *Fast Facts for Curriculum Development in Nursing* (Second Edi, pp. 63–69). Springer Publishing Company, LLC.

Anema, M. G., & McCoy, J. (2010). *Competency based nursing education: guide to achieving outstanding learner*. Springer Publishing Company, LLC.

Bagnasco, A., Tolotti, A., Pagnucci, N., Torre, G., Timmins, F., Aleo, G., & Sasso, L. (2016). How to maintain equity and objectivity in assessing the communication skills in a large group of student nurses during a long examination session, using the Objective Structured Clinical Examination (OSCE). *Nurse Education Today*, 38, 54–60. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2015.11.034>

Bani-issa, W., Al Tamimi, M., Fakhry, R., & Tawil, H. Al. (2019). Experiences of nursing students and examiners with the Objective Structured Clinical Examination method in physical assessment education: A mixed methods study. *Nurse Education in Practice*, 35(December 2018), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.01.006>

Barton, G., Bruce, A., & Schreiber, R. (2018). Teaching nurses teamwork: Integrative review of competency-based team training in nursing education. *Nurse Education in Practice*, 32, 129–137. <https://doi.org/10.1016/J.NEPR.2017.11.019>

Bayzat, Ç., & Sarmasoğlu Kilikçier, Ş. (2021). Hemşirelik ve tıp öğrencilerinin klinik öğretiminde 360° değerlendirme: Kapsam odaklı inceleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 8(2), 134–143. <https://doi.org/10.31125/HUNHEMSIRE.966317>

Bradshaw, A., & Merriman, C. (2008). Nursing competence 10 years on: fit for practice and purpose yet? *Journal of Clinical Nursing*, 17(10), 1263–1269. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2702.2007.02243.X>

Carraccio, C., Englander, R., Van Melle, E., Ten Cate, O., Lockyer, J., Chan, M. K., Frank, J. R., & Snell, L. S. (2016). Advancing competency-based medical education: A charter for clinician-educators. *Academic Medicine*, 91(5), 645–649. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001048>

Cormack, C., Jensen, E., Durham, C., Smith, G., & Dumas, B. (2018). The 360-degree evaluation model: A method for assessing competency in graduate nursing students. A pilot research study. *Nurse Education Today*, 64, 132–137. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2018.01.027>

Cowan, D. T., Norman, I., & Coopamah, V. P. (2005). Competence in nursing practice: A controversial concept – A focused review of literature. *Nurse Education Today*, 25(5), 355–362. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2005.03.002>

Dannefer, E. F., & Henson, L. C. (2007). The portfolio approach to competency-based assessment at the Cleveland clinic lerner college of medicine. *Academic Medicine*, 82(5), 493–502. <https://doi.org/10.1097/ACM.0B013E31803EAD30>

Fan, J.-Y., Wang, Y. H., Chao, L. F., Jane, S.-W., & Hsu, L.-L. (2015). Performance evaluation of nursing students following competency-based education. *Nurse Education Today*, 35(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2014.07.002>

Frank, J. R., Snell, L. S., Cate, O. Ten, Holmboe, E. S., Carraccio, C., Swing, S. R., Harris, P., Glasgow, N. J., Campbell, C., Dath, D., Harden, R. M., Iobst, W., Long, D. M., Mungroo, R., Richardson, D. L., Sherbino, J., Silver, I., Taber, S., Talbot, M., & Harris, K. A. (2010). Competency-based medical education: theory to practice. *32*(8), 638–645. <https://doi.org/10.3109/0142159X.2010.501190>

Goh, H. S., Zhang, H., Lee, C. N., Wu, X. V., & Wang, W. (2019). Value of Nursing Objective Structured Clinical Examinations: A Scoping Review. *Nurse Educator*, *44*(5), E1–E6. <https://doi.org/10.1097/NNE.0000000000000620>

Gravina, E. W. (2017). Competency-based education and its effect on nursing education: A literature review. *Teaching and Learning in Nursing*, *12*(2), 117–121. <https://doi.org/10.1016/J.TELN.2016.11.004>

Gruppen, L. D., Burkhardt, J. C., Fitzgerald, J. T., Funnell, M., Haftel, H. M., Lypson, M. L., Mullan, P. B., Santen, S. A., Sheets, K. J., Stalburg, C. M., & Vasquez, J. A. (2016). Competency-based education: Programme design and challenges to implementation. *Medical Education*, *50*(5), 532–539. <https://doi.org/10.1111/MEDU.12977>

Hagler, D., & Wilson, R. (2013). Designing nursing staff competency assessment using simulation. *Journal of Radiology Nursing*, *32*(4), 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2013.10.001>

Hawkins, R. E., Welcher, C. M., Holmboe, E. S., Kirk, L. M., Norcini, J. J., Simons, K. B., & Skochelak, S. E. (2015). Implementation of competency-based medical education: are we addressing the concerns and challenges? *Medical Education*, *49*(11), 1086–1102. <https://doi.org/10.1111/MEDU.12831>

Hodges, A. L., Konicki, A. J., Talley, M. H., Bordelon, C. J., Holland, A. C., & Galin, F. S. (2019). Competency-based education in transitioning nurse practitioner students from education into practice. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, *31*(11), 675–682. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000327>

Hoveyzian, S. A., Shariati, A., Haghighi, S., Latifi, S. M., & Ayoubi, M. (2021). The effect of portfolio-based education and evaluation on clinical competence of nursing students: A pretest–posttest quasiexperimental crossover study. *Advances in Medical Education and Practice*, *12*, 175–182. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S231760>

HUÇEP. (2014). *Hemşirelik Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (HUÇEP)*. https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/hemsirelik_cekirdek_egitim_programi.pdf

Iwasiw, C. L., Andrusyszyn, M.-A., & Goldenberg, D. (2020). *Curriculum in Nursing Education*. Jones & Barlett Learning.

Johnston, J. M., Leung, G. M., Fielding, R., Tin, K. Y. K., & Ho, L.-M. (2003). The development and validation of a knowledge, attitude and behaviour questionnaire to assess undergraduate evidence-based practice teaching and learning. *Medical Education*, *37*(11), 992–1000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2923.2003.01678.x>

Keddington, A. S., & Moore, J. (2019). Simulation as a method of competency assessment among health care providers: A systematic review. *Nursing Education Perspectives*, *40*(2), 91–94. <https://doi.org/10.1097/01.NEP.0000000000000433>

Knopp, A., Graham, A., Stowell, S., & Schubert, C. (2021). Using Simulation to Assess Nurse Practitioner Education. *Nursing Education Perspectives*, Publish Ah(0), 1–2. <https://doi.org/10.1097/01.nep.0000000000000824>

Lenburg, C. B., Abdur-Rahman, V. Z., Spencer, T. S., Boyer, S. A., & Klein, C. J. (2011). Implementing the COPA model in nursing education and practice settings: Promoting competence, quality care, and patient safety. *Nursing Education Perspectives*, 32(5), 290–296. <https://doi.org/10.5480/1536-5026-32.5.290>

Luimes, J. D., & Labrecque, M. E. (2018). Implementation of electronic objective structured clinical examination evaluation in a nurse practitioner program. *Journal of Nursing Education*, 57(8), 502–505. <https://doi.org/10.3928/01484834-20180720-10>

Mezuniyet öncesi tıp eğitimi ulusal çekirdek eğitim programı. (2020). https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf

Nyoni, C. N., & Botma, Y. (2019). Implementing a competency-based midwifery programme in Lesotho: A gap analysis. *Nurse Education in Practice*, 34, 72–78. <https://doi.org/10.1016/J.NEPR.2018.11.005>

Pijl-Zieber, E. M., Barton, S., Konkin, J., Awosoga, O., & Caine, V. (2014). Competence and competency-based nursing education: Finding our way through the issues. In *Nurse Education Today* (Vol. 34, Issue 5, pp. 676–678). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.09.007>

Pool, A. O., Jaarsma, A. D. C., Driessen, E. W., & Govaerts, M. J. B. (2020). Student perspectives on competency-based portfolios: Does a portfolio reflect their competence development? *Perspectives on Medical Education* 2020 9:3, 9(3), 166–172. <https://doi.org/10.1007/S40037-020-00571-7>

Ross-Fisher, R. L. (2017). Implications for educator preparation programs considering competency-based education. *The Journal of Competency-Based Education*, 2(2), e01044. <https://doi.org/10.1002/cbe2.1044>

Selim, A. A., Ramadan, F. H., El-Gueneidy, M. M., & Gaafer, M. M. (2012). Using Objective Structured Clinical Examination (OSCE) in undergraduate psychiatric nursing education: Is it reliable and valid? *Nurse Education Today*, 32(3), 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2011.04.006>

Sezer, H., & Orgun, F. (2017). Using simulation in nursing education and simulation model. In *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* (Vol. 33, Issue 2, pp. 140–152).

Sheikhaboumasoudi, R., Bagheri, M., Hosseini, S., Ashouri, E., & Elahi, N. (2018). Improving nursing students' learning outcomes in fundamentals of nursing course through combination of traditional and e-learning methods. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 23(3), 217–221. https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_79_17

Soares, L. (2012). A 'disruptive' look at competency-based education | Center for American Progress. *Center for American Progress*, 1–12.

Tekian, A., Watling, C. J., Roberts, T. E., Steinert, Y., & Norcini, J. (2017). Qualitative and quantitative feedback in the context of competency-based education. *Medical Teacher*, 39(12), 1245–1249. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2017.1372564>

Ten Cate, O., Scheele, F., & Ten Cate, T. J. (2007). Viewpoint: Competency-based postgraduate training: Can we bridge the gap between theory and clinical practice? *Academic Medicine*, 82(6), 542–547. <https://doi.org/10.1097/ACM.0B013E31805559C7>

Walsh, A., Koppula, S., Antao, V., Bethune, C., Cameron, S., Cavett, T., Clavet, D., & Dove, M. (2018). Preparing teachers for competency-based medical education: Fundamental

teaching activities. *Medical Teacher*, 40(1), 80–85.
<https://doi.org/10.1080/0142159X.2017.1394998>

Waterval, E. M. E., Stephan, K., Peczinka, D., & Shaw, A. (2012). Designing a process for simulation-based annual nurse competency assessment. *Journal for Nurses in Staff Development*, 28(6), 274–278. <https://doi.org/10.1097/NND.0b013e31827258f8>

Westerhuis, A. (2011). The Meaning of Competence. In M. Brockmann, L. Clarke, & C. Winch (Eds.), *Knowledge, skills and competence in the european labour market*. Routledge.

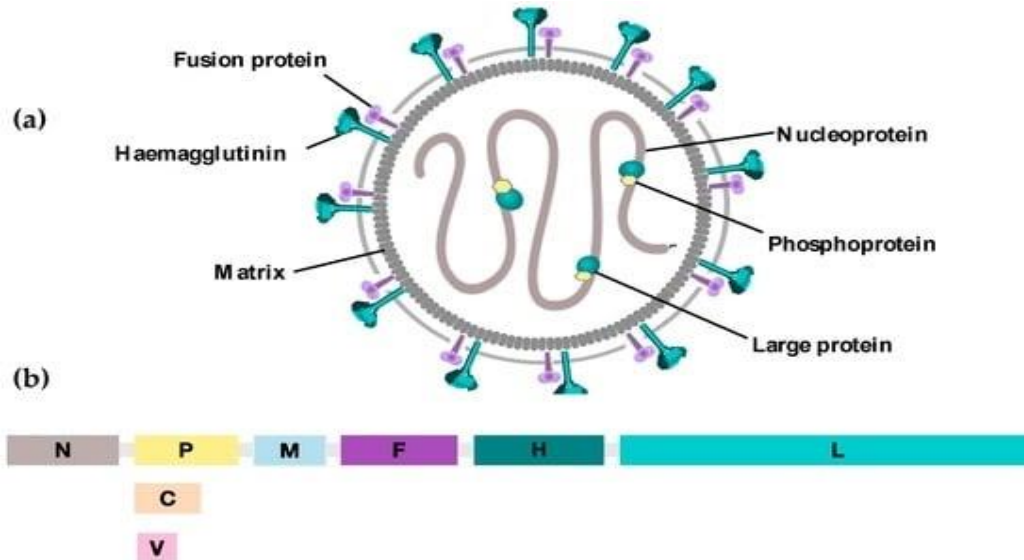
Zieber, M., & Sedgewick, M. (2018). Competence, confidence and knowledge retention in undergraduate nursing students — A mixed method study. *Nurse Education Today*, 62, 16–21. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2017.12.008>

Kızamık Virusu

Mehmet KARABEY¹

1.Genel Bilgiler

Kızamık (rubeola) virusu, Paramyxoviridae ailesi ve Orthoparamyxovirinae alt ailesindeki Morbillivirus cinsinin bir üyesidir [1]. Virion, 100 ila 250 nm arasında değişen boyutlarda, zarflı ve pleomorfiktir. Altı yapısal protein (N, P, M, F, H ve L) ve iki yapısal olmayan protein (V ve C) olmak üzere sekiz adet proteini kodlayan altı geni içeren yaklaşık 15.900 nükleotitlik bir genoma sahip, tek sarmallı, segmentlere ayrılmamış, negatif polariteli bir RNA virüsüdür(Şekil 1) [2]. Hemagglutinin (H), bağlanma için duyarlı hücrelerde virüs reseptörü ile etkileşir ve fusion (F), bağlanma ve giriş için H ve hücre zarı ile etkileşir. F, enfeksiyöz virüsler için disülfid bağlı F1-F2 fusion-aktif formuna hücresel proteazlar tarafından işlenmesi gereken bir öncü olarak üretilir. Helisel ribonükleokapsid, nükleokapsid (N) proteininin genetik RNA ile sarılmış hali ile fosfoprotein (P) ve büyük polimeraz (L) proteinleri tarafından takip edilerek oluşur. Matris (M) proteini, ribonükleokapsit ve glikoprotein kuyrukları ile virüsün birleşmesi için etkileşir. C ve V, enfeksiyona karşı hücre yanıtını düzenleyen ve IFN sinyallemesini modüle eden P geninde kodlanan yapısal olmayan proteinlerdir. V proteini, RNA helikaz MDA5'in aktivasyonunu PP1 aracılığıyla CARD etki alanının defosforilasyonunu engelleyerek ve IFN indüksiyonunu engellemek için I κ B kinaz α ile engelleyerek ve Stat1/2 ile etkileşime girerek engeller. C proteini, viral RNA sentezini ve hücre içinde virüs tespitini azaltmak için defektif interferans (DI) RNA üretimini düzenleyerek, viral RNA sentezini düşürür [3].



Şekil 1. (a) kızamık virüsünün şematik gösterimi. (b) Kızamık virüsü genomu.

Kızamık virusu, B ve T lenfositleri, monositler, endotel ve epitel hücrelerini hedefler ve bir virüs suşunda ve H proteini tarafından belirlenen hücre tipine özgü bir şekilde çoklu reseptörler kullanır. Üç reseptör tanımlanmıştır: membran kofaktör proteini veya tüm çekirdekli hücrelerde bulunan bir tamamlayıcı düzenleyici protein olan CD46 [4, 5]; aktive edilmiş

¹ Uzman Doktor, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Viroloji

bağışıklık hücreleri üzerinde bulunan sinyal lenfositik aktivasyon molekülü (SLAM) veya CD150 [6]; ve epitelyal hücrelerde bulunan çocuk felci virüsü reseptörü 4 veya nektin 4 ile ilgilidir [7].

Kızamık virusunun moleküler epidemiyolojisi, salgın araştırmalarının önemli bir bileşenidir ve dolaşımdaki vahşi tip kızamık suşlarının sürveyansı için kullanılır. Vahşi tip kızamık virüsleri, viral genomdaki en değişken genler olan hemagglutinin (H) ve nükleoprotein (N) genlerinin nükleotit dizilerine göre 24 genotip içeren sekiz sınıfa (A-H) ayrılmıştır. Her genotip için, genellikle o grubun bilinen en eski virüs izolatı olan genetik analizde (filogenetik analiz) kullanılmak üzere bir referans suş belirlenir. Bir genotip içinde birden fazla farklı genetik soy olabilir. Bu sınıflar içinde, A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, F, G1, G2, G3, H1 ve H2 ve 1 geçici genotip D11 olmak üzere 24 genotip tanımlanmıştır [8, 9].

2. Yaşam Döngüsü

2.1. Hücre Girişi

Kızamık virusunun hücre yüzeyine ilk bağlanmasına, trimerik F proteininin konformasyonel değişimini ve ardından zar füzyonunu ve viral RNP çekirdeğinin sitoplazmaya verilmesini tetikleyen hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşim yoluyla tetramerik H proteini aracılık eder. [10, 11]. Morbillivirusun H proteinlerine benzer şekilde, kızamık virusunun H proteini sialik asidi bağlayamaz ve nöraminidaz aktivitesinden yoksundur; bu nedenle HN değil H olarak adlandırılır [12]. Yabani tip kızamık virus suşları için birincil reseptörler CD150/SLAM ve nektin-4/PVRL4'tür ve bazı laboratuvara uyarlanmış ve aşı suşları da CD46'ya bağlanır. Ek olarak, F proteini, enfekte olmuş hücrelerin komşu hücrelerle füzyonu için kritiktir, bu da sonunda kızamık virus ve diğer birçok paramiksovirusun ayırt edici özelliği olan "sinsitya" olarak adlandırılan çok çekirdekli hücre oluşumuyla sonuçlanır [6, 13, 14].

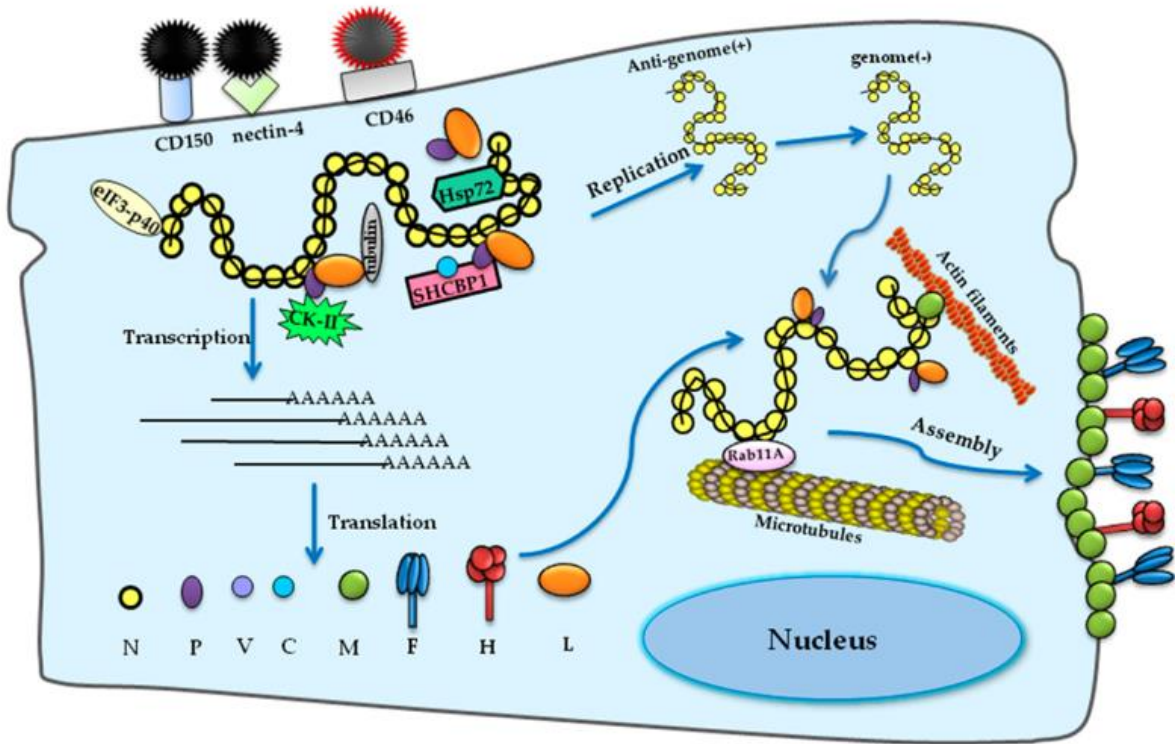
2.2. Transkripsiyon ve Çoğaltma

Kızamık virusu, diğer tüm paramiksovirüslerin temel özellikleri olan gen sırasını ve transkripsiyon stratejisini paylaşır [15, 16]. Hücre girişini takiben, genomik RNP' ler sitozole salınır ve kapsidasyona alınmış viral RNA, hem transkripsiyon hem de replikasyon için RdRP kompleksinin bir şablonu olarak hizmet eder [17]. Transkripsiyon, genomun 3' ucunda başlar ve viral genler, sıralı bir "durdur-başlat" mekanizmasıyla 3' ila 5' yönünde kopyalanır. Kızamık virusu, diğer tüm paramiksovirüslerin temel özellikleri olan gen sırasını ve transkripsiyon stratejisini paylaşır [15, 16]. Yeni sentezlenen viral mRNA'lar, konak çeviri makinesi kullanılarak viral proteinlere çevrilir. Negatif iplikli genom aynı zamanda, aynı viral RNA polimeraz yoluyla daha fazla genom üreten tüm genomun tamamlayıcı bir kopyası olan pozitif iplikli bir anti-genomun sentezlenmesi için de kullanılır. Replikasyon sırasında, yeni sentezlenen genomik RNA, viral transkripsiyon ve replikasyon için sarmal bir şablon sağlamak üzere N proteini ile sıkıca sarılır. Transkripsiyondan replikasyona geçişin mekanizması belirsiz kalsa da kanıtlar N proteinlerinin birikiminin bunun için kritik olduğunu göstermektedir (Şekil 2) [12].

2.3. Montaj ve Çıkış

Enfekte hücrelerin plazma zarlarında seçilmiş bölgelerde M proteini, RNP kompleksi ve glikoproteinlerin bir araya getirilmesi, tamamen enfeksiyon yapıcı kızamık virusu partiküllerinin oluşumuna neden olur. Bu, virüs bileşenleri arasındaki koordine etmiş etkileşimlerin yanı sıra, viral ve hücresel faktörler arasındaki etkileşimlerin sonucudur [11, 18].

N proteinin C-terminal alanının, maya iki-hibrit bağlanma deneyi ve memeli hücrelerde ko-immünopresipitasyon ile M proteini ile etkileşiminde temel olduğu kanıtlanmıştır [19], ve M genindeki mutasyonlar veya delesyonlar enfeksiyon sırasında RNP kompleksinin plazma zarına taşınmasını engeller, bu da M proteinin RNP kompleksini virionlara dahil etmedeki hayati rolünü daha da desteklemektedir [20, 21]. Ayrıca, M proteini daha yüksek yapıları oluşturmak için bir araya gelebilir ve hücresel membranlara ve hücresel faktörlere de bağlanabilir. Bu nedenle, genellikle paramiksovirus parçacık oluşumu ve tomurcuklanmasının ana sürücüsü olarak kabul edilir. Kızamık virus dahil birçok paramiksovirus için, diğer viral proteinlerin yokluğunda ifade edilen M proteini, virüs benzeri partiküller oluşturmak için yeterlidir. Birçok virüs çıkış sırasında hücresel endozomal sıralama kompleksleri gerektiren transport (ESCRT) mekanizmasından yararlanırken, kızamık virus partiküllerinin tomurcuklanması, çoğunlukla ESCRT bağımsız olduğu kanıtlanmış olan M proteini tarafından yönlendirilir [12].

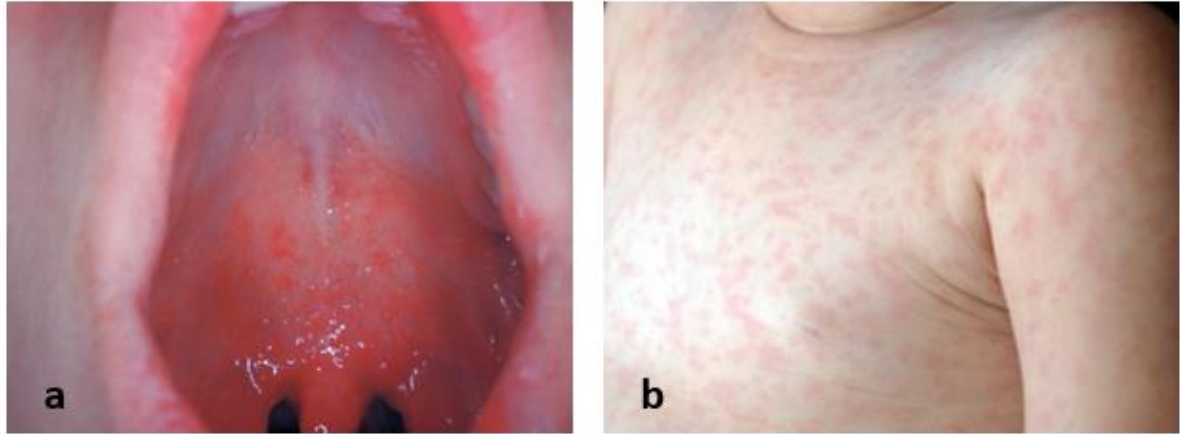


Şekil 2. Kızamık virüsü yaşam döngüsünde yer alan konak faktörlerinin şeması.

3. Patogenez

Kızamığın bilinen tek konakçısı insandır. Virüs, havada asılı kalan virüs yüklü damlacıkların veya küçük partikül aerosollerinin inhalasyonu, enfekte sekresyonlarla doğrudan temas ve daha az yaygın olarak kontamine yüzeyler ile temas ederek bulaşabilir [22]. Kızamık genellikle 14 günlük bir kuluçka döneminden sonra, hastalık 2-4 günlük bir istila fazı ile başlar, 40 °C'ye ulaşan ilerleyici ateş, genel halsizlik ve baş ağrıları ile birlikte. Hastalar sıklıkla burun akıntısı, öksürük ve sulu gözlerle neden olan konjonktivit ile rinitten muzdariptir. Koplik lekeleri vakaların %70'inde saptanabilir (Şekil.3). Hastalığa ishal, karın ağrısı ve kusma eşlik edebilir. Daha nadiren konvülsiyonlar veya meningeal sendrom görülebilir. Makülopapüler döküntü büyük düzensiz ve birleşen plaklardan oluşan hafif kaşıntı ile ortaya çıkar. Döküntü yüz ve boyunda başlar ve tek bir salgın halinde 3-4 günde avuç içleri ve ayak tabanları da dahil olmak üzere tüm vücuda yayılır. Ateş 3-4 gün içinde düşerken, döküntü kaybolmadan önce pul

pul dökülür. Hastalar invazyon fazından 2-3 gün önce bulaşıcıdır ve 10 gün boyunca bulaşıcı kalır [23].



Şekil 3. (a) Kopik lekeler. (b) Makülopapüler döküntü.

Kızamık komplikasyonları hastaların yaklaşık %10 ila %40'ında ortaya çıkar ve bebek, çok yaşlı, hamile, bağışıklığı zayıflamış ve kötü beslenmiş hastalarda daha yaygın ve ciddi olma eğilimindedir. Pnömoni, ölüme yol açan kızamıkla ilişkili vakaların %60'ını oluşturur. Pnömoni, kızamık virüsünün kendisi tarafından (Hecht dev hücreli pnömoni) veya ikincil bir viral (örneğin, adenovirüs, herpes simplex virüs) veya bakteriyel (örneğin, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus) patojen tarafından oluşturulabilir. Diğer solunum yolu komplikasyonları arasında otitis media, sensöryel işitme kaybı, otoskleroz, tonsillit, sinüzit, laringotraheobronşit ("kızamık astımı"), bronşit ve tüberkülozun alevlenmesi yer alır. Gastrointestinal komplikasyonlar arasında gastroenterit, gingivostomatit, perikoronit, mezenterik lenfadenit, hepatit, pankreatit ve apandisit yer alır. Göz hastalıkları komplikasyonları arasında keratokonjonktivit, korneal ülserasyon ve körlük bulunur. Hematolojik komplikasyonlar trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma hastalığıdır. Kardiyak komplikasyonlar arasında perikardit ve kardit yer alır. Böbrek komplikasyonları arasında glomerülonefrit ve akut böbrek yetmezliği bulunur. Nörolojik komplikasyonlar arasında ateşli nöbetler, primer kızamık ensefaliti, akut enfeksiyöz ensefalomyelit, kızamık dahil vücut ensefaliti ve subakut sklerozan panensefalit yer alır [22].

4.Epidemiyoloji

Kızamık aşısının kullanılmaya başlanmasından önce, çocukların %90'ından fazlası 15 yaşına kadar kızamığa yakalanıyordu. Aşının kullanılmaya başlanmasından bu yana, hastalık Kuzey Amerika'da ve birçok gelişmiş ülkede giderek daha nadir hale geldi. Küresel olarak, bildirilen kızamık vakalarının sayısı 2000'de milyonda 146 vakadan 2015'te milyonda 36 vakaya düştü. Kızamık her iki cinsiyeti de eşit derecede etkiler ve küçük çocuklar en hassas yaş grubudur. Aşı ile bağışıklığı olan annelerden doğan bebekler, doğal bağışıklığı olan annelerden doğan bebeklere göre daha erken yaşta kızamığa duyarlı hale gelir. Neredeyse tüm bebekler anne bağışıklığını 6 aylıkken kaybederler. Bununla birlikte, emzirmenin koruyucu bir etkisi vardır: anne sütü, bebeklerden alınan kan örneklerinden daha fazla kızamık hemagglütinasyon antikorları içerir [24].

Kızamık laboratuvar sürveyansının başladığı 2006 yılından 2010 yılı sonuna kadar yerli kızamık vakası saptanmamıştır. 2008 yılında Ankara'da bir Irak'lı öğrenci ve üç sağlık çalışanında kızamık vakası görülmüş ve genotip D4 olarak bulunmuştur. 2009 yılında İstanbul'da Afgan mülteciler arasında üç kızamık vakası olmuş ancak genotiplendirme yapılamamıştır. 2010'da yedi adet importe kızamık vakasının genotipleri D4 (beş adet), B3 ve

D9 olarak saptanmıştır. 2012 yılında Romanya’lı bir aile ile Suudi Arabistan ziyaretinden dönen Türk vatandaşlarında görülmeye başlayan kızamık vakaları 2013 yılında gözlenen salgını başlatmıştır. 2012-2013 yıllarında yaklaşık 8500 kızamık vakası laboratuvarca doğrulanmıştır. 2018 yılı Mart ayından itibaren değişik illerden yabancı ve Türk uyruklu kişiler arasında vaka sayısındaki artış dikkati çekmektedir. Kızamık genotiplerinin küresel dağılımının doğru şekilde tanımlanması için, 2008-2018 yılları arasında PCR pozitif bulunan 331 örnek genotiplendirilmiştir. Bu örneklerin %66,46’sı (220) D8; %17,52’si (58) B3, %6,34’ü (21) D9, %5,13’ü (17) Edmonston aşı suşu, %3,92’si (13) D4 ve %0,60’ı (2) H1 olarak tanımlanmıştır [25]. 2018’den bu yana, küresel sürveyans tarafından sadece B3, D4, D8, H1 genotipleri tanımlanmaktadır [8].

5. Kızamık Aşısı

Kızamık virusu ilk kez 1954 yılında Enders ve Peebles tarafından birincil insan böbrek hücreli doku kültürüne, kızamıklı bir çocuk olan David Edmonston’ın kanının inoküle edilmesi ile izole edilmiştir [3]. İzole edilen bu suştan ilk canlı atenüe kızamık aşısı; insan böbrek hücrelerinde, ardından insan amniyotik hücrelerinde ve son olarak embriyonlu tavukta düzinelerce pasajla zayıflatılarak 1958’de aşı suşu olan Edmonston-B suşundan geliştirildi [23]. İkinci aşı, daha zayıflatılmış nesil kızamık aşıları (Schwarz, Edmonston-Zagreb, AIK-C ve Moraten suşları), tümü Edmonston soyuna aittir ve şu anda kullanılmaktadır [26].

Kızamık aşısı dünyada 1963 yılından beri uygulanmaktadır. Kullanılan tipi ise Edmonston suşundan üretilen Schwartz aşısıdır. Türkiye’de kızamık aşısı 1970’li yıllardan bu yana uygulanmaktadır. Aşı 1987 yılına kadar sekizinci ve on beşinci aylarda, 1987-1998 yılları arasında dokuzuncu ayda tek doz, 1998-2006 yılları arasında dokuzuncu ay ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere iki doz uygulanmıştır. Türkiye’de 2003 yılından bu yana uygulanan eliminasyon stratejileri ile bildirilen kızamık vaka sayısı 30.000’den 34’e düşmüştür ve 2006 yılından itibaren ulusal aşı programında iki doz kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) üçlü aşı olarak, 12 ve 48. ay olarak programda yer almıştır [27]. Türkiye’de yüksek aşılama oranlarına (genellikle >% 95, ilk doz kızamık aşısı için) bağlı olarak DSÖ Avrupa bölgesinin 2006 yılından sonra kızamık hastalığı insidansının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almıştır [28]. DSÖ verilerine göre 2021 yılında Türkiye’de aşılama oranları, 1.doz %96.1 ve 2.doz %93.03’dur [29]. Kızamık virusu yüksek bulaşıcılık oranına sahip olduğu için, toplum koruma eşiği de çok yüksektir ve salgınları önlemek için popülasyonda en az %95 bağışıklığın olması gerekir. Yüksek aşılama oranlarının sürdürülememesi, salgınlara yol açabilir [30].

6. Kızamık Tanısı ve Tedavisi

Kızamık hastalığının klinik tanısı, kızamığı hiç görmemiş olan birçok sağlık hizmeti sağlayıcısı için ve başlangıçta daha az belirgin klinik bulguları olan hastalar için zor olabilir [31]. Kızamık hastalığının erken teşhisi, karantina uygulanmasını, temas takibini, duyarlı kişilerin aşılmasını ve diğer halk sağlığı müdahalelerini zamanında yapılmasını sağlar. Kızamık hastalığı, klinik özellikleriyle kolayca tanınmasına rağmen, hücresel bağışıklığı bozuk hastalarda tipik kızamık döküntüsü olmayabilir [32]. Ayrıca, dengue virüsü enfeksiyonu, rubella virüsü enfeksiyonu, parvovirus B19 enfeksiyonu ve insan herpes virüsü 6 enfeksiyonu gibi diğer akut viral enfeksiyonlar kızamık ile karıştırılabilir [33]. Bu nedenle, iyi bir öykü ve fizik muayene gereklidir. Ayrıca öykü, hastanın aşı durumunu ve kızamığa olası maruz kalma durumunu belirlemede yardımcı olabilir, örneğin endemik bölgelere seyahat kızamık şüphesini artırır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından önerilen kızamık klinik tanımı, ateş, yaygın makülopapüler döküntü (veziküler olmayan döküntü), öksürük, koryza veya konjonktivit olan herhangi bir kişi olası kızamık vakasıdır [34].

Kızamık tanısında en yaygın olarak kullanılan laboratuvar testi, ELISA ile kızamık virüsü antijenlerine özgü IgM 'yi saptar. Kızamık virüsüne özgü IgM seviyeleri çok düşüktür veya bir döküntü ortaya çıktıktan 4 gün sonrasına kadar saptanamaz. Bu nedenle, döküntü geliştikten sonraki 4 gün içinde yapılan testler yanlış negatif sonuçlar verir [35]. Kızamık ile enfekte olmuş bireylerin neredeyse tamamı, döküntünün ortaya çıkmasından 4 gün sonra saptanabilir seviyelerde kızamık virüsüne özgü IgM gösterir ve kızamık virüsü ile enfekte kişilerin %75'i, kızarıklığın ilk 3 günü içinde saptanabilir düzeyde kızamık virüsüne özgü IgM gösterir. Kızamık virüsüne özgü IgM seviyeleri, döküntü başlangıcından sonraki 1-3 hafta içinde en yüksek seviyededir ve döküntü başlangıcından sonraki 4-8 hafta içinde tespit edilemeyen seviyelere düşer [36].

Kızamık virüsü enfeksiyonunu doğrulamak için gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) gibi DNA tabanlı yöntemler kullanılır. RT-PCR, kızamığa özgü antikorlar saptanabilir seviyelere ulaşmadan önce şüpheli kişilerin klinik örneklerinde viral RNA'yı saptar. Kızamığa özgü antikorları ve viral RNA'yı saptamak için oral sıvılar ve kurumuş kan lekelerinden çıkarılan serum gibi farklı örnekler kullanılır. Oral sıvı numuneleri geniş ölçekli araştırma amaçları için uygun olsa da bu yöntemin duyarlılığı düşüktür [37]. Moleküler analiz, kızamık virüsünün genotipini belirlemek için yapılabilir. Bu, vahşi tip kızamık virüsü enfeksiyonu ile aşı tipi kızamık virüsünü ayırt edebilir ve vakaları ilişkilendirmeye veya ilişkilendirmemeye yardımcı olabilir [34].

Kızamık için spesifik bir antiviral tedavi yoktur ve tedavi yalnızca dehidrasyonu önlemek, beslenmeyi desteklemek ve ikincil bakteriyel enfeksiyonu önlemek için destekleyici olarak yapılır [33]. Çocuklarda şiddetli kızamık vakaları için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), A vitamini ile tedavi önermektedir. Önerilen günlük yaşa özgü dozlar, 12 ay ve daha büyük çocuklar için 200.000 IU, 6-11 aylık bebekler için 100.000 IU ve 6 aydan küçük bebekler için 50.000 IU' dur. Kızamık hastası insanlar, prodromun başlangıcından itibaren döküntü ortaya çıkana kadar yüksek derecede bulaşıcı olduklarından, enfekte insanlar döküntü geliştikten sonra 4 gün boyunca izole edilmelidir ve hastanede yatan hastalar sağlık hizmeti ortamlarında hava yoluyla bulaşma önlemleri ile izole edilmelidir [31, 38].

Kızamığın viremi ortaya çıkmadan önce uzun bir kuluçka süresi olduğundan, antiviral tedavi için geniş bir pencere vardır. Özellikle hızlı antiviral tedavi, saf hastalarda enfeksiyon başlangıcını tamamen önleyebilir. Kızamık virüsü için etkili ve spesifik bir anti-viral tedavi olmamasına rağmen, bazı çalışmalar şiddetli kızamık vakalarında ribavirin ve interferon alfa gibi anti-viral ajanlarla umut verici sonuçlar göstermiştir [37]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ribavirin nanoparçacıklarının, tek başına ribavirin'den önemli ölçüde daha yüksek anti-viral aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [39].

Kaynaklar

1. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202101616, *International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV*.
2. Dunn, J., et al., *Measles is back—considerations for laboratory diagnosis*. Journal of Clinical Virology, 2020. **128**: p. 104430.
3. Griffin, D.E., *Measles Vaccine*. Viral Immunol, 2018. **31**(2): p. 86-95.
4. Dörig, R.E., et al., *The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain)*. Cell, 1993. **75**(2): p. 295-305.
5. Naniche, D., et al., *Measles virus haemagglutinin induces down-regulation of gp57/67, a molecule involved in virus binding*. J Gen Virol, 1993. **74** (Pt 6): p. 1073-9.
6. Tatsuo, H., et al., *SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus*. Nature, 2000. **406**(6798): p. 893-7.
7. Noyce, R.S., et al., *Tumor cell marker PVRL4 (nectin 4) is an epithelial cell receptor for measles virus*. PLoS Pathog, 2011. **7**(8): p. e1002240.
8. <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
9. Rota, P.A., et al., *Global Distribution of Measles Genotypes and Measles Molecular Epidemiology*. The Journal of Infectious Diseases, 2011. **204**(suppl_1): p. S514-S523.
10. Brindley, M.A., et al., *Triggering the measles virus membrane fusion machinery*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(44): p. E3018-27.
11. El Najjar, F., A.P. Schmitt, and R.E. Dutch, *Paramyxovirus glycoprotein incorporation, assembly and budding: a three way dance for infectious particle production*. Viruses, 2014. **6**(8): p. 3019-54.
12. Jiang, Y., Y. Qin, and M. Chen, *Host-Pathogen Interactions in Measles Virus Replication and Anti-Viral Immunity*. Viruses, 2016. **8**(11).
13. Mühlebach, M.D., et al., *Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus*. Nature, 2011. **480**(7378): p. 530-3.
14. Jiang, Y., Y. Qin, and M. Chen, *Host–Pathogen Interactions in Measles Virus Replication and Anti-Viral Immunity*. Viruses, 2016. **8**(11): p. 308.
15. Dutch, R., *Paramyxoviruses*. 2008.
16. Whelan, S.P., J.N. Barr, and G.W. Wertz, *Transcription and replication of nonsegmented negative-strand RNA viruses*. Curr Top Microbiol Immunol, 2004. **283**: p. 61-119.
17. Cox, R. and R.K. Plemper, *The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics*. Front Microbiol, 2015. **6**: p. 459.
18. Harrison, M.S., T. Sakaguchi, and A.P. Schmitt, *Paramyxovirus assembly and budding: building particles that transmit infections*. Int J Biochem Cell Biol, 2010. **42**(9): p. 1416-29.

19. Iwasaki, M., et al., *The matrix protein of measles virus regulates viral RNA synthesis and assembly by interacting with the nucleocapsid protein*. J Virol, 2009. **83**(20): p. 10374-83.
20. Runkler, N., et al., *Measles virus nucleocapsid transport to the plasma membrane requires stable expression and surface accumulation of the viral matrix protein*. Cell Microbiol, 2007. **9**(5): p. 1203-14.
21. Zhang, G., et al., *Interaction of Human Parainfluenza Virus Type 3 Nucleoprotein with Matrix Protein Mediates Internal Viral Protein Assembly*. J Virol, 2015. **90**(5): p. 2306-15.
22. Leung, A.K., et al., *Measles: a disease often forgotten but not gone*. Hong Kong Med J, 2018. **24**(5): p. 512-520.
23. Berche, P., *History of measles*. Presse Med, 2022. **51**(3): p. 104149.
24. Leung, A.K., et al., *Measles: a disease often forgotten but not gone*. Hong Kong Medical Journal, 2018. **24**(5): p. 512.
25. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/liste/k%C4%B1zam%C4%B1k-ve-k%C4%B1zam%C4%B1k%C3%A7%C4%B1k-surveyans%C4%B1.html>. T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ; Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı.
26. Coughlin, M.M., et al., *Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies*. Viruses, 2017. **9**(1).
27. Bulut, A., et al., *İstanbul ili sınırları içindeki bir devlet hastanesi çalışanlarının kızamık seronegatifliğinin belirlenmesi*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015(3): p. 140-143.
28. BÜLBÜL, B. and M. HACIMUSTAFAOĞLU, *Kızamık Enfeksiyonu ve Korunma*. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. **12**(1): p. 5-12.
29. [, Measles vaccination coverage](https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/MCV.html?CODE=Global+TUR&ANTIGEN=MCV1+MCV2&YEAR=).
30. [https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-measles-vaccination?topicsurvey=ht7j2q\)&gclid=Cj0KCQiA9YugBhCZARIsAACXxeIAc0J1pmO8ETxr7lPmEizgsitVAatHCnn8wX7jOqrx0ed0bEGbP_VUaAlbHEALw_wcB](https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-measles-vaccination?topicsurvey=ht7j2q)&gclid=Cj0KCQiA9YugBhCZARIsAACXxeIAc0J1pmO8ETxr7lPmEizgsitVAatHCnn8wX7jOqrx0ed0bEGbP_VUaAlbHEALw_wcB), WHO/History of measles vaccinatio.
31. Strebel, P.M. and W.A. Orenstein, *Measles*. N Engl J Med, 2019. **381**(4): p. 349-357.
32. Moss, W.J., F. Cutts, and D.E. Griffin, *Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(1): p. 106-12.
33. Moss, W.J., *Measles*. Lancet, 2017. **390**(10111): p. 2490-2502.
34. Chen, H.-L. and R.-B. Tang, *Measles re-emerges and recommendation of vaccination*. Journal of the Chinese Medical Association, 2020. **83**(1).
35. Barbosa, J.R., et al., *Fever and Rash: Revisiting Measles*. Acta Med Port, 2018. **31**(6): p. 341-345.

36. Dabbagh, A., et al., *Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018. **67**(47): p. 1323-1329.
37. Rabaan, A.A., et al., *Updates on Measles Incidence and Eradication: Emphasis on the Immunological Aspects of Measles Infection*. Medicina (Kaunas), 2022. **58**(5).
38. Chen, H.-L. and R.-B. Tang, *Measles re-emerges and recommendation of vaccination*. Journal of the Chinese Medical Association, 2020. **83**(1): p. 5-7.
39. Barnard, D.L., *Inhibitors of measles virus*. Antivir Chem Chemother, 2004. **15**(3): p. 111-9.

Konjuge Linoleik Asit (CLA) Metabolizması Ve İnsan Sağlığındaki Rolü

Yeliz YOL
Erdal BAL

Konjuge linoleik asit (CLA), 18 karbon atomlu bir grup yağ asitlerini tanımlayan bir terimdir ve geometrik izomerleri linoleik asitten oluşur (Campbell & Kreider, 2008). Bu, bir metilen grubu ile ayrılmış iki çift bağa sahip grup konum izomerine verilen yaygın bir isimdir (Churrua & ark.,(2001). Çift bağın bu konjugasyonu (genetik madde aktarılması) genellikle 9 ve 11 veya 10 ve 12 konumlarındadır ve bir cis veya trans yapılandırılmasındadır. CLA, sığır, keçi, koyun, bufalo gibi geviş getiren hayvanların sindirim sisteminde ve daha az oranda domuz, tavuk ve hindilerde doğal olarak üretilir ve sentez, CLA'daki linoleik asidi izomerize eden fermentatif bakteriler nedeniyle 11-trans oktadekanoik asidin alfa9-desatürazı sentez, gerçekleşir (Kishino & ark., (2002) Sığır eti yağı, 9-cis ve 11-trans izomerleri ile yaklaşık 1,7 ila 10,8 mg CLA/g yağ içerir. Ayrıca süt ürünlerinde de (süt ve türevleri) bulunur (Oliveira & ark., (2008). CLA'yı, maksimum biyolojik aktiviteye ve tanımlanmış bir kimyasal bileşime sahip bir bileşik üretmeyi amaçlayan, linoleik asidin kısmi hidrojenasyonu veya termal işlemler yoluyla endüstriyel bir formda elde etmek de mümkündür (Blankson & ark.,2000).CLA, özellikle yağ asitlerinin birçok fizyolojik özelliğini açıklayan oksidatif hücresel sistem ile ilgili olarak lipid metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Lipit metabolizması üzerindeki etkileri, adipositlere glikoz girişinin inhibisyonu ile ilişkilidir; insülin metabolizmasında değişikliklere yol açabilir ve hiperinsülinemi durumlarının yanı sıra inflamatuvar belirteçlerin artmasına neden olabilir (Martins & ark., 2015; Poirier, & ark.,2006).

Lipit metabolizmasında ve vücut kompozisyonunda önemli değişiklikleri destekleyen CLA'nın enerji metabolizması üzerindeki etkilerini değerlendirmek için birçok araştırma yapılmıştır (Kloss & ark., 2005; Blankson & ark., 2001; Gaullier &ark.,2005; Whigham &ark., 2007; Chen &ark., 2012; Kamphuis &ark., 2003; Santos-Zago & ark., 2008). Bulunan sonuçlar arasında vücut yağının azaltılması, insülin direncinin iyileştirilmesi, anti-trombojenik ve antikanserojenik etkileri, aterosklerozun azaltılması, lipid profilinin iyileştirilmesi, bağışıklık sisteminin modülasyonu, kemik mineralizasyonunun uyarılması ve ayrıca azaltılmış kan şekeri etkileri bulunmaktadır.

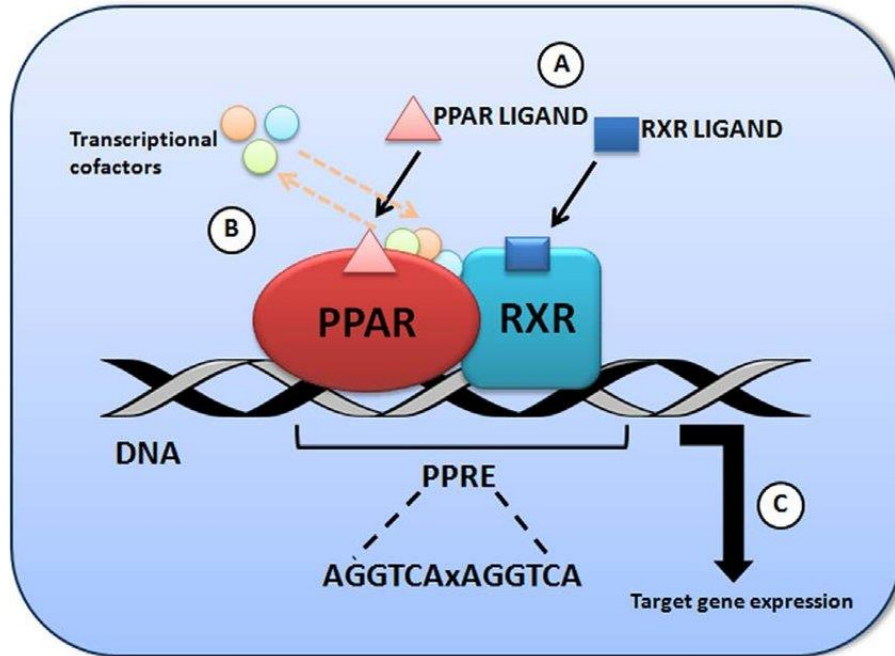
Bu nedenle dışarıdan CLA takviyesi tercih edilebilmektedir. CLA takviyesinin kullanım nedeni genellikle, vücut kompozisyonunu değiştirme, yağsız kütlede bir artışı ve yağ kütleini azaltma kapasitesi nedeniyle.

CLA'nın Varsayılan Vücut Kompozisyonundaki Etki Mekanizmaları

CLA'nın vücut kompozisyonunu değiştirebileceğini gösteren olası etki mekanizmaları, artan karnitin palmitoil-transferaz-1 aktivitesine bağlı olarak iskelet kasındaki yağ asidinin oksidasyonu ile birlikte lipogenezin azalmasını ve lipolizin güçlenmesini destekleyen ya da muhtemelen adiposit farklılaşma inhibisyonu nedeniyle oluşan metabolik değişiklikleri içerir (Churrua,Fernandez-Quintela,& Portillo,2009). Bu nedenle araştırmacılar, CLA takviyesinin lipit ve hormon profili üzerindeki etkisini ve oksidasyon sürecinde yer alan enzimlerin aktivitesini değerlendirdiler (McGowan &ark., 2013).

Çalışmalar, CLA'nın 9-cis 11-trans'ından farklı olarak 10-trans ve 12-cis izomerlerinin insan adipositlerinde lipolizi önemli ölçüde artırdığını ve ayrıca yağ asitlerinin sentezini azaltma işlevine sahip olduğunu göstermiştir (Martins & ark., 2015). Bu, CLA'nın vücut kompozisyonu üzerindeki olası etki mekanizmalarını kısmen açıklamaktadır. Çeşitli çalışmalar in vitro olmasına rağmen, CLA'nın vücuttaki yağ azaltıcı etkisini açıklayan metabolik hipotezler, preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasında yer alan genlerin ekspresyonunun kontrolüne, yani bu genlerin ekspresyonunun, lipogenezin azalmasıyla sonuçlanacağına dayanmaktadır (Reardon & ark., 2012; Vaughan & ark., 2012).

Şekil 1, aktivasyon mekanizmasını gösterir ve ko-baskılayıcı kompleksin (histon deasetilaz aktivitesi) bir bağlayıcı tarafından salınmasını ve ko-aktivatör kompleksinin (asetiltransferaz aktivitesi) alınmasını gerektirir. Aktive edilmiş PPAR:RXR kompleksi, peroksizom proliferatörlerine (PPRE) yanıt veren elementlere bağlanarak kromatin yapısında değişiklikler üretir ve transkripsiyonel olarak yetkin bir yapıya yol açar. Bu nedenle, CLA'nın, adipositlerin farklılaşması, lipoliz (β -oksidasyon), mitokondriyal biyogenez ve insülin duyarlılığı ile ilgili gen transkripsiyonunu artıran ko-aktivatör kompleksi PPAR ile etkileşime girdiği ve toplu olarak kilo kaybı etkisi ile ilişkili olduğu görülmektedir (Abduljabbar & ark., 2015). CLA'nın lipid ve glikoz metabolizmasındaki vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerine, PPAR'ların, özellikle PPAR γ 'nin aktivasyonu veya inhibisyonu aracılık eder. PPAR γ 'nin CLA (izomer 10-trans, 12-cis) tarafından inhibisyonu, hücre farklılaşmasını inhibe etmesi ve lipogenez ve lipolizde yer alan proteinlerin aktivitesini değiştirmesi anlamında gen ekspresyonunun modülasyonu yoluyla vücut yağının azalmasına yol açar. Kanıtlar, PPAR γ aktivasyonunun aterosklerozun ilerlemesini azaltabileceğini, insüline duyarlılığı artırabileceğini, diabetes mellitus tip 2 (DM2) ve dislipidemi dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir (Boschini & Garcia, 2005).



Şekil 1. PPAR tarafından transkripsiyonel aktivasyon mekanizması (Rigano & ark., 2017).

Adipositlerde PPAR γ , açıl CoA-sentetaz ve lipoprotein lipaz (LPL) dahil olmak üzere lipid metabolizmasında yer alan genlerin ekspresyonunu düzenler. Adipositler tarafından lipidlerin alınmasında yer alan yağ asitlerinin taşıma proteininin ekspresyonu da PPAR γ tarafından kontrol edilir (Tavares & ark., 2007).

Vücut yağının azalması adiposit sayısındaki azalmadan değil, boyutlarının küçülmesinden kaynaklanır. Yağ hücrelerinin boyutunun, hücrelerin içindeki trigliserit içeriği ile doğrudan ilişkili olduğu düşünüldüğünde, azalması hücre boyutunun küçülmesine neden olur. CLA tarafından indüklenen mitokondriyal yağ asitlerinin artan β -oksidasyonu, triasilgliserol sentezinin azalmasından sorumlu olabilir, onları adipositte biriktirmez, fakat boyutlarını küçültür (Botelho & ark., 2005).

Yağ asidi, karnitin-palmitoil-transferaz (CPT) kompleksi tarafından mitokondriye taşınır. Üç enzimatik bileşen söz konusudur: CPT-1, CPT-2 ve karnitin açılıkarnitin translokaz (CATC) (Yamashita & ark., 2008). Yağ asitleri, karnitin-palmitoil-transferaz (CPT-1) enzimi ile aktifleştirilmiş bir kompleks (yağ asil-CoA) oluşturan asil-CoA sentetaz enzimi tarafından aktive edilir. Bu kompleks mitokondri zarından geçerek zarlar arası boşluğa ulaşır. Asil-CoA, CPT-2 reaksiyonunda karnitin salınımı ile yeniden üretilir. Mitokondriyal matrise ulaştığında, uzun zincirli yağ asidi (UZYA), yağ asitlerinin β -oksidasyonu yoluyla adenozin trifosfat (ATP) oluşturmak için oksitlenir (Yamashita & ark., 2008). CLA takviyesi, CPT-1'in konsantrasyonunu ve aktivitesini artıracaktır. Böylece, toplu olarak, artan lipoliz, lipaz lipoprotein aktivitesinin azalması ve artan karnitin-palmitoil-transferaz-1 (CAT-1) aktivitesi, yağ asitlerinin yağ ve kas dokularında birikmesinin azalmasına yol açar. Bu etki mekanizmaları araştırmacılar tarafından en çok tartışılanlardır (Botelho & ark., 2005). Mitokondri içinde yağ asitleri, β -oksidasyon reaksiyonları ve Krebs Döngüsü (KD) ile oksitlenir ve solunum zincirine taşınan ($\text{NADH}+2$ ve FADH_2) hidrojen (H^+) ve elektronları (e^-) serbest bırakır (Hasler, 2002). Membranlar arası boşluk ile matris arasındaki H^+ ve e^- gradyanı, ATP sentaz proteini (Hite ve Bernstein, 2012) tarafından bir ATP sentezi (eşli reaksiyon) veya ısı üreten ayrıştırıcı protein tarafından geçen dönüşümü belirler (Williamson, 2009).

Bununla birlikte, CLA'nın yalnızca CPT-1'i artırarak lipolizi uyardığı mantığı, β -oksidasyonun (yağ asidi karbonunun art arda parçalanması yoluyla ATP üretme kapasitesi) yağların taşınmasından daha verimli olduğu durumlar için geçerlidir (ve sınırlıdır). Bu şekilde, CLA takviyesinin (CPT-1 konsantrasyonunu ve aktivasyonunu artırarak) sadece fiziksel olarak aktif bireyler üzerinde, özellikle β -oksidasyonu yağ asidinin taşınmasından daha verimli olanlar için potansiyel bir etkiye sahip olacağını söylemek mümkün ve mantıklıdır.

Başka bir ifadeyle, CLA takviyesi ile kilo kaybı, β -oksidasyon kapasitesini güçlendiren solunum zincirinin ayrılma proteini ile ilişkisi ile açıklanabilir (Peters & ark., 2001). Solunum zinciri veya elektron taşıma zinciri, mitokondrinin iç zarında bulunan bir dizi taşıma bileşiği tarafından oluşturulur. Bu bileşiklerin sonuncusu, elektronları doğrudan O_2 'ye iletmek için gerekli tüm koşulları sunan tek bileşik olan sitokrom-oksidaz olarak adlandırılır. Bununla birlikte, elektronlarda bulunan enerjinin tamamı ATP'de bulunmayacaktır, çünkü bunun bir kısmı ardışık transferlerin kendiliğindenliğini korumak için ısı olarak gelişir. Elektronlar solunum zincirinden geçerken serbest enerjilerini kaybederler. Bu enerjinin bir kısmı ADP ve inorganik fosfattan ATP üretmek için toplanıp depolanabilir. ATP'nin yeniden sentezi için alınmayan serbest enerjinin geri kalanı, solunum zinciri aktivitesini artırarak ısı şeklinde salınır (Toda & Diano, 2014; Sugimoto &., 2014).

Solunum zincirleri, iç mitokondriyal zarında bulunan ve zarlar arası boşluktan mitokondriyal matrise proton akışına izin veren proteinlerdir. Bununla birlikte, protonların mitokondriyal matrise dönüşü, ATP şeklinde enerji depolanmasına yol açmaz ve böylece ısı açığa çıkar. Termojenin olarak da bilinen solunum zinciri 1 (UCP-1), genellikle mitokondriyal matrise proton dönüşümünü hızlandırır, böylece enerjik substratların (lipitler dahil) oksidasyonundan kaynaklanan Krebs döngüsünden gelen enerji, ısı şeklinde kaybolur (ki bu solunum zinciri uyarılırsa kilo kaybı demektir (Busiello & ark., 2015)).

CLA Takviyeleri ile İlgili Çalışmalar

Egzersiz, CLA takviyesi ile birleştirildiğinde, vücut kompozisyonunun sonuçları tutarsızdır. Direnç antrenmanı ile birlikte 5 haftadan daha kısa süreli CLA takviyesine ilişkin çalışmalar, toplam vücut kütlesi, yağsız vücut kütlesi (YVK), yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, kemik kütlesi, kuvvet, serum substratları, immünolojik belirteçler veya katabolik belirteçlerdeki değişiklikleri önemli ölçüde etkilememiştir (Kreider & ark., 2002; Adams & ark., 2006). 6 haftadan uzun CLA takviyesi ile yapılan birkaç uzun çalışma, kontrollere kıyasla bu belirteçlerden en az biri üzerinde olumlu etkiler gösteren (Çolakoğlu & ark., 2006; Pinkoski & ark., 2006; Thom & ark., 2006; Tarnopolsky & ark., 2007), çalışmalar mevcutken, etkisi olmadığını söyleyen çalışmalarda mevcuttur (Diaz & ark., 2008; Cornish & ark., 2009).

Kas mitokondrisinde artan yağ asidi β -oksidasyonu ve ardından aerobik solunum, egzersiz sırasında kas enerjisi için ATP'nin yeterli şekilde üretilmesi için gereklidir (Fushiki & ark., 1995). Bu nedenle, gelişmiş yağ oksidasyonu, bir enerji kaynağı olarak karbonhidrat kullanımını azaltır ve bu nedenle uzun süreli egzersiz sırasında dayanıklılık kapasitesini artırır. Aslında, bir hayvan (fare) çalışması, 1 haftalık CLA takviyesinin, farelerde yağ oksidasyonunu artırarak maksimum yüzme kapasitesini artırdığını göstermiştir (Mizunoya & ark., 2005). Bu artan yağ oksidasyonu, iskelet kasında karnitin palmitoil transferaz-I ve ayrıştırıcı protein 3'ün artan gen ekspresyonları tarafından önerilen, vücut yağ azalması olarak CLA'nın trans-10, cis-12 izomeri ile ilişkilendirilmiştir (Park & ark., 1999; Ribot & ark., 2007).

Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, CLA'nın insanlarda egzersizle ilgili sağlık yararlarının etkilerini artırabileceğine düşünmektedir. Doz, egzersiz süresi ve yoğunluğu ile ilgili genel önerilerde bulunulmadan önce, CLA ve egzersiz etkileşimleri hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Araştırmacılar ayrıca genel egzersiz yapan yetişkin nüfus ile sporcular arasındaki farkları da dikkate almaya devam etmelidir.

Ek olarak, şu anda kullanımda olan diğer takviyeler, insanlarda CLA ile etkileşime girebilir. Kreatin monohidrat, sporcular için egzersizle ilgili sonuçları iyileştirmek için popüler bir besin takviyesi olduğundan, iki çalışma kreatin monohidrat ve CLA'nın birlikte takviyesini test etti (Tarnopolsky & ark., 2007; Cornish & ark., 2009). CLA ve kreatin monohidratın birlikte takviyesi, 65 yaş ve üzeri katılımcılarda bile YVK'de artış, yağ kütlesinde azalma ve direnç antrenmanı ile güçte artışla sonuçlandı (Tarnopolsky & ark., 2007; Cornish & ark., 2009).

Başka bir çalışma 35 fazla kilolu premenopozal kadın üzerinde 12 haftalık bir süre boyunca diyet ve egzersiz değişikliklerine ek olarak CLA ve krom pikolinat takviyesinin sinerjistik etkisini inceledi (Diaz & ark., 2008). Sonuçlar, CLA ve krom pikolinatın kombine takviyesinin, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, gelişmiş metabolik indeksler veya kardiyovasküler hastalık gibi diyet veya egzersiz kaynaklı değişiklikler üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösterdi (Diaz & ark., 2008).

Son yıllarda, vücut yağını azaltmak ve muhtemelen performansı artırmak, oksidatif stres azaltmak, insülin sinyalini iyileştirmek, gelişmiş lipid profili ve antiinflamatuvar etkileri amacıyla sporda CLA takviyesi kullanılmıştır (Barone & ark., 2013; Agueda & ark., 2009; Viladomiu & ark., 2015; Eftekhari & ark., 2013; Evans & ark., 2005).

İnsanlarda tek başına veya fiziksel egzersizle birlikte CLA kullanımıyla vücut bileşimindeki değişiklikleri değerlendiren çok az çalışma vardır (Gauillier & ark., 2005). 24 aylık randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma gerçekleştirdiler, bu çalışma sırasında günde 6 kapsül jel uygulandı ve toplam 4,5 g CLA verildi. Yazarlar, aşırı kilolu yetişkinlerde bu süre için CLA takviyesinin iyi tolere ettiğinin yanı sıra CLA'nın aşırı kilolu insanlarda vücut yağını azalttığını ve uzun vadede ilk yağ ile kilo kayıplarının korunmasına yardımcı olabileceğini gözlemlediler.

(Santos-Zago & ark., 2008), 64 gün boyunca günde 3 kg CLA tüketen sağlıklı, ötrofik kadınlarda vücut yağının azaltılmasının etkisini gösterdi. Ancak bu dönemde CLA tüketimi kadınların vücut kompozisyonunu değiştirmediği için sonuçlar anlamlı değildi. Başka bir çalışmada da, 12 hafta boyunca günde 3.4 g CLA tüketen fazla kilolu ve obezitesi olan bireylerde yine vücut yağlarını azalttı (Blankson & ark., 2000).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, Çin popülasyonunda obezite veya derece I obezitesi olan bireylerde 12 hafta boyunca CLA takviyesinin vücut kompozisyonu ve kilo kaybı üzerindeki etkilerini inceledi. Biyoelektrik empedans, çalışma sırasında vücut kompozisyonu değişikliklerini değerlendirmek için kullanılan yöntemdi. Bireyler, günde iki kez 200 ml sterilize sütte rastgele 1.7 g 9-cis, 11-trans ve 10-trans, 12-cis CLA (n = 30) veya plasebo (n = 33) aldı. Sonuç olarak, CLA ile takviye edilen grubun, herhangi bir yan etki kanıtı olmaksızın, diğer faydaların yanı sıra obezite ve/veya fazla kiloda azalma sağladığı bulunmuştur (Chen & ark., 2012).

(Kim & ark., 2015) sağlıklı fazla kilolu/obez Koreli bireylerde bir antioksidan ajan olarak CLA 2.4 g/gün CLA karışımının (9-cis, 11-trans'ın %36.9'u ve 10-trans, 12-cis'in %37.9'u) takviyesini test ettiler. Sekiz haftalık CLA takviyesinin antioksidan durumu (plazma total radikal tutucu antioksidan potansiyeli, lipid peroksidasyonu, lipidde çözünen antioksidan vitamin konsantrasyonu, eritrosit antioksidan enzim – süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve lökosit DNA hasarı üzerinde plasebo grubuna kıyasla hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada otuz yedi rekreasyonel olarak aktif kadının (ortalama BMI = 25.1 ± 3.4) üç diyet müdahalesi ile randomize edilmiş. 1) kontrol diyeti (olağan beslenme alışkanlıklarını değiştirmeden); 2) protein jelleri (porsiyon başına 22 g protein), kapsüllenmiş termojenik (Burn®), multivitamin (Balance®) ve CLA (Tone®) ile desteklenmiş yüksek proteinli, düşük kalorili bir diyet; ve 3) izokalorik plasebo takviyeleri ile yüksek proteinli bir diyet. Üç hafta sonra, takviye grubundaki kadınların vücut ağırlıkları ve vücut yağ yüzdeleri (DEXA ve deri kıvrımları ile değerlendirilmiş), plasebo veya kontrol diyetlerine kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Bu olumlu sonuçlara rağmen, CLA'nın diğer besin takviyeleri ile birlikte kullanılması dikkat çekicidir ve bu nedenle vücut yağlanması üzerindeki etkisini bireysel olarak değerlendirmek zordur (Falcone & ark., 2015).

Metformin kullanan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastaları (30 kadın ve 26 erkek) üzerinde yapılan 8 haftalık randomize bir çalışmada cinsiyet, yaş ve VKİ'ye göre 3 grup değerlendirilmiş.

Üç gruptan birine

1) 3 g CLA/gün (3×1 g kapsül; 9-cis, 11-trans ve 10-trans, 12-cis CLA'nın 50:50 izomer karışımı) ve 100 IU/gün E vitamini;

2) 3 g CLA/gün ve E vitamini plasebo;

3) CLA plasebo (soya fasulyesi yağı) ile E vitamini plasebo verilmiş.

Çalışmanın sonunda, üç grup arasında vücut ağırlığı, vücut bileşimi, glisemik indeks ve inflamatuvar profil açısından anlamlı bir fark bulunmamış; ancak, CLA alanlarda malondialdehit seviyelerinde (oksidatif stresin bir belirteci) artış ve apoB100'de (HDL-kolesterol seviyelerine bağlı) azalma yönünde bir eğilim olduğu ifade edilmiştir (Shadman & ark., 2013).

Tip 2DM'li otuz beş obez postmenopozal kadın üzerine yapılan 36 haftalık randomize çapraz geçişli başka bir çalışmada 4 ile ayrılmış 16 haftalık iki diyet periyodu aspir yağı (8 g/gün) veya CLA (6.4 g CLA izomeri/gün) almak üzere randomize edilmiş. Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde DEXA analizi kullanılmış. CLA takviyesi, yağsız

kütleyi değiştirmeden VKİ'yi ve toplam yağ kütlesini azalttığı, buna karşılık, aspir yağı, gövde yağ kütlesini azalttığı, yağsız kütleyi arttırdığı ve açlık glikozunu önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir. Kilo verme diyeti veya egzersiz planı yapmayan tip 2 diyabetli obez kadınlarda her iki yağın da vücut kompozisyonu üzerinde farklı etkileri olduğu öne sürülmüştür (Norris &ark., 2009)

Son olarak, CLA'nın uzun süre kullanımını değerlendirmek amacıyla son analizde 7 klinik testi içeren bir meta-analiz, daha uzun süre CLA kullanıldığında vücut kompozisyonundaki değişiklikleri destekleyecek anlamlı sonuçlar göstermemiştir (Onakpoya &ark., 2012).

Önerilen doz

Çalışmaların çoğu, iki baskın izomerin, 9-cis, 11-trans ve 10-trans, 12-cis'in eşit oranlarda bir karışımıdır. Çeşitli çalışmalara göre günlük CLA dozları 3 ila 6 g/gün arasında değişmiştir ve bu dozlar güvenli görünmektedir (Iwata &ark., 2007).

Bazı çalışmalar 3.4 g/gün'ün üzerindeki dozların ek bir etkisinin olmayacağını gösterse de, farklı dozlar, izomer türleri ve vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi nedeniyle sonuçlarda çok büyük farklılıklar olduğunu öne sürüyorlar (Blankson &ark., 2000; Chen &ark., 2012).

Yan etkiler

Olumsuz etki olarak, azalan leptinin yanı sıra lipid oksidasyon ürünlerindeki (izoprostanlar) artış ve insülin direnci geliştirme olasılığının artması söylenebilir. (Cooper &ark., 2008). Çalışmalar aynı zamanda insanlarda trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde artış ve HDL düzeylerinde azalma gibi istenmeyen etkileri göstermekte, bu da serum lipid profilinde olumsuz bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir (Funk &ark., 2006). Ayrıca bazı çalışmalarda obez bireylerde insülin direnci ile glukoz metabolizmasında negatif değişiklikler gösterilmiştir (Kennedy &ark., 2010; Kennedy &ark., 2009)

Sonuçlar

Hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut bileşimindeki değişiklikleri ve diğer faydaları araştırmak amacıyla CLA takviyesi üzerine yapılan araştırmalara rağmen, bunlar çok tutarsızdır. CLA'nın yağ kütlesini azaltarak vücut kompozisyonunu olumlu yönde değiştirme kapasitesi deneysel modellerde ve insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Aslında, vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ilgili olarak insanlarda CLA'nın tek başına veya fiziksel egzersizle kombinasyon halinde kullanımını değerlendiren çok az çalışma vardır. Bu nedenle, vücut yağının azaltılması üzerindeki etkiler konusunda klinik kanıtlar yetersiz ve oybirliği içinde değil gibi görünmektedir.

KAYNAKÇA

Abduljabbar, R., Al-Kaabi, MM., Negm, OH., Jerjees, D., Muftah, AA., & Mukherjee, A., et al. (2015), Prognostic and biological significance of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 150, 511–22.

Adams, RE., Hsueh, A., Alford, B., King, C., Mo, H., & Wildman, R. (2006), Conjugated linoleic acid supplementation does not reduce visceral adipose tissue in middle-aged men engaged in a resistance-training program. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 3, 28–36.

Agueda, M., Zulet, MA., & Martínez, JA. (2009), Effect of conjugated linoleic acid (CLA) on human lipid profile. *Arch Latinoam Nutr.*, 59(3), 245–52.

Barone, R., Macaluso, F., Catanese, P., Marino Gammazza, A., Rizzuto, L., & Marozzi, P., et al. (2013), Endurance exercise and conjugated linoleic acid (CLA) supplementation up-regulate CYP17A1 and stimulate testosterone biosynthesis. *PLoS One.*, 8, e79686.

Blankson, H., Stakkestad, JA., Fagertun, H., Thom, E., Wadstein, J., & Gudmundsen, O. (2000), Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr.* 130, 2943-8

Boschini, RP., & Garcia JR. (2005), UCP2 and UCP3 genic expression: regulation by food restriction, fasting and physical exercise. *Braz J Nutr.*, 18, 753–64.

Botelho, AP., Santos-Zago, LF., Reis, SMPM., & Oliveira, AC. (2005), Conjugated linoleic acid supplementation decreased the body fat in Wistar rats. *Braz J Nutr.*, 18(4), 561-565.

Busiello, RA., Savarese, S., & Lombardi, A. (2015), Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism. *Front Physiol*, 6, 36.

Campbell, B., & Kreider, R. (2008), Conjugated linoleic acids. *Curr Sports Med Rep.* 7, 237–41.

Chen, SC., Lin, YH., Huang, HP., Hsu, WL., Houn, JY., & Huang, CK. (2012), Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition.*, 28, 559–65.

Churrua, I., Fernandez-Quintela, A., & Portillo, MP. (2009), Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. *Biofactors*, 5, 105–11.

Colakoglu, S., Colakoglu, M., Taneli, F., Cetinoz, F. & Turkmen, M. (2006). Cumulative effects of conjugated linoleic acid and exercise on endurance development, body composition, serum leptin and insulin levels. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 46, 570–577.

Cooper, MH., Miller, JR., Mitchell, PL., Currie, DL., & McLeod, RS. (2008), Conjugated linoleic acid isomers have no effect on atherosclerosis and adverse effects on lipoprotein and liver lipid metabolism in apoE^{-/-} mice fed a high- cholesterol diet. *Atherosclerosis*, 200, 294–302.

Cornish, S., Candow, M., Jantz, D.G., Chilibeck, N.T., Little, P.D., Forbes, S., Abeysekara, S. & Zello, G.A. (2009), Conjugated linoleic acid combined with creatine monohydrate and whey protein supplementation during strength training. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 19, 79–96.

Diaz, M.L., Watkins, B.A., Li, Y., Anderson, R.A. & Campbell, W.W. (2008), Chromium picolinate and conjugated linoleic acid do not synergistically influence diet- and exercise-induced

changes in body composition and health indexes in overweight women. *J. Nutr. Biochem.*, 19, 61–68.

Eftekhari, MH., Aliasghari, F., Babaei-Beigi, MA., & Hasanzadeh, J. (2013), Effect of conjugated linoleic acid and omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in atherosclerotic patients. *ARYA Atheroscler*, 9(6), 311–8.

Evans, JL., Maddux, BA., & Goldfine, ID. (2005), The molecular basis for oxidative stress- induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*, 7(7–8), 1040–52.

Falcone, PH., Tai, CY., Carson, LR., Joy, JM., Mosman, MM., & Vogel, RM., et al. (2015), Subcutaneous and segmental fat loss with and without supportive supplements in conjunction with a low-calorie high protein diet in healthy women. *PLoS One*, 10, e0123854.

Funck, LG., Barrera-Arellano, D., & Block, JM. (2006), Conjugated linoleic acid (CLA) and its relationship with cardiovascular disease and associated risk factors. *Arch Latinoam Nutr.*, 56, 123–34.

Fushiki, T., Matsumoto, K., Inoue, K., Kawada, T. & Sugimoto, E. (1995), Swimming endurance capacity of mice is increased by chronic consumption of medium-chain triglycerides. *J. Nutr.*, 125, 531–539.

Gaullier, JM., Halse, J., Høy, K., Kristiansen, K., Fafertun, H., & Vik, H. et al. (2005), Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J Nutr.*, 135, 778–84.

Hasler, CM. (2002), Functional foods: benefits, concerns and challenges-a position paper from the american council on science and health. *J Nutr.*, 132, 3772–81.

Hite, AH., & Bernstein, LH. (2012), Functional foods: needs, claims, and benefits. *Nutrition.*, 28, 338–9.

Iwata, T., Kamegai, T., Yamauchi-Sato, Y., Ogawa, A., Kasai, M., & Aoyama, T., et al. (2007), Safety of dietary conjugated linoleic acid (CLA) in a 12-weeks trial in healthy overweight Japanese male volunteers. *J Oleo Sci.*, 56, 517–25.

Kamphuis, MMJW., Lejeune, MPGM., Saris, WHM., & Westerterp-Plantenga, MS. (2003), The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. *Int J Obes.*, 27, 840–7.

Kennedy, A., Martinez, K., Chung, S., LaPoint, K., Hopkins, R., & Schmidt, SF., et al. (2010) Inflammation and insulin resistance induced by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid depend on intracellular calcium levels in primary cultures of human adipocytes. *J Lipid Res.*, 51, 1906–17.

Kennedy, A., Overman, A., Lapoint, K., Hopkins, R., West, T., & Chuang, CC., et al. (2009), Conjugated linoleic acid-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes are attenuated by resveratrol. *J Lipid Res.*, 50(2), 225–32.

Kim, J., Paik, HD., Shin, MJ., & Park, E. (2012), Eight weeks of conjugated linoleic acid supplementation has no effect on antioxidant status in healthy overweight/ obese Korean individuals. *Eur J Nutr.*, 51, 135–41.

Kishino, S., Ogawa, J., Omura, Y., Matsumura, K., & Shimizu, S. (2002), Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria. *J Am Oil Chem Soc.*, 70, 159–63.

Kloss, R., Linscheid, J., Johnson, A., Lawson, B., Edwards, K., & Linder, T., et al. (2005), Effects of conjugated linoleic acid supplementation on blood lipids and adiposity of rats fed diets rich saturated versus unsaturated fat. *Pharmacol Res.*, 51(6), 503–7.

Kreider, R.B., Ferreira, M.P., Greenwood, M., Wilson, M. & Almada, A.L. (2002), Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. *J. Strength Cond. Res.*, 16, 325–334.

Martins, SV., Madeira, A., Lopes, PA., Pires, VM., Alfaia, CM., & Prates, JA., et al. (2015), Adipocyte membrane glycerol permeability is involved in the anti- adipogenic effect of conjugated linoleic acid. *Biochem Biophys Res Commun.*, 458, 356–61.

McGowan, MM., Eisenberg, BL., Lewis, LD., Froehlich, HM., Wells, WA., & Eastman, A., et al. (2013), A proof of principle clinical trial to determine whether conjugated linoleic acid modulates the lipogenic pathway in human breast cancer tissue. *Breast Cancer Res Treat.*, 138, 175–83.

Mizunoya, W., Haramizu, S., Shibakusa, T., Okabe, Y. & Fushiki, T. (2005), Dietary conjugated linoleic acid increases endurance capacity and fat oxidation in mice during exercise. *Lipids.*, 40, 265–271.

Norris, LE., Collene, AL., Asp, ML., Hsu, JC., Liu, LF., & Richardson, JR., et al. (2009), Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.*, 90, 468–76.

Oliveira, RL., Ladeira, MM., Barbosa, MAAF., Assunção, DMP., Matsushita, M., & Santos, GT., et al. (2008), Linoleic conjugated acid and fatty acids profile in the muscle and fat layer of water buffalo steers fed different fat sources. *Braz J Vet Anim Sci.*, 60, 169–78.

Onakpoya, IJ., Posadzki, PP., Watson, LK., Davies, LA., & Ernst, E. (2012), The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.*, 51, 127–34.

Park, Y., Albright, K.J., Liu, W., Storkson, J.M., Cook, M.E. & Pariza, M.W. (1997), Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids.*, 32, 853–858.

Peters, JM., Park, Y., Gonzalez, FJ., & Pariza, MW. (2001), Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor α -null mice. *Biochim Biophys Acta.*, 1533(3), 233–42.

Pinkoski, C., Chilibeck, P.D., Candow, D.G., Esliger, D., Ewaschuk, J.B., Facci, M., Farthing, J.P. & Zello, G.A. (2006), The effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 38, 339–348.

Poirier, H., Shapiro, JS., Kim, RJ., & Lazar, MA. (2006), Nutritional supplementation with trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes.*, 55, 1634–41.

Reardon, M., Gobern, S., Martinez, K., Shen, W., Reid, T., & McIntosh, M. (2012), Oleic acid attenuates trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid-mediated inflammatory gene expression in human adipocytes. *Lipids.*, 47, 1043–51.

Ribot, J., Portillo, M.P., Pico, C., Macarulla, M.T. & Palou, A. (2007), Effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on the expression of uncoupling proteins in hamsters fed an atherogenic diet. *Br. J. Nutr.*, 97, 1074–1082.

Rigano, D., Sirignano, C. & Taglialatela-Scafati, O. (2017), The potential of natural products for targeting PPAR α . *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 7(4), 427-438.

Ryder, JW., Portocarrero, CP., Song, XM., Cui, L., Yu, M., & Combatsiaris, T., et al. (2001), Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes.*, 50, 1149–57.

Santos-Zago, LF., Botelho, AP., & Oliveira, AC. (2008), Effects of conjugated linoleic acid on animal metabolism: advances in research and perspectives for the future: [review]. *Braz J Nutr.*, 21(2), 195-221.

Shadman, Z., Taleban, FA., Saadat, N., & Hedayati, M. (2013), Effect of conjugated linoleic acid and vitamin E on glycemic control, body composition, and inflammatory markers in overweight type2 diabetics. *J Diabetes Metab Disord.*, 12, 42.

Sugimoto, S., Nakajima, H., Kodo, K., Mori, J., Matsuo, K., & Kosaka, K., et al. (2014), Miglitol increases energy expenditure by upregulating uncoupling protein 1 of brown adipose tissue and reduces obesity in dietary-induced obese mice. *Nutr Metab (Lond).*, 11(1), 14.

Tarnopolsky, M., Zimmer, A., Paikin, J., Safdar, A., Aboud, A., Pearce, E., Roy, B. & Doherty, T. (2007). Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *PLoS ONE*, 2, e991.

Tavares, V., Hirata, MH., & Hirata, RDC. (2007), Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): molecular study in glucose homeostasis, lipid metabolism and therapeutic approach. *Arch Endocrinol Metabol.*, 51, 526–33.

Thom, T., Haase, N., Rosamond, W., Howard, V.J., Rumsfeld, J., Manolio, T., Zheng, Z.J., Flegal, K., O'Donnell, C., Kittner, S., Lloyd-Jones, D., Goff, D.C. Jr, Hong, Y., Adams, R., Friday, G., Furie, K., Gorelick, P., Kissela, B., Marler, J., Meigs, J., Roger, V., Sidney, S., Sorlie, P., Steinberger, J., Wasserthiel-Smoller, S., Wilson, M., & Wolf, P. (2006). American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2006 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, 113, e85–151.

Toda, C., & Diano, S. (2014), Mitochondrial UCP2 in the central regulation of metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 28(5), 757–64.

Vaughan, RA., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., Conn, CA., & Trujillo, KA. (2012), Conjugated linoleic acid or omega 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells. *Lipids Health Dis.*, 11, 142.

Viladomiu, M., Hontecillas, R., & Bassaganya-Riera, J. (2015), Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *Eur J Pharmacol.*, 299(15), 459–8.

Whigham, LD., Watras, AC., & Schoeller, DA. (2007), Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr.*, 85, 1203–11.

Williamson, C. (2009), Functional foods: what are the benefits? *Br J Community Nurs.*, 14, 230–6.

Yamashita, AS., Lira, FS., Lima, WP., Carnevali, LC., Gonçalves, DC., & Tavares, FL., et al. (2008), Influence of aerobic physical training in the mitochondrial transport of long chain fatty acids in the skeletal muscle: role of the carnitine palmitoil transferase. *Brazilian journal of sports medicine.*, 14(2), 150-154.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Ahmet ÖZBAY¹
Nur Efşan TOK²

Giriş

Travmanın Tanımı

Amerikan Psikiyatri Birliği(APA) kapsamında sunulan Ruhsal Bozuklukların Tanısı ve İstatistiksel El Kitabı tarafından açıklanan travma tanımı “sivil ya da er olarak harpa maruz kalma, oluşan bir fiziksel saldırı ya da tehdit unsuru, gerçek cinsel saldırı ya da tehdidi, kaçırılma, rehin alınma, terör saldırıları, işkence, harp tutsağı olarak rehin alınma³, doğal ya da yapay olan felaketler, motorlu araç kazaları, çocuk istismarı birdenbire ortaya çıkan tıbbi durumlar gibi pek çok durum” şeklinde belirtilmiştir. Bireylerin gerçek ya da algılanan bir ölüm ya da yaralanma içeren ya da kendisinin veya başkalarının fiziksel bütünlüğünü tehdit oluşturan olay veya olaylar yaşaması tanık olması şeklinde yayılmıştır. Kişilerin verdiği tepkiler şiddetli korku, dehşet ve çaresizlik içermektedir. Tüm bu değişkenleri Amerikan Psikiyatri Birliği travma olarak tanımlamaktadır (APA, 2013).

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Dördüncü Baskı Metin Revizyonuna göre travmatik olay, doğrudan veya dolaylı bir kişisel deneyim veya gerçek veya ölüm tehdidine ciddi bir yaralanmaya veya kendine veya başkalarına fiziki zarar verme tehdidine tanık olma olarak tanımlanmıştır. Olaya tepki olarak kişinin aşırı korku çaresizlik ya da dehşet görmesi gerekir. Ancak ruhsal bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskısında travmatik olaya verilen sübjektif tepkileri içeren yerler çıkarılmış ve travmatik olay tanımına cinsel ihlal özel olarak eklenmiştir (DSM-IV-TR, 2000).

Bireylerin kendilerini güvende hissetme ihtiyaçları vardır ve kendilerini genel olarak da güvende hissetmeye zorlarlar. Kişiler başlarına gelen zorlu yaşam koşulları ile mücadele edebilmeleri için zamana gereksinim duyarlar. Etkin bir şekilde oluşan travma ile karşılaşan bireylerde kazanılan güvenlik duygusu ortadan tamamen yok olur. Travma ile karşılaşan beden; hayatta kalma davranışını istemsiz olarak savunmaya koşullanmıştır. Zihinsel, fiziksel, duygusal tüm yapılar ani karşılaşılan bu zorluklarla savaşılmaya çalışır. Travmanın tesiri, tesir düzeyi gibi değişkenler travmanın birey üzerindeki etkilerini değiştirse de travmanın bireyler üzerinde yarattığı reaksiyonlar ortak bir kriterde değerlendirebilmektedir. Travmada en sık karşılaşılan reaksiyonlar; travmanın ardı ardına deneyimlenmesi, hissizlik ve kaçınma tepkileri, son olarak fazlaca uyarılma tepkileri şeklinde üç gruba ayrılmıştır (Herbert, 2019). Bu tepkiler dışında da görülen; kronik ağrı, cinsel problemler, depresyon, suçluluk gibi tepkiler de bu tepkilere eşlik etmektedir (Herbert, 2019).

¹ Dr., Milli Eğitim Bakanlığı (MEB), ORCID: 0000-0001-5021-5980

² Yüksek Lisans, İstanbul Aydın Üniversitesi, Klinik Psikoloji Programı, ORCID: 0009-0006-6993-7477

Stresin Tanımı

"Bireyin fizik ve sosyal çevredeki uyumsuz koşullar sebebiyle, bedensel ve psikolojik sınırlarının ötesinde harcadığı gayrettir" (Cüceloğlu, 1994: 321). Stres ve uyarıcı arasında koparılmamış bir bütünlük vardır. Çünkü uyarıcı da organizmada bir reaksiyona yol açar. Stres ve uyarıcı arasında birkaç farklılığın mevcut olduğu anlaşılır. Herhangi bir uyarıcının stres yaratabilmesi için, bulunan duyu organına doğru geriye dönüt hali hazırda olan rahatlık eşliğinden fazla, sistemin herhangi bir dengesini bozması gerekir. Sistem, bu stres reaksiyon ile birlikte yeniden normale ulaşmak için bir uygunluk mekanizması yaratır. Gerilim, stres anının beden üzerindeki tesiridir. Gerilim nedeniyle sistem, stres durumunda olduğu anlar ve dengeye dönmesi gerektiğini düşünür. Zorlanma ise, dengeye dönme süreci içinde bedenin ödediği bedel ya da harcadığı enerjinin yoğunluğudur (Şahin, 1995).

Stres, kişi kapsamında etkisi olan ve kişinin davranışlarını, diğer kişilerle etkileşimlerini tetikleyen bir faktördür. Stres, aniden ya da gelişigüzel oluşamaz. Stresin başlaması için kişinin içinde yaşadığı veya yaşamını devam ettirdiği ortam veya çevrede oluşan çeşitliliklerin insanı etkilemesi gerekir. Ortamdaki çeşitliliklerden her birey etkilenir fakat, bazı kişiler bu değişimlerden daha çok veya daha az etkilenmektedirler. Stresi, insanın bulunduğu ortamda meydana gelen bir değişimin veya insanın ortamı değiştirmesinin onun üzerinde tesir bırakması ile yakından alakalıdır. Tesir altında olan kişinin kişilik özelliklerinin, bu etkilerin tesiri altında kalma derecesini ilgilendirir. Stresin oluşması için ortamdan etkilenen bireyin bedenindeki özel biyo-kimyasal değişimlerin gözle görülmesiyle kişinin mekanizma sisteminin değişim göstermesi gereklidir (Pehlivan, 1995).

Stres kavramının kendi ile ilgilibirkaç reaksiyonları vardır. Bu reaksiyonlar; gerginlik durumu, sürekli düşünme durumu, sürekli endişe duyma durumu, fazla miktarda alkol ve sigara alışkanlığı, insomnia, işbirliği içinde olamama, yetersizlik hissi, duygusal dengesizlik, sindirim sorunları, maksimum tansiyondur (Davis, 1984: 439. Akt. Pehlivan, 1995: 45). Stres kısa zamanlı olsa bile, gerginlik, kalp ritminde artma ya da yüksek miktarda alkol ve sigara tüketme gibi kısa zamanda oluşan tesirlerin sürekli olmasına sebep olabilir. Stres, kronik kalp hastalıkları için fazla bir risk barındıran aşırı yeme-içme ve sigara kullanımının artmasına da neden olur (Kahn ve Cooper, 1993).

Akut Stres Bozukluğu

DSM-V Akut Stres Bozukluğu A ölçütünde; doğrudan yaşatılama, başkalarının deneyimlediği durumları birebir görme veya şahit olma, bir aile yakını ya da yakın arkadaşının zedeleyici olay yaşadığını öğrenme, olayın hoş olmayan ayrıntılarıyla tekrarlayıcı biçimde veya ciddi boyutta yüzleşme yolu ile kişinin gerçek bir ölüm veya ölüm tehdidi, aşırı yaralanma ya da cinsel saldırıya uğramış olma unsurları yer almaktadır.

DSM-V Akut Stres Bozukluğu B ölçütünde de travmatik olayı istenç dışı yeniden yaşatılamayıp, olumsuz duygu durumu, disosiyasyon belirtilerini, kaçınma belirtilerini ve uyarılma belirtilerini değerlendirmeye almaktadır. Bu 5 kümeden herhangi birinden 9 belirtinin olması gerekmektedir. Bu kriterlerle birlikte kişilerde aşırı çaresizlik ve korku duygularıyla keyifsizlik, halsizlik, içe çekilme gibi depresif belirtiler de görülmelidir. Zihninde sık sık olayla ilgili düşüncelerle meşgul olmalı ve bu duruma engel olamamalıdır. Uyku ve iştah sorunları da klinik belirtilere yansımalıdır.

DSM-V Akut Stres Bozukluğu C ölçütünde ise; B ölçütündeki belirtilerin süresi tramvayla karşılaştıktan sonraki üç gün ile bir ay arasında olarak değişebileceği belirtilmektedir.

Kişinin Akut Stres Bozukluğu tanısı ile değerlendirilebilmesi için oluşan belirtilerin önemli bir kısmının travmatik bir olayla birlikte meydana çıkması ve en az 3 gün, en çok 30 gün süreyle bu belirtilerin sürmesinin gözlenmesi gerekmektedir. 1 ayı geçen durumlarda kişiler Akut Stres Bozukluğu tanısıyla değerlendirilmekte ve genellikle Travma Sonrası Stres Bozukluğu tanısı açısından değerlendirilmektedir (APA, 2013).

Çocuklarda İstendışı Belirtiler

1. Yıpratıcı durumların tekrarlayıcı, istenç dışı gelen, buhran içeren hatıraları. Çocuklarda, yıpratıcı olayları ilgilendiren olayların ya da bu olayların bazı yönlerinin dışavurumla tekrarlayıcı oyunlarla gösterebilir.
2. İçeriği veya duygulanımı zedeleyici durumlarla alakalı tekrarlayan sıkıntı veren düşler. Çocuklar, içeriği belli olmayan korkutucu rüyalar görebilir.
3. Kişinin zedeleyici olaylar yeniden tekrarlanıyormuş gibi hissettiği veya davrandığı tepkileri. Çocuklar oyun esnasında örselenme ile ilgili yeniden canlandırma yapabilirler.
4. Sarsıcı durumları temsil eden ya da hatırlatan iç veya dış uyaranlar ile yüzleşince aşırı ya da uzun zamanlı bir ruhani bunalıya yaşama ya da fizyoloji ile ilgili belirgin tepkiler verme (yüz kızarması, el titremesi, terleme)

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travmatik yaşantının üzerinden üç ay gibi bir süre geçmiş olması, stres değişkenlerini bir ay boyunca sürekli olarak yaşanması ve bireyin iş, okul, evlilik, arkadaşlık ve özel ilişkilerinde bozulmalar yaşaması TSSB'ye işaret etmektedir. Travma Sonrası Stres Bozukluğunu tanımlayacak olursak; travma yaratan bir durumun peşinden bireyde meydana gelen olayın tekrardan yaşanması, direnç ve verilen tepkilerin uyumsuzluğu, fazla uyarılma duygu durumu ve kognitif değişimlerin birlikte görüldüğü bir bozukluktur (APA, 2013). Bu belirtiler hemen kendini göstermemektedir. Travmatik olaydan hemen sonra, birkaç ay sonra ya da yıllar sonra semptomlarından bahseden travma mağdurları olduğu görülmektedir. TSSB için tanı ölçütleri, yetişkinler, gençler ve 6 yaşından büyük çocuklar için uygulanmaktadır.

DSM-V'e göre TSSB düşmesine neden olacak travmalar; çatışma, işkence, savaş, esir düşme, toplanma kampına katılma, trafik kazası, tehdit edici hastalık yaşama, doğal ya da insan eliyle oluşmuş felaketler gibi olan dışı travmatik süreçlerdir. Çocuklar için altı yaş ve altı yaş altı ise Travma Sonrası Stres Bozukluğu nedenleri; ölüm yaralanma gibi korkutucu olaylar, akran zorbalığı, cinsel deneyimler, kaza ve afetler sayılmaktadır (Özgen ve Aydın, 1999).

Çocukluk Çağında Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Tarih boyunca yapılan birçok çalışmada sağlıklı bir kişilik yapısı ve psikopatolojinin altında erken çocukluk döneminin kritik bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Çocuk çağında maruz bırakılan travmatik yaşantılar yaşamın süregelen döneminde olumsuz etkileri ile ortaya çıkmaktadır. Travmatik yaşantılar yaşamımızın her döneminde sarsıcı bir etkiye sahip olsa da özellikle çocuk ve ergenler, yaşlılar ve engelli bireyler stres anında daha riskli bir grup oluşturmaktadır. Yaşanan olumsuz stres karşısında savunma sistemi ve baş etme yöntemleri ile üstesinden gelinemeyecek kadar ağır olaylar ve zedeleyici yaşantılar insanın ruhsal yapısını çokça bozmuştur. Bu durum ruhsal travma olarak nitelendirilir. Çocukluk çağındaki yaşanan bu ruhsal travmalar; kazalar, doğal felaketler, fiziksel istismar, duygusal istismar, cinsel istismar, duygusal veya fiziksel ihmal şeklinde görülmektedir.

Çocukluk çağı travma öyküsünün, pek çok psikiyatrik hastalık ile birlikte olduğu görülmektedir. Dissosiyatif Bozukluklar, Travma Sonrası Stres bozukluğu, Borderline Kişilik Bozukluğu, Alkol ve Madde Bağımlılığı gibi pek çok eksen I ve II bozuklukları ile çocukluk

çağı travma öyküsünün arasındaki bağlantı açıklanmıştır (Zanarini ve ark., 1998; Ellason ve Ross, 1997). Çocuklarda ve ergenlerde travmatik stres reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavisi bilişsel, psikolojik, nörobiyolojik, psikososyal, davranışsal ve sosyal gelişim ekollerini aşan sorunları bütünleştirmeye çalışır. Çocuklarla klinik ve klinik olmayan ortamlardaki pratik deneyim ve çocuk gelişimine bağlı teorik bilgi, görüşmecinin teknik bilgileri edinme ve doğru teşhisler, tedavi önerileri veya ileri değerlendirme ve değerlendirme için önerilerde bulunma kapasitesini açıkça geliştirmelidir.

Gelişimsel sorunlar; aynı zamanda çocuğun ve ergenin kliniğe yansıyan, psikososyal çevrelerinde duygusal ve bilişsel başa çıkma gibi mekanizmalarında, tedavi sürecini ve iyileşme sürecini de kapsar. 3-8 yaş arası bir çocuk için travma kurbanı olmakla ilgili başlıca sorunlar; çaresizlik ve edilgenlik, yaygın korku, bilişsel kafa karışıklığı, duyguları anlamlandırmada güçlük, sözel ifade azlığı, travmanın tetikleyici hatırlatıcıları, uyku bozukluğu, ayrılık kaygısı, gerileyen davranış, arkadaş ilişkilerinde kopukluklar ve ölümle ilgili kaygılardır (Pynoos ve Nader, 1993).

9-12 yaşındaki çocuk için önemli problemler arasında sorumluluk ve suçluluk, korku tepkisini tetikleyen hatırlatıcılar, dramatik oyun ve yeniden anlatım, konsantrasyon ve öğrenme güçlükleri, uyku sorunları, güvenlik sorunları, davranış değişiklikleri, somatik şikayetler, ebeveynlerin kaygılarına karşı aşırı uyanıklık, başkalarının davranışları ile aşırı ilgilenme ve rahatsız edici yas tepkileri de etkili olur. Ergen için temel sorunlar vardır; kopma, utanç, suçluluk, kendilik değerini sorgulama, eyleme geçme, yaşamı tehdit eden yeniden hatırlatma davranışları, ilişkilerde ani değişim, intikam duygusu, yoğun öfke, yaşamla ilgili tutumlardaki kopukluklar ve ergenlikten yetişkinliğe erken girişir (Pynoos ve Nader, 1993). Bu problemler, çocuk veya ergenin amaç edindiği gelişim aşamalarını yansıtır. Sonuç olarak çocuğun travmasını ve semptomlarının ve gelişimsel sorunların net bir şekilde anlaşılması, yalnızca uygun bir teşhise teşvik etmekle kalmayacak, aynı zamanda çocuğun anlaşıldığını hissetmeye ve otorite figürlerine güvende başlamasına da destek sağlayacaktır.

Travmaya uğramış 3-8 yaşındaki çocuklarda sık görülen belirtiler

- Çaresizlik ve pasiflik duygusu
- Genelleştirilmiş korku atakları
- Duyguları anlamlandırmada zorluk
- Bilişsel karışıklıklar
- Azaltılmış sözel anlatım
- Travmanın tetikleyici hatırlatıcıları
- Uyku bozukluğu
- Ayrılık kaygısı
- Agresyon
- Ölümle ilgili anksiyete

Travmaya uğramış 9-12 yaşındaki çocuklarda sık görülen belirtiler

- Sorumluluk ve suçluluk duyguları
- Korku tepkilerini etkileyen hatırlatıcılar
- Travmatik oyun ve yeniden canlandırma
- Güçlü duygu korkuları
- Konsantrasyon ve öğrenme ile ilgili zorluklar
- Uyku bozukluğu
- Güvenle ilgili sorunlar
- Davranış değişiklikleri
- Somatik şikayetler

- Ebeveyn kaygısına karşı karşıt tepki geliştirme
- Başkalarının davranışları ile aşırı ilgilenme hali
- İleri düzeyde yas tepkileri

Travmaya uğramış ergenlerde sık görülen belirtiler

- Önyargısız olma hali
- Utanç ve suçluluk duygusu
- Rol yapmak
- Kendilik değeri ya da algısındaki değişiklikler
- Hayatı tehdit eden canlandırma atakları
- İlişkilerde beklenmedik değişimler
- İntikam duygusu
- Aşırı öfke
- Hayatla ilgili tutumlardaki değişiklikler
- Yetişkinliğe erken giriş

TEDAVİ YOLLARI

Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Psikodinamik Terapi

Klinisyenler kapsamında TSSB için kısa zamanlı psikodinamik tedavi ekolleri geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bu ekoller kapsamında Horowitz (1997), Krupnick (2002) ve Lindy (1993) vb. klinisyenlerin tedavi protokollerini kapsamaktadır. TSSB adına 12 seanslık bir psikoterapi tedavi ekolü geliştirmişlerdir. Bu tedavi modeline göre; terapötik ilişkiyi güçlendirerek bilinçdışı çalışmalarla ilgili farkındalık kazandırmak, kişinin arzuları, duyguları ve dürtüleri ile ilgili geliştirmiş olduğu savunma mekanizmalarını kanıksamak, travmaya odaklanarak travmayla bağlantılı kişisel ve kişilerarası konuları pekiştirmek ele alınmaktadır. Diğer bir ifadeyle bu ekolde; travma ve travma öncesinde bireyin kazanmış olduğu ilişki anlayışı ve benlik arasındaki duygu ve düşünce bütünlüğü korunmaya odaklanmıştır.

Modelin 3 aşaması vardır:

1. Çalışmayı birlikte yürüterek geliştirmek ve kişinin hikayesini anlatmasına izin vermek,
2. En in ayrıntısına kadar çalışmak
3. Travma ve kaygı ile alakalı problemlerle ilgilenmek, tedaviye ek olarak danışanı travmanın etkilerini hususunda bilgilendirmeyi ve desteklemeyi amaçlamak (Schottenbauer vd., 2008)

Psikodinamik Psikoterapi Kavramları ve Terapi Süreci

Travma ile İlgili İntrapsişik Çatışmalar

Psikodinamik psikoterapi kullanılan uyumsuz savunma mekanizmalarını saptamayı hedeflemektedir (McWilliams, 1994). Bu ekolde savunma mekanizmaları değil bununla birlikte arzular ve korkular da yorumlamaya çalışılır. Arzu, korku ve savunma oluşumuna bu alanda çatışma üçgeni denir. Bu üçgen ego ve dürtü odaklı psikanalistler kapsamında psikanalitik ve psikodinamik psikoterapinin merkezi kabul edilir (Frederickson, 1999). Travmatik deneyimler, intrapsişik çatışmanın gelişmesi için gerekli altyapı oluşturan iç içe duygular ve fantezileri tetikler. Zarar veren veya zarar verilmesine izin veren kişilere karşı aşırı öfke duyguları, başkalarına olan güvensizlik nedeniyle fazlalaşan kayıp korkusu ve bozulan bağlılıklarla çatışabilir. Bireyin mücadelelerini daha iyi anlamalarına ve daha uyumlu içsel nesne temsilleri oluşturmalarına yardımcı olmak için çatışma kaynaklarını belirleme ve çözmeye yardımcı olur.

Dissosiyasyon ve Diğer Savunmalar

Savunma mekanizmaları travmatik deneyimlerin kazancı ile ilgilidir. Savunmalar, kişinin uygunsuz olarak edindiği istek, ihtiyaç, duygu veya dürtülerle baş etmenin psikolojik unsurlarıdır (Paulhus vd.,1997; Perry ve Cooper, 1986). Travma gibi olumsuz hayat kazançları savunma mekanizmalarının işleyişinde de sorunlar çıkarabilir (Vaillant, 1992). TSSB’ de öne çıkan savunma mekanizmaları; çözülme, bastırma karşı fobik bir duruş ve saldırganla özdeşim gibi savunmalardır. Dissosiyatif durumlar, travmanın acı verici yönlerinin yeniden ortaya çıkması ile yaşanan dehşeti hatırlatan kaygı dahil yoğun duygulanımlarla eş zamanlı olabilir. Bu aşamada gaye; birbiriyle ilintisiz duyguları ve hatıraları bütünleştirmeye zorlar. Ben ne zaman ve nasıl meydana geldiğini ve kişinin fantezi dünyasında ki ilişkisini anlamlandırmaya uğraşır.

Saldırganla Özdeşim

Hasta kendiyle olan imajını, saldırgan bir kişinin imajıyla, öncelikle de mazide onlar üzerinde gücü olan bir temsille birleştirir. Böylece hasta, güçlü ve savunmasız olmanın zorlayıcı arzuları ve kendileri incelerken başkalarına zarar verme gibi zorlayıcı isteklerle, travmanın failleri ile özdeşleştirebilir. Ne fanteziler veya istekler etken suçluluk hissini tetikleyebilir ve genellikle bilinç dışında tutulur.

Suçluluk ve Utanç

TSSB’de danışanların reaksiyonları genellikle bilinçli veya bilinçdışı bir suçluluk duygusu ile birlikte travmatik deneyimle alakalı utanç ve cezalandırmaya zorunlu hissettikleri ile ilgili çatışmayı duygu ve isteklerle bağlantılıdır. Travmaya uğramış hastalar bir saldırganın, tecavüzcünün veya istismarcının kendilerine davrandığı insanlıktan çıkarma ve tiksinti duygusunu kendisiyle bütünleştirmiş hissedebilir.

Tedavinin İlk Aşamaları

1. Güvensizliği Sürdürme, Anlatı Tutarlığında Bozulmalar, Utanç ve Dehşet
2. Travmatik Olayların ve İlişkili Semptomların Keşfi
3. Semptomların Anlamlarının Keşfi
4. Geçmiş Travmaların Gözden Geçirilmesi
5. Travmanın Yeniden Deneyimlenmesi
6. Travmanın Tekrarı

Tedavinin Orta Aşaması

1. Psikodinamik Formülasyon
2. Aktarım Tepkileri
3. Karşı Aktarım Tepkileri
4. Sonlandırma

Travma Odaklı Çocuklar ve Ergenler için Bilişsel Davranışçı Terapi

Travma sonrası tepkilerin anlaşılması bakımından bilişsel faktörler önem kazanmış ve travmaya maruz kalmış kişi tarafından anlamlandırılması ve yaşanan olayın veya duruma karşı verilen reaksiyon hakkındaki negatif yorumlara odaklanılmıştır. Aslında bu negatif yorumların kişinin kendilik algısı ile ilgili zayıflığını beslediğini ve kişinin genel olarak bütün yaşam alanlarına, kişilerarası etkileşimine etki ettiği görülmektedir. BDT’de amaç; danışanın duygu,

düşünce ve davranışlarını ele almakta olup bu sözcükler arasında sürekli etkileşimi bütünsel bir yapı içerisinde değerlendirmektir.

Travmatik Çocuk için BDT’de Temel Adımlar

- Duyguları ve fiziksel tepkileri tanımak
- İlişkili düşünceleri tanımlayın (örn; yorumlar yüklemeler ve beklentiler),
- Bilişsel yeniden yapılandırma veya kendi kendine konuşma ile başa çıkma,
- Aşamalı kas gevşemesi
- Hayali maruz kalma
- Öz değerlendirme ve ödül

Bilişsel Davranışçı Terapinin Standart İşleyişinin Ana Hatları

1. Terapist, belirli semptomların gelişiminin yanı sıra durumsal belirleyiciler ve zamansal gidişatla ilgili bilgileri ortaya çıkarır. Mevcut sorunun doğasına ilişkin nesnel ve öznel veriler toplanır.
2. Çocuk ve ebeveynleri veya diğer bakım verenlerle birlikte bir hedef listesi geliştirilir. Bilişsel formülasyonu ve tedavi önerileri çocuk ve ebeveynleri ile paylaşılır.
3. Temel inançlar, tutumlar, varsayımlar, beklentiler, yüklemeler, hedefler ve benlik ifadeleri veya otomatik düşünceler tespit edilip tanımlanır. Hastalar olumsuz veya uyumsuz düşünce ve duyguları tanımayı öğrenirler. Kendini izleme girişimleri ödüllendirilir.
4. Belirli davranışsal ve kişiler arası beceri eksiklikleri belirlenir.
5. Semptomları sürdüren tıbbi, sosyal ve çevresel faktörler belirlenir. Sosyal ve çevresel arasında stresli yaşam olayları olabilir veya semptomların çocuğun hayatındaki başkaları tarafından modellenmesini ve pekiştirilmesi söz konusu olabilir.
6. Bilişsel ve davranışsal müdahaleler, çocuğun özel ihtiyaçlarına göre seçilir ve uygulanır.
7. Ev ödevi verilir. Çocuk, seans sırasında bilişsel veya davranışsal becerileri uygular. Müdahalelerin açıkça anlaşıldığından, çocuğun ödevi yapmaya motive edildiğinden ve müdahalenin faydalı olacağına inandığından emin olmaya çalışılır. Ev ödevinin başarıyla tamamlanmasını engelleyebilecek faktörler belirlenir ve ele alınır.
8. Müdahalenin etkinliği, nesnel ölçümler, davranışsal gözlemler değerlendirilir
9. Nüks önleme müdahaleleri tanıtılır. Takip veya destek seansları planlanır.

Tedavi Aşamaları

Psikoeğitim ve Tedavi İle İlgili Bilgilendirme

Danışana ilk olarak travmanın reaksiyonları, kendi deneyimlediği belirtiler ile örneklendirilebilir özünde açıklanmaktadır. O esnada hastanın reaksiyonları normalleştirmelidir. Travma belirtilerinin, tedavi süresi boyunca azalacağı ve bu olumsuz yaşanılmaya farklı bir bakış açısı kazanacağı uygulanmaktadır (Whitworth, 2016). Danışandan alınan bilgiler ışığında oluşturulan formülasyon genelinde, hastaya travma belirtilerini süregelen unsurlarını açıklanmaktadır. Formülasyonu oluşturabilmek için danışandan detaylı bir öykü alınmalıdır. Bu bilgilendirmelerle birlikte tedavide nasıl bir yol izleneceği ve kullanılacak yöntemler özet olarak uygulanarak, kişinin ev ödevleri veya egzersizler yoluyla terapide edinilen öğrenmelerin uygulama açısından önemli olduğunun üstünde durulmalıdır.

Travmatik Anılara Ait İmgelerin Üzerine Gitme

Danışanın olumsuz deneyimini yani zedeleyici olayı detaylı bir biçimde, duygularını bastırmadan ve zihninde imajine ederek aktarmasını içeren bir tekniktir. Danışandan rahatsız edici olayı tekrar görmesini ve şu anda yeniden oluyormuş gibi anlatması beklenir. Danışanın

gözleri kapalı ve olay esnasındaki duygular, fiziksel belirtiler ve düşüncelerin olduğu gibi aktarılması şeklindedir. İmgelerin üzerine gitme alıştırmaları, anksiyete ve yoğun kaygı azalana kadar tedavi boyunca devam etmektedir (Leahy, 2004). Terapistin buradaki amacı danışanın travmatik deneyimlerini canlandırmaya duygusal tepkilerine güvenilir bir şekilde yol göstermektir. Terapistin yeterli seviyede müdahalesi olabilir çünkü danışanın kendi ifadeleriyle ile zedeleyici durumu aktarması önemlidir.

Tramvaya Ait Uyaranların yerinde Üstüne Gitme

Maruz bırakma, kişi bakımından zedeleyici olaya dair anıların çağrıştırılmasına sebep olan çok tipte eylemi barındırmaktadır. Terapi açısından maruz bırakma kaygıyı yatıştırmak gayesiyle korkulan uyaranların üzerine gitme ve canlandırılarak, yeniden yaşamak anlamını taşımaktadır. Bir klinisyenin rehberliğinde danışanın korkulan nesneler veya durumlarla doğrudan yüzleşmesi şeklinde ifade edilebilmektedir. Ev ödevlerinin kayda alınması ya da not alınması terapist ve danışan açısından ilerlemenin görülebilmesi açısından ve seanslar dışında da tedavinin sürekliliğinin sağlanabilmesi için önemli bir adımdır.

Bilişsel Yeniden Yapılandırma

Danışan durum anında oluşan inançlarını ve düşüncelerini hatırlayarak, bu inançların nasıl oluştuğunu ele alarak, şimdi hatırladığı veriler ile karşılaştırmaktadır. Hasta sarsıcı durumdan sonra temel inançlarını değiştirmekte bundan sonra bu inançların gerçekçi düşünmce olmadığına inanmalıdır. Danışan, terapist yardımı ile gerçekçi olmayan inançlarını, yetersiz olduğuna dair bakış açısını yeniden ele aldığı anda, bu süreç danışanın olumlu bir kendilik algısı yaratmasına yardımcı olmaktadır. Travmatik olay kişide oluşan güven hissi, güvenlik deneyimleri, güç veya kontrol mekanizması, kendine ösaygı, yakınlık, kişilerarası etkileşimler gibi düşüncelere zarar verir. Hastada bu negatif deneyimleme ile birlikte otomatik düşünceleri ve bilişsel çarpıtmalara neden olmaktadır. Kognitif olumsuz inançlar genellikle danışanla ilk seans kapsamında, öykü alımı esnasında olmaktadır.

Sokratik sorgulama, somut bilgiye ulaşmak, bilgiyi farklı ama paralel bir şekilde getirmek, ilişkilendirmek, bilgi ya da yeteneğin belli bir probleme yönelik uygulamak, problemi parçalara bölmek, farklı görüşler ile problemi çözmeye cesaretlendirmek ve normlara göre değer yargılaması yapmayı hedeflemeyen soru tiplerinden oluşmaktadır. Yönlendirilmiş keşif tekniğinde, soru dizisi ile danışanın ruh hali nedeniyle farkına varamadığı bir durumu ya da bilgi görebilmesini sağlamayı hedeflemektedir. Seans sırasında ortaya çıkan bilginin özetlenmesi ile ortaya çıkan bu yeni bilginin eski hatalı inancı uygulanarak, bu yeni bilgi ile birlikte değerlendirmenin tekrardan yapılmasına dayanmaktadır.

Çifte standart tekniği ile danışanın örnek olgular sunularak böyle durumlarda kendisine nasıl davranacağı ve kendisine nasıl davranıldığı gibi benzer durumu değişik açılardan gözden geçirerek değerlendirme yapması istenmektedir.

Tedavi Sonlandırma

En son görüşmede, ev egzersizleri, ödevlerine odaklanılır. Terapi kapsamında elde edilen kazanımlar da ele alınmalıdır. Bununla birlikte sağlam bir ev ödevi olabilir ve tedavi de dinlen beceri ve kazanımların bir özeti oluşturarak, danışana göre gelecek için iyi bir yönerge oluşturabilmektedir. Bu terapinin hastaya göre çok zorlayıcı olduğu söylendiğinde, hastanın cesareti ve gayreti için onurlandırılmalıdır. Danışan bununla birlikte egzersizlere ve belirtilerin tekrar gün yüzüne çıkmaması terapide uygulanan yöntemlerin öneminidetaylıca anlatarak uygulanmaya devam etmesi istenmektedir. Seanslar sonlandırıldıktan sonra, danışan zedeleyici

hayatına daha iyi tedavi sürecinin etkinliğini sürdürüp sürdüremediği oluşturulan takip seansları ile karşımıza çıkmaktadır.

Emdr

Terapistler EMDR'nin çocuklarda başarıyla kullanılmasını kesinlemek için güvenli bir psikolojik yer yaratmayı özel olarak altını çizmektedir. Diğer prosedürler de olduğu gibi, EMDR çocuklarda yalnız terapistler tarafından çocuklarla çalışma konusunda kendini güvende ve özgür hissediyorsa kullanılmalıdır (Greenwald,1999; Johnson,1998; Lovett, 1999; Tinker ve Wilson, 1999). İlk olarak hikaye alma aşamasında, ebeveynin çocuk odada iken terapisti sorunla alakalı bilgilendirmesi ardından da çocuk durumu kendi diliyle ve anladığı tarzda anlatırken odadan ayrılması yararlı olabilir. Bu iki aşamalı süreç ebeveynlerin otoritesinin söylemeden terapist aktarılmasına izin verir ve çocuğun terapistin ilgisi özellikle ona yöneldiğinde kendini özel hissetmesine yardımcı olur. Tedavi seansında çocuğun hedefe üst düzeyde odaklanmasını sağlayabilmek için çocuk ebeveynlerinden ayrı iken görülmelidir (Lovett, 1994). Terapist danışana elinden geldiğince rahat etmesi için her türlü çabayı göstermesi gerekir. Çocuğa bir sonraki tedavi seansında yanında en sevdiği, değer verdiği bir oyuncak hayvani ya da başka bir oyuncu getirmesine müsaade ederek bu hedefe ulaşmak kolaylaştırılabilir. Çocuğun dikkatini artırmak için standart protokolü birçok yönden değiştirmek gerekmektedir. Özellikle terapist odak noktası olarak birçok çevresel uyararla ilgilenme ihtiyacı duymalıdır. Çocukların tedavisinde yapılan bazı değişiklikler şöyle maddelenebilir:

Duyguların Somut Tanımları

Çocuklar genellikle hislerini SUD ölçeği kullanarak kavramsallaştıramazlar. Çünkü çocuklar için bu çok soyut bir kavramdır. Terapist bir duygunun ifade edilebilmesi ve büyüklüğünün anlaşılabilmesi için çocuktan ellerini kullanmasını isteyebilir. Örneğin; elleri göğüs hizasında, kollar sandalyenin kollarına paralel olacak şekilde tutarak ya da çocuğun olumsuz tecrübesini aklına getiren başka bir kelimeyle anlatabilir. Çocuklara bunları somut bir biçimde göstererek rahatsızlıkları ile alakalı değişimleri doğru bir biçimde bildirimleri öğretebilir; örneğin eli yere yakın tutmak küçük bir acıyı ifade ederken omuz hizasında tutulan bir el büyük bir acıyı ifade edebilir.

Çocuğun İlgisini Canlı Tutmak

Terapist çocuğa göz takibiyle alakalı yardımcı olabilmek için parmaklarının üzerine mutlu yüzler çizebilir ya da kukla ve başka oyuncaklar da kullanabilir. El tekniği küçük bir çocukta kullanılırsa başı ile birlikte gözleri de hareket edebilir. Birçok çocuk için en önemli uyarım olan dokunma yoluyla olandır. İkili uyarımın yakın bir vakitte başlayan yeni bir şekli olan kelebek kucaklaması odak anıyı sürekli yeniden çizmekle birlikte kullanılarak travmaya maruz kalan çocuğa başarıyla uygulanabilir.

Kognisyonlar

Tekrardan işleme bittiğinde pozitif kokmuşsa yerleştirilir. Çocukların art arda setlerde, detaylar için baskı yapmadan, bu negatif kognisyonlara odaklanmalarını sağlamak, bu emirlerin sebep olduğu endişelerin yok olmasına imkan tanır. Okul çağındaki çocuklarla çalışırken negatif ve pozitif kognisyonlar tavsiye etmek yerine, çok iyi yapılandırılmış olmasalar bile çocukların kendi inançlarını açığa çıkarmak seçilmektedir. Çocuklar sıklıkla çevresel bir kontrol noktası işaret eden ifadelerle yanıt verir.

Tedavi Etkilerini Genellemek

Çocuğun aktarabilecek kişisel hatıraları tedavi etmenin yanında, çocuğun sadece istismarcı fokuslanmasıyla, yani istismarcının spesifik bir harekette bulunduğunu incelemekten de bu tedaviyi kullanmak tavsiye edilmektedir. İstismarının belli bir eylemi yapan imgesi yerine bu duran resmi kullanmak, sabit resmin ipucunu barındıran tüm hatıralara kapsayan bir duyarsızlaşmaları etkisi yaratır.

Yaratıcı Terapi

Terapistler çocukların tedavisinde yaratıcı sürecin resim çizmek kum havuzunda oynamak gibi etkinliklerin yararının farkına varmışlardır. (EMDR Network,1991). Çocukların olumsuz mesele ya da istismarcı ile alakalı hislerini o nesne ile ilişkilendirmelerine, aktarmalarını elde etmek uygun temel oluşturulmuşsa, kum havuzu oyunu, oyuncak bebekler ve parça oyunlar çocuklar için gaye olarak kullanılabilir. Bu gayeleri kullanarak tam EMDR prosedürü uygulanır.

SONUÇ

Birçok kişi çocukluk ve ergenlik çağında önemli travmaya bağlı stresörler yaşar. Bu travmalar sıklık, yoğunluk ve etki bakımından önemli değişkenlikler gösterebilir. Akran çatışmaları, aile üyelerinde kayıp gibi değişkenler stres faktörlerinde oldukça yaygındır. Çocukluk çağı travmatik olayları, daha az yaygın olmakla beraber, psikolojik olarak bunaltıcı olma olasılıkları daha yüksektir. Bundan dolayı potansiyel olarak çocuğun güvenlik ve emniyet duygusu tehdit altında olmuş olur ve korku, utanç çaresizlik, değersizlik, öfke gibi duyguların açığa çıkmasına sebep olmuş. Çocukluk çağı travmalarında cinsel veya fiziksel istismar, aile iç veya toplumsal şiddete maruz kalma, bir aile üyesinin ölümü veya başka yollarla travmatik kaybı gibi sebeplerle travmatik olayları görebiliriz.

Kullanılan terapi yöntemlerinden EMDR'in travmatik olaya ilişkin protokolleri durumu duyarsızlaştırma adına çokça etkili olduğu söylenebilir. BDT modelinin de aşamalı olarak etkin hale getirilmesinde çocuk ve ergen üzerinde olumlu ilerleme kaydedeceği söylenebilir. Psikanalitik yaklaşım çocuklara uygulansa da daha çok ergen ve yetişkin bireyler de daha etkin olduğu söylenebilir.

KAYNAKÇA

- 1.Aker, T.,Ayata, B., Özveren, M., vd. (2002). Zorunlu iç güç: ruhsal ve toplumsal sonuçları. *Anadolu psikiyatri dergisi*. 3: 97-103.
- 2.Aker, T. (2012). *Temel sağlık hizmetlerinde ruhsal travmaya yaklaşım*. Ankara: Türkiye psikiyatri derneği ruhsal travma ve afet psikiyatri çalışma birimi.
- 3.Alpaslan, A. H. (2014). Çocukluk döneminde cinsel istismar. *Kocatepe tıp dergisi*, 15 (2), 197-201
- 4.Amerikan psikiyatri birliği. (1952). *Sen bozuklukların teşhisi istatistiksel ilk kitabı*. Washington, DC.
- 5.Amstaster, A. B., Aggen, S. H., Knudsen, G. P., Reichborn- Kjennerud, T. ve Kendler, K. S. (2013). Potentially traumatic event exposure, posttraumatic stress disorder, and Axis I and II comorbidity in a population-based study of Norwegian young adults. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(2), 215-223
- 6.Appel J., & Beebe G. (1946). Preventive psychiatry; an epidemiologic approach. *Journal of the American Medical Association*, 131, 1469-75
- 7.Auperle, R. L., Melrose, A. J., Stein, M. S., Paulus. (2011). MP:Executive function and PTSD: Disengaging from trauma. *Neuropharmacol*, 1-5
- 8.Başterzi A.D. (2018). Ciddi travmalar sonrası akut dönemde ilk ruhsal değerlendirme ve müdahale. *Türkiye Psikiyatri Derneği Sürekli Eğitim / Sürekli Mesleki gelişim Dergisi*, 8(1), 24-36.
- 9.Bessel A., Van der Kolk. (2001). The psychobiology and psychopharmacology of PTSD. *Human psychopharmacology clin exp*, 16, 49-64.
- 10.Bezirci, A. (1997). *Varoluşçuluk*. Say Dağıtım, Ankara
- 11.Bremner, J. D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin N Am*, 17:523-538.
- 12.Breslau, N. (2002). Psychiatric morbidity in adult survivors of childhood trauma. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7:80-88.
- 13.Brewin, C. R., Andrews, B. And Valentina, J. D. (2000). Metaanalysis Of Risk Factors For Posttraumatic Stress Disorder In Traumaexposed Adults. *Journal Of Consulting Clinical Psychology*, 68, 748-766.
- 14.Brown, G.W. (2002). Measurement and the epidemiology of childhood trauma. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7: 66-779.
- 15.Brodzinsky, D. M., Schechter, D. M., Singer, L. M., & Braff, A. M. (1984). Children's understanding of adoption, *Child Development*, 55(3), 869- 878.
- 15.Büke, A. S. (2006). *Travma. Çocukluk çağı travmaları*, (Editör: Rıza Doğan, İrfan Taştepe, Tuba Liman). Ankara: Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 767-788.
16. Can, İ. Ö., Uyaniker, Z.D., Ulaş, H., Karabağ, G., Cimilli, C., & Salaçın, S., (2013). Ruhsal Travma Duyguları. *Nörfopsikiyatri arşivi*, 50, 230-236.
- 17.Caspi, A Vshalom, Elder Jr., Glen H. (2017). *Ortaya Çıkan Aile Kalıpları: Sorunlu Davranış ve İlişkilerin Nesiller Arası Gelişimi. Aile içi ilişkiler, karşılıklı etkiler* (Derleyen: Hinde & Hinde Sınırsız yayınları), Ankara.

18. Connor K.M., Davidson, J.R.T, Lee, L, C. (2003). Spirituality, resilience, and anger in survivor of violent trauma: a community survey. *J Trauma Stress*, 16(5):487-494.
- 19.Çervatoğlu, P. G. (2000). Psikolojik travma ve sonuçları: tarihsel arka plan ve güncel kavramlar üzerine gözden geçirme. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 8(1),5-8.
20. Davis, M. H. (1994). *Social psychology series. Empathy: A social psychological approach*. Westview Press.
- 22.Ehlers, A. Ve Clarck, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behavior Research and Therapy*. 38(4), 319-345.
- 23.Elloson JW,Ross CA (1997). Childhood trauma and psychiatric symptoms. *Psychol Rep*, 80: 447-450.
- 24.Eisenberg, Arlene; Murkoff, Heidi E., Hathaway, Sandee E. (2003). *Çocuğunuz Büyürken Sizi Neler Bekler. (Çev: Dr. Dilek Tunalı)*, Epsilon Yayıncılık, İstanbul.
- 25.Foa, E. B., Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear. Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin* 99(1): 20-35.
- 26.Galea S, Nandi A, Vlahov, D. (2005) The epidemiology of posttraumatic stress disorder after disasters. *Epidemiol Rev* 27:28-91
- 27.Güler, N., S., Boztaş, Z. ve Aydoğan, S. (2002). Anneleri Tarafından Çocuklara Uygulanan Duygusal ve Fiziksel İstismar/ İhmal Davranışı ve Bunu Etkileyen Faktörler. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24 (3),128-134.
- 28.Herbert C. (2019). *Travma Sonrası Psikolojik Tepkileri Anlamak: Travmaya Uğrayanların ve Aileleri İçin Rehber*. Psikonet yayıncılık. İstanbul.
- 29.Herman, J.L. (2016). *Travma ve İyileşme*. Literatür Yayınları 4. Baskı. İstanbul
- 30.Horowitz, M. (1986). Stress Response Syndromes, *Nortvale*, 93-94.
31. Ishizawa, H., Kubo, K. (2013). Factors Affecting Adoption Decisions: Child and parental Characteristics. *Journal of Family Issues* 35 (5):627-653. doi: 10.1177/0192513X13514408.
32. Juffer F. & Van IJzendo. (2007). "Adoptees Do Not Lack self-Esteem: A Meta-Analysis of Studies on Self-Esteem of Transracial, International, and Domestic Adoptees" *Psychological Bulletin* 133, 1067-1083. doi:10.1037/0033- 2909.133.6.1067.
33. Kadushin (1970). *Adopting Older Children*. Columbia University Press, New York.
34. Kotch, J. B., Lewis, T., Hussey, J. M., English, D, Thompson, R., Litrownik, D. K., Bangdiwala, S. 1., Margolis, B. & Dubowitz, H. (2008). Importance of early neglect for childhood aggression. *Pediatrics*, 121 (4), 725-731.
35. March. K. & Miall, C. (2000). Adoption as a family form. *Family Relations*. 49, 359-362.
36. Mertz, E. C. & McCall, R. B. (2010). Behavior problems in children adopted from psychosocially depriving institutions. *Journal of Abnormal Child Psychology* 38, 459-470.
37. Pantell, R., Fries, R. F. & Vickery, D. M. (2009). *Çocuğumuza İyi Bakın*. Paloma Yayıncılık, İstanbul.
38. Reitz M. & Watson K. W. (1992). *Adoption and the Family System*, Guilford: New York.

39. Scarr, S. (1981). *Race, social class, and individual differences: New studies of old problems*. Lavanence Erlbaum: Hillsdale, NJ.
40. VSchofield, G. & Beek, M. (2005). Providing a secure base: parenting children in long-term foster family care. *Attachment & Human Development*, 7, 3—25.
41. Shelov, Steven P., Altmann, Remer Tanya (2015). *Bebek ve Küçük Çocuk Bakımı*, İmge Kitabevi Yayınlan, Ankara.
42. Stein, L. M. & Hoopes, J. L. (1985). *Identity formation in the adopted adolescent*. Child Welfare League of America: New York.
43. Şenol, S. (2006). *Korkular, Gelişimsel Alanlar ve Tedavisi*. Morpa Kültür, İstanbul.
44. Tan, T. & Jordan-Arthur, B. (2012). Adopted Chinese girls come of age: Feelings about adoption, ethnic identity, academic functioning, and global self-esteem. *Children and Youth Services Review*, 34, 1500-1508.
45. Wieder, H. (1977). On being told of adoption. *Psychoanalytic Quarterly*, 46, 1-23.
46. Wimmq J. S., Vmk, E. M. & Reeves, P. M. (2010). Adoptive mothers' perceptions of reactivity and attachment disorder therapy and its impact on family functioning. *Clinical Social Work Journal*, 38, 120-131.
47. Worrell, J. & Goodheart, C. D. (2006). *Handbook of Girls ' and Women 's Psychological Health*. Oxford University Press, Inc.: New York.
48. Zeanah, C. H. & Smyke, A. T. (2008). *Attachment disorders and severe dysregulation*. In M. Rutter, D. Bishop, D. Pine, S. Scott, J. Stevenson, E. Taylor, & A. Thapar (Eds.), *Rutter's child and adolescent psychiatry* (pp. 906-915). London: Blackwell.
49. Zeanah, C. H., Boris, N. W., Bakshi, S. & Lieberman, A. F. (2000). *Attachment disorders of infancy*. In J. D. Osofsky & H. E. Fitzgerald (Eds.), *WAIMH handbook of infant mental health* (Vol. 4, pp. 91-122)., *Infant mental health in groups at high risk* New York: Wiley.

İşyeri Taramasının Akciğer Kanserinde Erken Tanı İçin Önemi

Onur DERDİYOK

Taramanın faydası, bir bireyin tarama sürecinde fiilen deneyimlediği potansiyel zararlar ve faydalar dengesiyle ortaya çıktığı için, bu “kimler taranmalı sorusunun” yanıtı karmaşıktır. Çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmet Görev Gücü tavsiyesinin gerekçesini gözden geçirmekle birlikte bunun Ulusal Akciğer Tarama çalışmasının sonuçlarından türetildiğine de dikkat çekmektedir (MAISONNEUVE 2019). Bu sorunun doğasında var olan zorluk, Ulusal Akciğer Tarama Çalışmasının, yüksek riskli tütüne maruz kalan bir popülasyonda düşük doz BT taramasından önemli bir fayda olup olmadığını değerlendirmek için tasarlanmış olmasıdır. Bu amaç için bir deneme tasarımı seçildi ve akciğer kanseri tarama programına katılımdan fayda görebilecek, değişken tütün ve/veya mesleki maruziyetleri olan bireylerin spektrumunu ele almıyordu. Bu gerilim, önemli bir halk sağlığı sorununu vurgulamaktadır. Tarama denemeleri, hem maniyet hem de bu tür çalışmaları yürütmek ve analiz etmek için gereken zaman tüketimi açısından büyük ve pahalı olma eğilimindedir. Bu yüzden, Bazı araştırmacılar, taramanın geçerli bir çalışmadan klinik bir uygulamaya geçişini ele almak için tarama önerilerini daha verimli bir şekilde uyarlamak için analitik modellerin kullanımını araştırdı (COHEN 2023). Yazarlar tarafından gözden geçirildiği üzere, risk tahmin modelleri etrafında çok sayıda çalışma ortaya çıkmaktadır, ancak bu modelleme çalışmaları yeni olduğundan, bulgularının gerçekten sağlam olduğunu doğrulamak zordur. Bu yeni önleyici hizmete katılmaya karar veren bireyler için tarama ortamında algılanan değer önerisi üzerinde etkisi olabilecek birçok araştırma çalışması yayınlandığından, bu daha fazla inceleme için kritik bir yoldur (bulgularının gerçekten sağlam olduğunu doğrulamak zordur. Bu yeni önleyici hizmete katılmaya karar veren bireyler için tarama ortamında algılanan değer önerisi üzerinde etkisi olabilecek birçok araştırma çalışması yayınlandığından, bu daha fazla inceleme için kritik bir yoldur (PARIS 2023).

2011'de Birleşik Krallık'ta akciğer kanserinden 35.000'den fazla ölüm meydana geldi ve bu, toplam kanser ölümlerinin %22'sini temsil ediyor. Tanı anındaki erken aşama, hayatta kalmanın en güçlü belirleyicisidir (Kovalchik 2013). Ancak hastaların yalnızca %15'ine tanı konulur ve tanı genellikle tesadüfi olur (Baldwin 2014). Sonuçları iyileştirmek için ümit verici bir strateji, düşük doz bilgisayarlı tomografi (LDCT) kullanarak yüksek riskli sigara içenlerde ve sigarayı bırakmış kişilerde erken evre hastalık taraması yapmaktır. Ulusal Akciğer Tarama Çalışması (NLST), göğüs röntgeni ile karşılaştırıldığında yıllık üç LDCT taramasının ardından akciğer kanseri ölümlerinde %20'lik bir göreceli risk azalması buldu (McRonal 2014). Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmet Görev Gücü (USPSTF), taramanın sigarayı bırakma danışmanlığı ile birlikte yapılmasını önermektedir. Bununla birlikte, olumlu bir zarar-fayda tarama oranı, yüksek risk altındaki kişilerin taramaya dahil edilmesine bağlıdır (Quaife SL 2016).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sigara içenlerde akciğer kanseri riski sürekli olduğundan ve eski sigara içenlerde de devam ettiğinden, tarama turlarının optimal sıklığında öncelik grubunda yer almalıdır. İlk olarak, hizmetin sağlık bakım maliyeti açısından tarama sıklığını göz önünde bulundururlar. Daha sık tarama, hizmetin duyarlılığına ve buna bağlı

olarak erken evre kanser saptama sıklığına yardımcı olabilir, ancak tarama hizmetinin verilmesiyle ilgili ekonomik maliyetler vardır. Tersine, Hollandalı/Belçikalı tarama deneme grubu NELSON tarafından bildirildiği gibi tarama aralığı uzarsa, tarama aralığı içinde bulunan semptomla saptanan kanserlerin sıklığı artar (Kovalchik 2013). Belirti tespit edilen kanserlerin ilerlemiş, tedavi edilemeyen akciğer kanserleri olma olasılığı daha yüksektir ve bu da tarama sürecinin başarısızlığını temsil eder. Ek olarak, ilerlemiş kanserin bakımı, erken evre akciğer kanserine kıyasla daha pahalıdır. Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mevcut öneriler yıllık BT taraması içindir, ancak açıkça bu aynı zamanda, tedavi edici, taramayla tespit edilen akciğer kanserlerinin karmaşık dizisi boyunca en verimli şekilde verimini en üst düzeye çıkarmak için daha fazla araştırmanın yararlı olacağı bir alandır.

Ulusal Akciğer tarmalarının araştırma sonuçlarının İncelemede önerildiği gibi, akciğer kanseri taramasına yönelik bu nicel yaklaşımlar, bildirildiği üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile uyumlu koroner arter kalsiyum birikimi ve parankimal akciğer hasarı bulguları gibi düşük doz BT taramalarında görülen diğer tütünle ilişkili torasik bulguların değerlendirilmesine de izin verebilir(MOAYEDI-NIA 2022). Çoğu toplumda en ölümcül üç hastalık için risk altındaki bireyleri de içeren tanımlanmış yüksek riskli bir popülasyonda tütünle ilgili üç hastalığın eşzamanlı analizi, olağanüstü bir halk sağlığı fırsatıdır. Bu üç karmaşık hastalık arasındaki karmaşık etkileşimleri çözmeye yönelik araştırmalar, NELSON'un yanı sıra I-ELCAP'tan araştırmacılarla halihazırda devam etmektedir. İncelemede sigara içenlerin %85'inin akciğer kanserine yakalanmadığına dikkat çekildi (HANAFUSA2023). Düşük doz BT akciğer kanseri taraması yapılan bireylerin sonuçları üzerine yapılan erken araştırmalar, tarama yapılan kişilerin yalnızca %1'inin temel taramada akciğer kanseri olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, BT tarama adaylarının %20'den fazlasında klinik olarak anlamlı koroner kalsiyum kanıtı olabilir ve %25'ten fazlasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) objektif kanıtı olabilir (PAL 2022). Bu göğüs boşluğuyla sınırlı komorbiditeler, düşük doz BT literatüründe kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir ve yoğun şekilde tütüne maruz kalan kohortların taranmasının en iyi uygulama tütün bırakma yaklaşımlarıyla entegre edilmesinin, düşük doz BT taramasının maliyet faydasını artırdığı gösterilmiştir (13.). Ek olarak, koroner kalsiyum durumunun etkileri iyi anlaşıldığından, kardiyoloji topluluğu tarafından klinik müdahaleler zaten geliştirilmiştir (ŠTĚPÁNEK 2022).

Akciğer kanseri taramasına yönelik yapılan bu nicel yaklaşımlar, bildirildiği üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile uyumlu koroner arter kalsiyum birikimi ve parankimal akciğer hasarı bulguları gibi düşük doz BT taramalarında görülen diğer tütünle ilişkili torasik bulguların değerlendirilmesine de izin verebilir. I-ELCAP araştırmaları ile (JUMAT 2021). Çoğu toplumda en ölümcül üç hastalık için risk altındaki bireyleri de içeren tanımlanmış yüksek riskli bir popülasyonda tütünle ilgili üç hastalığın eşzamanlı analizi, olağanüstü bir halk sağlığı fırsatıdır. Bu üç karmaşık hastalık arasındaki karmaşık etkileşimleri çözmeye yönelik araştırmalar, NELSON'un yanı sıra I-ELCAP'tan araştırmacılarla halihazırda devam etmektedir. İncelemede sigara içenlerin %85'inin akciğer kanserine yakalanmadığına dikkat çekildi (PARIS, 2023). Düşük doz BT akciğer kanseri taraması yapılan bireylerin sonuçları üzerine yapılan erken araştırmalar, tarama yapılan kişilerin yalnızca %1'inin temel taramada akciğer kanseri olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, BT tarama adaylarının %20'den fazlasında klinik olarak anlamlı koroner kalsiyum kanıtı olabilir ve %25'ten fazlasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) objektif kanıtı olabilir (16)) . Bu göğüs boşluğuyla sınırlı komorbiditeler, düşük doz BT literatüründe kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir ve yoğun şekilde tütüne maruz kalan kohortların taranmasının en iyi uygulama tütün bırakma yaklaşımlarıyla entegre edilmesinin, düşük doz BT taramasının maliyet faydasını artırdığı gösterilmiştir (JUON 2021)). Ek olarak, koroner kalsiyum durumunun etkileri iyi anlaşıldığından, kardiyoloji topluluğu tarafından klinik müdahaleler zaten geliştirilmiştir (QUAIFE 2017).

Düşük doz BT taraması ile kantitatif görüntüleme verilerinin analizi, klinisyenlerin yoğun tütün bırakma, diyet, egzersiz ve sigarayı bırakma, diyet, egzersiz önerme konusunda daha hedefe yönelik bir yaklaşım sağlamak için tarama sürecine dahil edilen yoğun şekilde tütüne maruz kalan deneklerin bireysel riskini ayırt etmelerine yardımcı olacak oldukça verimli biyobelirteç araçları sağlayabilir. sağlık sonuçlarını verimli ve ekonomik bir şekilde iyileştirmek için diğer yaşam tarzı müdahaleleri ve belirli yeni, hassas ilaç maddeleri. Bu araştırmanın dikkate değer bir miktarı, I-ELCAP grubu ve onların birçok işbirlikçisinden ortaya çıkmıştır. BT tarama bulguları artık birçok başka araştırma grubu tarafından doğrulanmıştır. Şimdiki zorluk, bu yeni ve hızla gelişen bilgi birikimini zaten meşgul olanlara verimli bir şekilde iletmektir (MARKOWITZ 2018).

REFERANS

1. MAISONNEUVE, Patrick, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos. *Lung Cancer*, 2019, 131: 23-30.
2. COHEN, Robert A.; GO, Leonard HT; ROSE, Cecile S. Global trends in occupational lung disease. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2023.
3. PARIS, Lorena, et al. Assessment of Occupational Carcinogenic Risk by Comparing Data from the Italian Register of Occupational Exposures to Carcinogens (SIREP) with the International Agency for Research on Cancer (IARC) Evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20.10: 5850.
4. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013; **369**: 245– 254.
5. Baldwin DR, O'Dowd EL. Next steps and barriers to implementing lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol*. 2014; **87**: 20140416.
6. McDonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res*. 2014; **7**: 362– 371.
7. Quaife SL, Ruparel M, Beeken R, et al. The Lung Screen Uptake Trial (LSUT): protocol for a randomised controlled demonstration lung cancer screening pilot testing a targeted invitation strategy for high risk and 'hard-to-reach' patients. *BMC Cancer*. 2016; **16**: 281.
8. MOAYEDI-NIA, Saeedeh, et al. Occupational Exposures and Lung Cancer Risk—An Analysis of the CARTaGENE Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2022, 64.4: 295-304.
9. HANAFUSA, Mariko, et al. Association between socioeconomic status and net survival after primary lung cancer surgery: a tertiary university hospital retrospective observational study in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2023.
10. PAL, Ramesh Singh, et al. Clinico-radiological and Pathological Characteristics of Lung Cancer and its Correlation with their Occupational Profile among Patients of—Employees State Insurance (ESI) Hospital—A Tertiary Care Center in North India. *The Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 2022, 64.3.
11. ŠTĚPÁNEK, Ladislav, et al. Public Health Burden of Secondhand Smoking: Case Reports of Lung Cancer and a Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19.20: 13152.
12. JUMAT, Mohd Iskandar, et al. Occupational lung disease: A narrative review of lung conditions from the workplace. *Annals of Medicine and Surgery*, 2021, 64: 102245.
13. CHRISTIANI, David C. Occupational exposures and lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020, 202.3: 317-319.
14. JUON, Hee-Soon, et al. Racial disparities in occupational risks and lung cancer incidence: Analysis of the National Lung Screening Trial. *Preventive Medicine*, 2021, 143: 106355.

15. QUAIFFE, Samantha L., et al. Attitudes towards lung cancer screening in socioeconomically deprived and heavy smoking communities: informing screening communication. *Health Expectations*, 2017, 20.4: 563-573.
16. MARKOWITZ, Steven B., et al. Yield of low-dose computerized tomography screening for lung cancer in high-risk workers: the case of 7189 US nuclear weapons workers. *American journal of public health*, 2018, 108.10: 1296-1302.

Afetlerde Psikososyal Destek Profesyonellerinin Travmaya Müdahale Becerilerinin İncelenmesi

Sena KAYA¹
Ahmet TÜRK²

Giriş

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de doğal afetlerin oluşum sıklığı giderek artmakta ve bireylerin yaşamlarında önemli yıkımlara ve travmatik deneyimlere neden olmaktadır (Türk, 2022; Yılmaz vd., 2011). Coğrafyasının önemli bir kısmı dünyanın en etkili fay hatlarının üzerinde olan Türkiye, tarih boyunca fizyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik açıdan ciddi yıkımlara yol açan ve ciddi boyutlarda can ve mal kaybına sebebiyet veren depremler yaşamıştır (Ergünay, 2009; Kaya vd., 2023). Özellikle yüzyılın afeti olarak ifade edilen 2023 yılının şubat ayında meydana gelen Kahramanmaraş ve Hatay merkezli depremlerde ülkemiz ciddi boyutlarda can ve mal kaybı yaşamış, milyonlarca insan evsiz kalmıştır (Güneş, 2023; Tekin & Okuyan-Akcan, 2023).

Deprem gibi ciddi yıkımlar, çok boyutlu kayıplar ve hasarlar meydana getiren travmatik yaşam olayları; hayatın normal akışını sekteye uğratarak bireylerde korku, kaygı, umutsuzluk ve çaresizlik gibi olumsuz duygulanımlara yol açarak bireylerin başa çıkma becerilerini yetersiz bırakabilmekte, hayata uyum sağlamalarını zorlaştırabilmekte, bireylerin kendisine veya dünyaya olan inancını derinden etkileyip bireylerde psikososyal açıdan derin izler bırakabilmektedir (Janoff-Bulman & Berg, 1998; Kangas vd., 2002; Yelboğa, 2023; Yüksel, 2000). Böylesi travmatik yaşam olayları sonrasında bireylerin psikolojik ve sosyal açıdan desteklenmesi oldukça önemlidir. Bu noktada depremlerin bireyler üzerindeki travmatik etkilerini azaltmayı veya tamamen ortandan kaldırmayı hedefleyen psikososyal destek uygulamaları ve psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin önemi karşımıza çıkmaktadır.

Afetler sonrasında sunulan psikososyal destek hizmetleri, bireylerin ve toplumun afet sonucu ortaya çıkabilecek psikolojik sorunlarını önlemeyi, ilişkilerini geliştirmeyi ve normal ya da yeni hayatlarına geri dönmelerine yardımcı olmayı amaçlayan multidisipliner sosyal hizmet müdahalesidir (Aktaş, 2003). Psikososyal destek uygulamaları insanların kendi kapasitelerinin farkında olmalarını sağlayarak güçlenmeleri ve gelecekte karşılaşılabilecekleri afetlerle başa çıkmalarına yardımcı olmayı hedefleyen multidisipliner uygulamaları içermektedir (Demiröz, 2022a; Reyes & Elhai 2004). Yapılan psikososyal müdahaleler dört temel düzeyde ele alınmaktadır. Bunlardan ilki, bireylerin temel ihtiyaçlarının karşılanması ve güvenliğin sağlanması; ikincisi sosyal ilişki sistemlerinde bozulmaları onarabilmek adına aile üyelerinin yeniden bir araya getirilmesi ve toplum desteğinin sağlanması; üçüncüsü uzmanlar tarafından gerçekleştirilen bireysel, aile ve grup düzeyinde psikososyal müdahaleleri ve

¹ Sosyal Hizmet Uzmanı, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

² Öğretim Görevlisi, Sinop Üniversitesi

dördüncüsü ise psikososyal müdahalelerin yetersiz kaldığı durumlarda karşılanan psikiyatrik girişimleri kapsamaktadır (Tomas vd., 2019).

Afetlerde psikososyal destek profesyonelleri, afet mağdurlarına duygusal, sosyal ve pratik destek sunan uzmanlardır. Psikososyal destek profesyonelleri travma sonrası iyileşme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (Tuncay, 2004). Travma mağduru bireylerin yaşamış oldukları travmatik olayları anlamlandırma ve meydana gelen olumsuz duygulanımlarla başa çıkma stratejileri geliştirmelerine yardımcı olmaktadır. Olayların ve bireylerin biricikliği düşüncesinden hareketle her bireyin gereksinimlerini, örseleyici deneyimlerini ve bireysel özelliklerini değerlendirip bireylere uygun terapötik yaklaşımını belirlemektedir (Saakvitne & Pearlman, 1996). Bu noktada travmatik yaşam deneyimlerine müdahalede bulunacak profesyonellerin etkili ve hızlı bir şekilde uygulamalar gerçekleştirebilmesinde ve uygun terapötik yaklaşımı değerlendirebilmesinde travmaya müdahale becerilerini geliştirecek eğitimler alması oldukça önemlidir (Menscher & Maul, 2016). Hem bireysel boyutta hem de toplumsal boyutta travmatik olaylar sonucunda mağdur olan bireylerle çalışan profesyonellerin lisans sürecinde veya sürekli eğitim programları çerçevesinde travmaya müdahale becerilerini geliştirmeleri; travmaya ilişkin teknik, yöntem ve bilgilerle kendilerini donatmaları gerekmektedir (Saakvitne & Pearlman, 1996). Bu noktada profesyonellerin travmaya müdahale becerileri eğitim/öğretim, iyi bir staj, süpervizyon desteği, farklı uygulama alanlarına hakim olma, travmatik yaşam olaylarına ilişkin deneyim kazanma, etkin/etkili dinleme, duygularını kontrol edebilme, detaylara odaklanabilme ve işbirliğine açık olma gibi faktörler çerçevesinde gelişmektedir (Menscher & Maul, 2016). Aynı zamanda literatürde erkeklerin daha rasyonel düşüncelerle hareket ettikleri, travmatik olaylar karşısında daha az duygusal tepkiler verdikleri, stresli durumlarla başa çıkma becerilerinin kadınlardan yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Bilican-Gökkaya, 2018; Scheier & Carver, 1992; Yerlikaya, 2007). Yapılan çalışmalarda profesyonellerin travmayla baş etmede önemli bir faktör olan ikincil travma durumlarının meslek grupları arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (Gürdil, 2014; Gürdil-Birinci & Erden, 2016; Zara & İçöz, 2015). Bununla birlikte geçmişin travma deneyimi olan bireylerin bir kişinin yaşadığı travma veya zorlu yaşam deneyimi sonrasında olumlu yönde psikolojik, duygusal ve kişisel gelişim göstermesini ifade eden travma sonrası büyüme durumunu yaşayabileceği belirtilmektedir (Bray, 2018; Karataş, 2020). Bu bağlamda psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin cinsiyet, travma eğitimi alma durumu, geçmiş travma deneyimi ve meslekle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan literatür incelenmesinde travmatik yaşam olayları sonucunda mağdur olan bireylerle mesleki uygulamalar gerçekleştiren psikososyal profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerini tespit etmeye odaklanan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bağlamda şubat ayında meydana gelen depremler sonrasında psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerini incelemeyi amaçlayan bu araştırmanın literatürdeki bu önemli boşluğu doldurarak yeni yapılacak çalışmalara ve politika yapılara referans olacağı düşünülmektedir. Buradan hareketle bu çalışmada psikososyal destek profesyonellerinin,

1. Travmaya müdahale becerileri ne düzeydedir?
2. Travmaya müdahale becerileri cinsiyete göre farklılaşmakta mıdır?
3. Travmaya müdahale becerileri daha önce travmatik yaşam deneyimi olup olmama durumuna göre farklılaşmakta mıdır?
4. Travmaya müdahale becerileri eğitim süreçlerinde travmaya müdahale konusunda spesifik bir eğitim alma durumuna göre farklılaşmakta mıdır?
5. Travmaya müdahale becerileri meslek gruplarına göre farklılaşmakta mıdır? sorularına cevap aranmıştır.

Yöntem

Araştırmanın Modeli

Nicel yaklaşımın benimsendiği bu çalışmada çalışmanın amacı doğrultusunda genel tarama modellerinden iki veya daha fazla sayıdaki değişkenler arasında birlikte değişimin varlığını ve derecesini belirlemeyi hedefleyen ilişkisel tarama modeli kullanılmıştır (Karasar, 2003).

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini 2023 yılı Şubat ayında Kahramanmaraş ve Hatay merkezli depremler sonrasında psikososyal destek uygulamalarına katılan profesyoneller oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini ise 289 kişiden oluşmaktadır. Araştırmaya katılanların 169'u (%58,5) kadın ve 120'si (%41,5) erkektir. Katılımcıların 152'si (%52,6) evli olup 137'si (%47,4) bekaardır. 23-62 yaş aralığındaki katılımcıların yaş ortalaması $\bar{x}=32,63\pm8,60$ 'tür. 221'i (%76,5) lisans ve 68'i (%23,5) lisansüstü eğitim düzeyine sahip profesyonellerin 97'si (%33,6) sosyal hizmet uzmanı, 62'si (%21,5) psikolog, 47'si (%16,3) rehberlik ve psikolojik danışman, 43'ü (%14,9) sosyolog ve 40'ı (%13,8) çocuk gelişimcidir.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada psikososyal destek profesyonellerinin sosyal ve demografik bilgileri hakkında veri elde etmek adına araştırmacılar tarafından oluşturulan kişisel bilgi formu ile psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerini ortaya koymak amacıyla Travmaya Müdahale Becerileri Ölçeği kullanılmıştır.

Travmaya Müdahale Becerileri Ölçeği

Ölçek, Taytaş & Tanhan (2022) tarafından psikolojik danışmanların travmaya müdahale becerilerini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Bilişsel ve duygusal olmak üzere iki alt boyuttan oluşan ölçek 5'li likert (1= Tam bana göre... 5=Hiç bana göre değil) tipinde 10 maddeden oluşmaktadır. En düşük 10 puan en yüksek 50 puan alınabilen ölçekten alınan puan arttıkça katılımcıların travmaya müdahale becerileri artmaktadır. Taytaş & Tanhan (2022) tarafından yapılan çalışmada ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı $\alpha=0,87$ olup bu çalışmada ise bu değer $\alpha=0,86$ olarak hesaplanmıştır.

Verilerin Toplanması ve Analizi

Araştırmada veriler Google Formlar aracılığıyla çevrimiçi anket tekniğiyle toplanmıştır. Kolayda ve kartopu örnekleme tekniklerinin kullanıldığı araştırmada 289 psikososyal destek profesyoneline ulaşılmıştır. Araştırmada verilerin analiz edilmesinden önce verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı incelenmiş olup normal dağılım gösteren verilerin analizinde parametrik testler uygulanmıştır. Araştırmada psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin cinsiyet, travmatik yaşam deneyimi durumu ve travmaya ilişkin eğitim alma durumuna göre farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesi için bağımsız örneklem t testi, meslek gruplarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için tek yönlü varyans (Anova) analizi uygulanmıştır. Yapılan tek yönlü varyans analizinde farklılığın hangi ikili gruplar arasında farklılaştığını ortaya koymak adına Post Hoc testlerinden Tukey testi kullanılmıştır. Araştırmada bütün istatistiki işlemler %95 güven aralığında ve 0,05 hata payında gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Psikososyal Destek Profesyonellerinin Travmaya Müdahale Becerilerine İlişkin Betimleyici İstatistikler

Araştırmada psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale beceri düzeylerinin tespit edilmesi amacıyla betimleyici istatistiklerden yararlanılmıştır. Yapılan analizler sonucuna 289 psikososyal destek profesyonelinin travmaya müdahale becerisi ortalamalarının $\bar{x}=4,06\pm0,85$ olduğu saptanmıştır. Bulgudan psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin oldukça yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Tablo 1. Travmaya Müdahale Becerilerine İlişkin Betimleyici İstatistikler

Değişken	n	Min.	Max.	$\bar{x}$	ss.	Cronbach alfa
Travmaya Müdahale Becerisi	289	1,00	5,00	4,06	0,85	0,86

Psikososyal Destek Profesyonellerinin Travmaya Müdahale Becerilerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi

Yapılan bağımsız örneklem t testi sonucunda psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılaştığı saptanmıştır ($t_{(287)}=-2,399$; $p<0,05$). Erkek katılımcıların travmaya müdahale becerisi ortalaması $\bar{x}=4,20\pm0,75$ olup kadın katılımcıların ortalaması $\bar{x}=3,96\pm0,90$ 'dır. Bulgulardan erkek psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Psikososyal destek profesyonellerinin daha önce travmatik yaşam deneyimleri olup olmama durumuna göre travmaya müdahale becerilerinin farklılaşıp farklılaşmadığını tespit etmek adına yapılan bağımsız örneklem t testi sonucunda anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır ($t_{(287)}=4,730$; $p<0,05$). Daha önce travmatik bir yaşam deneyimi olan katılımcıların travmaya müdahale becerisi ortalaması $\bar{x}=4,32\pm0,67$ olup daha önce travmatik yaşam deneyimi olmayanların ortalaması $\bar{x}=3,86\pm0,91$ 'dir. Buna göre daha önce travmatik bir yaşam deneyimi olan psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerileri olmayanlara göre daha yüksektir.

Araştırmada psikososyal destek profesyonellerinin eğitim süreçlerinde travmaya müdahale konusunda spesifik bir eğitim alma durumuna göre travmaya müdahale becerilerinin farklılık gösterip göstermediği bağımsız örneklem t testi ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda travmaya müdahale becerilerinin eğitim alma durumuna göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır ($t_{(287)}=4,016$; $p<0,05$). Travmaya müdahale konusunda eğitim alan psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerileri ortalaması $\bar{x}=4,25\pm0,74$ olup eğitim süreçlerinde travmaya müdahale konusunda spesifik eğitim almayanların ortalaması $\bar{x}=3,86\pm0,89$ 'dir. Bulgulardan eğitim süreçlerinde travmaya müdahale konusunda spesifik bir eğitim alan profesyonellerin travmaya müdahale becerilerinin almayanlara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Tablo 2. Travmaya Müdahale Becerisinin Farklı Değişkenlere Göre İncelenmesi

Değişkenler	Kategoriler	n	$\bar{x}$	ss.	t	p
Cinsiyet	1. Kadın	169	3,96	0,90	-2,399	0,01*
	2. Erkek	120	4,20	0,75		
Travmatik Yaşam Deneyimi	1. Var	124	4,32	0,67	4,730	0,00*
	2. Yok	165	3,86	0,91		
Travmaya Müdahale Eğitimi	1. Aldım	144	4,25	0,74	4,016	0,00*
	2. Almadım	145	3,86	0,89		

*p<0,05

Tablo 3’te görüldüğü üzere profesyonellerin travmaya müdahale becerilerinin meslek gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi sonucunda psikososyal destek elemanlarının travmaya müdahale becerileri mesleklerine göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($F_{(4,284)}=13,892$; $p<0,05$). Meslek gruplarının travmaya müdahale becerisi ortalamaları sosyal hizmet uzmanları için $\bar{x}=4,35\pm0,67$; psikologlar için $\bar{x}=4,33\pm0,61$; rehberlik ve psikolojik danışmanlar için $\bar{x}=3,86\pm0,82$; sosyologlar için $\bar{x}=3,83\pm0,91$ ve çocuk gelişimciler için $\bar{x}=3,40\pm1,04$ ’dır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılığın hangi meslek grupları arasında olduğunu ortaya koymak adına uygulanan Tukey testinde sosyal hizmet uzmanlarının ve psikologların diğer meslek gruplarından anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilmiştir. Bulgulardan sosyal hizmet uzmanlarının ve psikologların travmaya müdahale becerilerinin diğer meslek gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Tablo 2. Travmaya Müdahale Becerisinin Farklı Değişkenlere Göre İncelenmesi

Değişkenler	Kategoriler	n	$\bar{x}$	ss.	F	p	Fark
Meslek	1. SHU	97	4,35	0,67	13,892	0,00*	1>3,4,5 2>3,4,5 3>5
	2. Psikolog	62	4,33	0,61			
	3. RPD	47	3,86	0,82			
	4. Sosyolog	43	3,83	0,91			
	5. Çocuk Gelişimci	40	3,40	1,04			

*p<0,05; SHU=Sosyal Hizmet Uzmanı, RPD=Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık

Tartışma ve Sonuç

Bu araştırma 2023 Şubat ayında Kahramanmaraş ve Hatay’da meydana gelen depremlerde görev alan psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin incelenmesi amacıyla yapılan araştırmaya sosyal hizmet uzmanı, psikolog, rehberlik psikolojik danışman, sosyolog ve çocuk gelişimcilerden oluşan 289 psikososyal destek profesyoneli katılmıştır. Araştırmanın amacı doğrultusunda psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale beceri düzeyleri ile travmaya müdahale becerilerinin farklı değişkenlere göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Araştırmada elde edilen ilk bulgu, psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin yüksek olduğudur. Deprem gibi travmatik bir yaşam deneyimine müdahale edecek profesyonellerin travmaya müdahale becerilerinin yüksek olması beklenen bir durumdur. Zira, psikososyal müdahale süreci multidisipliner bakış açısını benimsemektedir. Bu bakış açısı psikolojik destek ve sosyal yardım gibi bileşenleri içinde barındırmakta olup bireylerin hem zihinsel hem de sosyal ihtiyaçlarını karşılamaya odaklanmaktadır (Demiröz, 2022a). Bu noktada her profesyonel kendi mesleki becerileri çerçevesinde bireylerin biyopsikososyal manada iyilik halinin tesis edilmesi için çalışmakta ve buna göre eğitim almaktadır. Zira travmaya müdahale edecek profesyonellerin eğitimleri sırasında, doğal afetlerin neden olduğu travmaların nasıl ele alınacağıyla ilgili bilgi ve deneyime sahip

olmaktadırlar. Psikososyal destek profesyoneller aldıkları eğitimler sayesinde depremin yol açabileceği travmatik durumları tanımlama, bireylerin ihtiyaçlarını ve uygun müdahale stratejileri belirleme noktasında beceriler kazanırlar (Kangalgil-Balta & Bekiroğlu, 2021; McCann vd., 2013). Bununla birlikte psikososyal destek profesyonelleri insanlarla iletişim kurmak konusunda yeterli beceriye sahip olup depremde travma yaşayan bireylerle etkili bir şekilde iletişim kurarak onların ihtiyaçlarını anlayabilir ve uygun müdahaleleri gerçekleştirebilirler (Demiröz, 2022b).

Araştırmanın ikinci bulgusu, erkeklerin travmaya müdahale becerilerinin kadınlardan daha yüksek olduğudur. Toplumsal yapı içerisinde erkeklerden genellikle kriz durumlarında daha rasyonel ve kararlı davranmaları, kadınlardan ise genellikle daha duygusal ve empatik olmaları beklenmektedir (Bilican-Gökkaya, 2018). Bu bağlamda erkeklerin travmatik olaylara karşı daha az duygusal tepki verme eğilimleri olabileceği ve kadınların travma sonrası dönemde daha fazla duygu yoğunluğu yaşayabileceği düşünülmektedir. Bu durum sosyalleşme modeli çerçevesinde açıklanabilir. Sosyalleşme modeline göre erkeklerin stresli durumlar karşısında başa çıkma becerileri kadınlardan farklılaşmaktadır (Arsan & Kuruç, 2009). Nitekim yapılan araştırmalarda bir sorun karşısında kadınların daha duygusal bir şekilde başa çıkma stratejileri kullandığı; erkeklerin ise sorun çözme noktasında kendilerine daha çok güvendikleri, daha rasyonel ve problem odaklı başa çıkma becerilerini kullandığı ortaya konulmaktadır (Scheier & Carver, 1992; Yerlikaya, 2007). Erkeklerin stresli durumlar karşısında başa çıkma ve müdahale becerilerinin kadınlardan daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Folkman & Lazarus, 1988). Bu bağlamda erkek profesyonellerin travmatik durumlara daha rasyonel bir yaklaşım içerisinde olduğu bundan dolayı da deprem sonrası travmaya müdahale becerilerinde daha başarılı oldukları ifade edilebilir.

Araştırmanın üçüncü bulgusu, daha önce travmatik bir yaşam deneyimine sahip olan psikososyal destek profesyonellerinin travmaya müdahale becerilerinin travmatik deneyimi olmayanlardan daha yüksek olduğudur. Yapılan çalışmalar travmatik yaşam deneyimlerinin olumsuz etkilerinin yanı sıra travmanın bireyler üzerinde olumlu sonuçlar doğurabilecek bireysel büyümeleri de sağladığını ortaya koymaktadır (Cann vd., 2010; Hobfoll, vd., 2007). Bu durum travma sonrası büyüme kavramıyla açıklanabilir. Bu kavram, olumsuz etkiler üzerine odaklanmak yerine, travmadan sonra ortaya çıkan olumlu değişimlere dikkat çekmektedir. Travma sonrası büyüme süreci, kişinin kendini daha güçlü ve dirençli hissetmesiyle ortaya çıkar ve travmayı anlamlandırma, yeni bir bakış açısı geliştirme, öncelikleri yeniden değerlendirme, kişisel değerleri güçlendirme, ilişkileri derinleştirme, yaşama anlam katma ve kişisel potansiyelini keşfetme gibi alanlarda büyümeyi içerir (Ezerbolat & Yılmaz-Özpolat, 2016). Kişisel potansiyelini keşfeden, yaşamış olduğu travmatik yaşam deneyiminden güçlü, dirençli ve yeni bakış açısıyla büyüyerek çıkan bir psikososyal destek profesyonelinin travmaya müdahalede de başarılı olması muhtemeldir. Bu tür deneyimler psikososyal destek profesyonellerinin uygulamalarını gerçekleştirirken daha empatik ve anlayışlı olmalarını, danışanlarının ne hissettiklerini ve hangi zorluklarla karşılaştıklarını daha iyi anlamalarını ve travmaya müdahale/travmayla mücadele stratejilerini daha iyi şekillendirmelerini sağlayabilir (Bray, 2018).

Araştırmanın dördüncü bulgusu, eğitim sürecinde travmaya müdahale konusunda spesifik bir eğitim alan profesyonellerin travmaya müdahale becerilerinin eğitim alamayanlardan daha yüksek olduğudur. Travmaya müdahale becerileri, profesyonellerin eğitim sürecinde aldıkları spesifik bir eğitimle kazanılan önemli bir yetenektir (Taytaş & Tanhan, 2022). Bu eğitimlere sahip olan profesyoneller, travmatik olaylarla karşılaşan kişilerin tedavi süreçlerinde daha etkili olabilmekte ve bu nedenle de müdahale becerileri daha yüksek olmaktadır. Ayrıca, travmatik süreçlere ilişkin spesifik eğitim alan profesyonellerin, travma sonrası belirtilerle başa çıkmak için kullanabilecekleri özel teknikleri ve stratejileri de öğrenerek, daha iyi bir müdahale

sağlamaları mümkündür (Bufka vd., 2020; Sanders, 2021). Bu araştırmada ise bu sonucun sosyal hizmet uzmanlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim travmaya yönelik spesifik eğitim aldığını belirtenlerin büyük çoğunluğunu (%34) sosyal hizmet uzmanları oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar bu görüşü destekler niteliktedir (Bent-Goodley, 2019; Sanders, 2021). Sosyal hizmet uzmanlarının eğitim süreçlerinde süpervizyon önemli bir yer tutmaktadır. Süpervizyon, profesyonellerin travma müdahale becerilerini geliştirmelerine yardımcı olmaktadır. Bu profesyoneller eğitim süreçlerinde travmaya müdahale için özel teknikler ve yöntemler kullanmayı öğrenmektedirler (Mendes vd., 2008; Resick vd., 2016; Sanders, 2021). Travmaya yönelik spesifik eğitim almak, profesyonellerin travmatik süreçlere hazırlıklı olma, bireylerin ihtiyaçlarını karşılama yetkinliğine sahip olma, hizmet sunumu için gerekli olan donanıma sahip olma ve sorun çöme noktasında yeterlilik hissini sağlama noktasında kritik öneme sahip olup eğitim alan bireyleri etkin ve yetkin uzmanlar haline getirmektedir (Bent-Goodley, 2019).

Araştırmanın son bulgusu sosyal hizmet uzmanlarının ve psikologların diğer meslek gruplarına kıyasla travmaya müdahale becerilerinin istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu ve travmaya müdahale becerileri en yüksek meslek grubunun sosyal hizmet uzmanları olduğudur. McKenzie-Mohr (2004) sosyal hizmet sunumu gerçekleştirilen dezavantajlı grupların yüksek oranda travmatik yaşam deneyimlerine sahip olduğunu ve sosyal hizmet uzmanlarının travmatik yaşam deneyime sahip bireylerle ön safta çalıştığını belirtmektedir. Sosyal hizmet uzmanlarının hizmet vermiş oldukları popülasyon genellikle şiddet, savaş, terör, göç, afet ve kayıp gibi nedenlerden dolayı travmatik deneyimlerine sahip bireylerden oluşmaktadır (Layne vd., 2014). Bu noktada sıklıkla travmaya maruz kalan müracaatçılarla etkileşime giren sosyal hizmet uzmanlarının eğitim süreçleri önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Sosyal hizmet mesleki eğitimi teorik bilgilerin yanı sıra pratik becerilerin de kazanılmasının oldukça önemli olduğu, uygulama becerilerinin kazanıldığı müfredatının önemli bir oranı (%25-40) uygulamaya dayalı bir mesleki eğitimidir (Aydemir & Yiğit, 2017; Duyan 2010). Bu bağlamda sosyal hizmet uzmanlarının travmatik süreçlere kendilerini hazırlamaları ve eğitim süreçlerindeki süpervizyon uygulamaları dikkat çekmektedir (Sanders, 2021). Sosyal hizmet eğitiminin gerek lisans gerekse lisansüstü müfredatında duygusal destek sağlama, kriz yönetimi, stres azaltma ve travmatik tecrübelerle başa çıkma gibi becerilerin kazanılmasına ilişkin dersler mevcut olup bu eğitimler travmatik yaşam deneyimlerine müdahale etmede oldukça önem taşımaktadır (Günelçin, 2019; Mete-Otlu, 2011). Bu çalışma kapsamında sosyal hizmet uzmanları lisansüstü eğitim düzeyine sahip olanların büyük çoğunluğunu (%54,4) oluşturmakta olup aynı zamanda travmatik süreçlere ilişkin eğitim alanların önemli bir çoğunluğunu (%34) oluşturmaktadır. Sosyal hizmet uzmanları almış oldukları lisans ve lisansüstü eğitimlerle kriz yönetimi, güçlendirme stratejileri gibi konulara daha fazla yoğunlaşarak bu alanda daha kapsamlı bir bilgi birikimine sahip olabilmektedir (Aydemir & Yiğit, 2017; Çetinkaya-Büyükbodur, 2018; Tuncay, 2004). Bununla birlikte sürekli eğitim programları kapsamında profesyonellerin kendilerini geliştirmeleri adına alabilecekleri oldukları çeşitli terapötik eğitimler ve hizmet içi eğitimler mevcuttur. Bu bağlamda uygulama odaklı bir meslek olan sosyal hizmet afet alanında önemli bir role sahip olup sosyal hizmet eğitimi travmaya müdahale noktasında gerekli olan temel becerilerde bilgilendirilmiş, eğitilmiş ve deneyimli mesleki profesyoneller yetiştirmektedir (Bauwens & Naturale, 2017).

Elde edilen bulgular ışığında birtakım öneriler sunulmuştur. Bu bağlamda tüm psikososyal destek profesyonellerinin eğitim programlarının müfredatına travmanın dahil edilmesi, travmatik yaşam deneyimlerine müdahale becerilerinin geliştirilmesi adına eğitim programlarında travmanın da yer aldığı yaklaşımın benimsenmesi, travmatik süreçlere ilişkin meslek içi eğitim programlarının niteliksel ve niceliksel olarak geliştirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Aktaş, A. M. (2003). Kriz durumlarında sosyal hizmet müdahalesi. *Kriz Dergisi*, 11 (3), 37-44.
- Arsan, N., & Koruç, Z. (2009). Sporcuların stresle başa çıkma stratejilerinin belirlenmesi. *Spor Hekimliği Dergisi*, 44(4), 131-138.
- Aydemir, İ., & Yiğit, T. (2017). The social work education in Turkey. *International Journal of Social Work and Human Services Practice*, 5(3), 133-145.
- Bauwens, J., & Naturale, A. (2017). Role of social work in the aftermath of disasters and traumatic events. *Clinical Social Work Journal*, 45, 99-101.
- Bent-Goodley, T. B. (2019). The necessity of trauma-informed practice in contemporary social work. *Social Work*, 64(1), 5-8. <https://doi.org/10.1093/sw/swy056>
- Bilican-Gökkaya, V. (2018). *Toplumsal cinsiyet ve aile içinde kadına yönelik şiddet*. Gece Kitaplığı.
- Bray, B. (2018, Mayıs 20). *Past trauma in counselors-in-training: Help or hindrance?* Mayıs 25, 2023 tarihinde <https://ct.counseling.org/2018/05/past-trauma-in-counselors-in-training-help-or-hindrance/> adresinden alındı.
- Bufka, L.F., Wright, C.V.E., & Halfond, R.W. (2020). *Casebook to the APA Clinical Practice Guideline for the treatment of PTSD*. American Psychological Association.
- Cann, A., Calhoun, L.G., Tedeschi, R.G., Taku, K., Vishnevsky, T., Triplett, K.N., & Danhauer, S.C. (2010). A short form of the Posttraumatic Growth Inventory. *Anxiety Stress Coping*, 23(2), 127-137. <https://doi.org/10.1080/10615800903094273>
- Çetinkaya-Büyükbodur, A. (2018). *Sosyal hizmet uzmanlarında psikolojik dayanıklılık ve ikincil travmatik stresin incelenmesi* (Yayımlanmamış doktora tezi). Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demiröz, F. (2022a). Psikososyal destek. F. Demiröz & G. Polat (Ed.), *Pandemide sosyal hizmet* (ss. 21-28) içinde. Nobel Akademik Yayın.
- Demiröz, F. (2022b). Çalışmaların raporlandırılması ve bilgi merkezinin oluşturulması. F. Demiröz & G. Polat (Ed.), *Pandemide sosyal hizmet* (ss. 57-63) içinde. Nobel Akademik Yayın.
- Duyan, V. (2010). Sosyal hizmet temelleri yaklaşımları müdahale yöntemleri. Sosyal Hizmet Uzmanları Derneği Yayınları.
- Ergünay, O. (2009). *Doğal afetler ve sürdürülebilir kalkınma*. Deprem Sempozyumu 11-12 Kasım 2009 (ss.1-11). Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi.
- Ezerbolat, M., & Yılmaz-Özpolat, A. G. (2016). Travma sonrası büyüme: Travmaya iyi yanından bakmak. *Kriz Dergisi*, 24 (1), 0-0. https://doi.org/10.1501/Kriz_0000000353
- Folkman, S., & Lazarus, R.S. (1988). Coping as a mediator of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(3), 466-475. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.3.466>
- Gülelçin, N. (2020). *Doğal afetlerde sosyal çalışmacının görevlerinin değerlendirmesi* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Güneş, G. (2023). Kahramanmaraş depremi'nin kültürel kurumlar üzerine etkisi. M. Öztürk & M. Kırca (Ed.), *Kahramanmaraş Merkezli Depremler Sonrası İçin Akademik Öneriler* (ss. 73-81) içinde. Özgür Yayınları.

Gürdil, G. (2014). *Üstlenilmiş travma ve ikincil travmatik stresin travmatik yaşantılara müdahale eden bir grup üzerinde Gestalt temas biçimleri çerçevesinde değerlendirilmesi* (Yayımlanmamış doktora tezi). Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.

Gürdil-Birinci, G., & Erden, G. (2016). Yardım çalışanlarında üstlenilmiş travma, ikincil travmatik stres ve tükenmişliğin değerlendirilmesi. *Türk Psikoloji Dergisi*, 31 (77), 10-26.

Hobfoll, S. E., Hall, B. J., Canetti-Nisim, D., Galea, S., Johnson, R. J., & Palmieri, P. A. (2007). Refining our understanding of traumatic growth in the face of terrorism: Moving from meaning cognitions to doing what is meaningful. *Applied Psychology: An International Review*, 56(3), 345-366. <https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.2007.00292.x>

Janoff-Bulman, R., & Berg, M. (1998). Disillusionment and the creation of value: From traumatic loss to existential gains. J. Harvey, (Ed.), *Perspectives on loss: A sourcebook* (ss. 35-48) içinde. Taylor & Francis.

Kangalgil-Balta, G., & Bekiroğlu, S. (2021). Palyatif bakımda psikososyal destek hizmetlerinin önemi. *Çalışma ve Toplum*, 4, 2797-2812.

Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2002). Posttraumatic stress disorder following cancer: A conceptual and empirical review. *Clinical psychology review*, 22(4), 499-524.

Karasar, N. (2003). *Bilimsel araştırma yöntemi* (12.Baskı). Nobel Yayın.

Karataş, Z. (2020). Covid-19 pandemisinin toplumsal etkileri, değişim ve güçlenme. *Türkiye Sosyal Hizmet Araştırmaları Dergisi*, COVID-19 Özel Sayısı, 3-17.

Kaya, S., Öztürk, M., & Türk, A. (2023, Mayıs 21-22). *Yükseköğrenim Düzeyine Sahip Bireylerde Depreme Hazırbulunuşluğu Etkileyen Sosyodemografik Faktörler*. 5th International Congress on Multidisciplinary Social Sciences (ss. 197-204) içinde. Ankara.

Layne, C. M., Strand, V., Popescu, M., Kaplow, J. B., Abramovitz, R., Stuber, M., Amaya-Jackson, L., Ross, L., & Pynoos, R.S. (2014). Using the core curriculum on childhood trauma to strengthen clinical knowledge in evidence-based practitioners. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 43(2), 286-300. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.865192>

McCann, C.M., Beddoe, E., McCormick, K., Huggard, P., Kedge, S., Adamson, C., & Huggard, J. (2013). Resilience in the health professions: A review of recent literature. *International Journal of Wellbeing*, 3(1), 60-81. <http://dx.doi.org/10.5502/ijw.v3i1.4>

McKenzie-Mohr, S. (2004). Creating space for radical trauma theory in generalist social work education. *Journal of Progressive Human Services*, 15(2), 45-55.

Mendes, D. D., Mello, M. F., Ventura, P., de Medeiros Passarela, C., & de Jesus Mari, J. (2008). A systematic review on the effectiveness of cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 38(3), 241-259. <https://doi.org/10.2190/PM.38.3.b>

Menscher, C., & Maul, A. (2016). *Key ingredients for successful trauma-informed implementation*. Robert Wood Johnson Foundation.

Mete-Otlı, B. (2011). *Okul psikolojik danışmanlarının krize müdahalede kullandıkları başa çıkma stratejilerinin incelenmesi: İzmir il örneği* (Yayımlanmamış doktora tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü.

Resick, P.A., Monson, C.M., & Chard, K.M. (2016). *Cognitive processing therapy for PTSD: A comprehensive manual*. Guilford Publications.

Reyes, G., & Elhai, J. D. (2004). Psychosocial interventions in the early phases of disasters. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 41(4), 399-411. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.41.4.399>

Saakvitne, K.W., & Pearlman, L.A. (1996). *Transforming the Pain: A Workbook on Vicarious Traumatization*. W. W. Norton & Company.

Sanders, J. E. (2021). Teaching note-Trauma-informed teaching in social work education. *Journal of Social Work Education*, 57(1), 197-204. <https://doi.org/10.1080/10437797.2019.1661923>

Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1992). Effects of optimism on psychological and physical well-being: Theoretical overview and empirical update. *Cognitive Therapy and Research*, 16(2), 201-228. <https://doi.org/10.1007/BF01173489>

Taytaş, M., & Tanhan, F. (2022). Psikolojik danışmanların travmaya müdahale becerisi ölçeği: geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 19 (1), 232-246. <https://doi.org/10.33711/yyuefd.1087934>

Tekin, S., & Okuyan-Akcan, S. (2023). 6 şubat 2023 tarihinde (mw 7.7. ve mw 7.6) gerçekleşen depremler ile ilgili değerlendirmeler ve ilk analiz sonuçları. Mayıs 31, 2023 tarihinde <https://uzalcbs.adiyaman.edu.tr/files/uzalcbs.adiyaman.edu.tr/tr/duyurular/0001/01/01/6-subat-2023-depremlerine-ait-bilgi-notu/rapor.pdf> adresinden alındı.

Tomas, S.A., Şavur, E., & Uygun, E. (Ed.). (2019). *Afet ve acil durumlarda psikososyal destek hizmetleri saha çalışanları için el rehberi*. UNICEF Türkiye.

Tuncay, T. (2004). *Afetlerde Sosyal Hizmet: 1999 Yılı Marmara ve Bolu-Düzce Depremleri Sonrasında Gerçekleştirilen Sosyal Hizmet Uygulamaları*. Özbay Ofset Matbaacılık.

Türk, A. (2022). Deprem özelinde engelli bireylere duyarlı afet yönetimi modeli. *Afet ve Risk Dergisi*, 5 (1), 61-77. <https://doi.org/10.35341/afet.1078869>

Yelboğa, N. (2023). Kahramanmaraş depremi özelinde travmatik yas ve sosyal hizmetin yas danışmanlığı müdahalesi. *Uluslararası Toplumsal Bilimler Dergisi*, 7 (1), 97-121.

Yerlikaya, N. (2007). *Lise öğrencilerinin mizah tarzları ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişkinin incelenmesi* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.

Yılmaz, A., Kokmaz, S. Z., & Korur, S. (2011). Depremler ve sonrasında karşılaşılan çevre sorunları. *Engineering Sciences*, 6(4), 1212-1223.

Yüksel, Ş. (2000). Felakete uyum ve ruh sağlığı. *Klinik Psikiyatri*, 3, 5-11.

Zara, A., & İçöz, F. J. (2015). Türkiye’de ruh sağlığı alanında travma mağdurlarıyla çalışanlarda ikincil travmatik stres. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 18(1), 15-23.

Türkiyede Obezite Prevalansı

Murat YURTER¹
Kemal BAYRAKCI²
Cihad Onur KURHAN³

Giriş

İnsan, biyolojik bir varlık olup hayatını idame ettirebilmesi için çeşitli gereksinimlere ihtiyaç duymaktadır. Bu gereksinimler ile karakterize edilebilecek iki önemli unsur; beslenme ve hareket etmektir. Bu iki kavram insan hayatında birbiri ile o kadar yakın bir ilişki içerisindedir ki birinin var olması diğerinin var olması ile mümkün olabilmektedir. Yani insan beslendikçe hareket edebilir, hareket ettikçe de beslenme ihtiyacı duyar. Ancak beslenme ve hareket etme arasında önemli bir denge olup bu dengenin bozulması çeşitli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Dolayısıyla beslenme ve hareket etme arasındaki dengenin optimal düzeyde olması oldukça önemlidir. Bu optimal düzey, bireysel farklılıklardan dolayı kişiden kişiye değişiklik gösterebilmekle birlikte zaman zaman bu dengenin korunması mümkün olamaya bilmektedir. Bu dengenin korunamamasının temel sebepleri arasında ise beslenme bozuklukları ve hareketsiz yaşam biçimi gelmektedir.

İnsan hayatına sanayi ve teknolojinin girmesi ile beraber hareketsiz yaşam ve beslenme bozuklukları gibi konular daha çok önem kazanmış ve birçok araştırmacı (Çelik ve Yenal, 2020; Tremblay & ark., 2010; Meyer, 2018) tarafından araştırmalara konu edilmiştir. Fast-food tarzı beslenme kültürünün yaygınlaşması, uzun bir süre televizyon ve bilgisayar karşısında durmak ve fiziksel aktivitelerin yapılabileceği açık hava alanlarının azalması yeni neslin hareketsiz bir yaşam tarzı benimsemelerine bir zemin hazırlamış (Lowry & ark., 2015) ve buna bağlı olarak da çeşitli sağlık sorunlarının görülmesi kaçınılmaz bir durum haline gelmiştir (Akarsu & Kurhan, 2021).

Hareketsiz yaşam ile sağlık problemleri arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmalarda hareketsiz yaşamın başta obezite olmak üzere diyabet, osteoporoz, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, yüksek kolesterol ve kanser riskini arttırdığı rapor edilmiştir (Oral & Cerit, 2019; Kumar & ark., 2017). Hareketsiz yaşamın insan sağlığı üzerinde birçok olumsuz etkisi olduğundan dolayı günümüzde sağlığı geliştirmek ve korumak amacıyla fiziksel aktivitelere katılım oldukça önemli hale gelmiştir (İlbak & Bayer, 2021; Kurhan, Yurter & Kurhan, 2023). Özellikle küresel bir salgın haline gelen hareketsiz yaşam ve obezite ile mücadelede beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi dikkat edilmesi gereken en önemli iki unsurdur.

Obezitenin Tanımı

Obezite terimi, Latince de “obedere” sözcüğünün dili geçmiş zaman hali olan ve yemek yemek anlamında kullanılan “obesus” sözcüğünden türemiş bir sözcüktür (Serter, 2004). Bir

¹ Konya Selçuklu Milli Eğitim Şube Müdürü, MEB

² Okul Müdürü, MEB

³ Öğrenci, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

başka kaynağa göre ise obezite terimi, Latince “yemekten dolayı” anlamına gelen “obesiteus” kelimesinden türemiş bir sözcüktür (Sungur, 2021). Tıbbi açıdan ilk defa “obezite” sözcüğünü Tobias Venner isimli bir İngiliz doktor kullanmıştır (Haslam, 2007).

Günlük alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan obezite (Alpcan & Durmaz, 2015) birçok araştırmacı tarafından sağlık, sosyolojik ve psikolojik açılardan farklı şekillerde tanımlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2023). Benzer şekilde obeziteyi, vücuttaki yağ miktarının normal oranların üzerine çıkması şeklinde tanımlamaktadır (Serter, 2004). Obeziteyi, vücut yağ oranının insan sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde artması sonucunda, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve tedavi edilmediği takdirde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilme potansiyeline sahip bir kronik hastalık olarak tanımlamaktadırlar (İlbak, Ünver & Uğurlu, 2021). Başka bir tanıma göre ise obezite, ciddi sosyal ve psikolojik boyutları olan esas olarak tüm yaş ve sosyoekonomik grupları etkileyen ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere tehdit oluşturan kompleks bir durum olarak tanımlanmaktadır (Haslam, 2007; Serter, 2004). Yapılan tüm bu tanımlar çerçevesinde obezitenin; sağlık, sosyolojik ve psikolojik açıdan ciddi problemlere sebep olabilecek bir risk faktörü olduğu söylenebilir. gereken en önemli iki unsurdur.

Bazı beklenmedik etkenler de obeziteyi ve beraberinde birçok sosyal-duygusal olumsuzluğu tetikleyebilmektedir. Örneğin; Covid-19 salgını sonrasında bireylerin akran ilişkileri (Akarsu, Doğar ve İlbak, 2023), ruhsal zekaları (Doğar ve Akarsu, 2022), beslenme bozuklukları (Çelik ve Yenal, 2020) gibi bir çok yönden olumsuz etkilenmesi kendilerini yemek yemeye sevk etmelerine ve böylece obezite oranında artışların meydana gelmesine yol açabilmektedir.

Tarihsel Süreç İçerisinde Obezite

Obezitenin çok köklü bir geçmişe sahip olduğu, Paleolitik Dönem’e ait olduğu tahmin edilen figür heykellerden anlaşılmaktadır. Özellikle bu heykellerin karın ve göğüs bölgelerinin abartılı büyüklüklerde olması, obezite ile ilişkilendirilmesinin en büyük sebebidir. Görünümleri itibari ile obezite ile ilişkilendirilen ve obezitenin tarihi hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan iki önemli figür “Willendorf Venüsü” ve “Mother God-ness” olarak adlandırılan heykellerdir.

1998’de Avusturya’da arkeolojik kazılarda bulunan ve M.Ö. 25000-23000 yıllarına ait olduğu düşünülen “Willendorf Venüsü” olarak isimlendirilen 11 cm boyundaki bir tür kireç taşıdan yontularak şekil verilen figürün (şekil 1.) karın ve göğüs bölgelerinin abartılı bir büyüklükte olması, tipik bir obezite örneği olarak değerlendirilmiştir (Okka & Durduran, 2013).



Şekil 1. Willendorf Venüsü (Kaynak: <https://londragazete.com/yasam/bilim-teknoloji/243745/30-000-yillik-willendorf-venusunun-kokenine-iliskin-sir-perdesi-aralandi/>)

Bir diğerk tipik obezite örneği olarak değerkendirilen heykel ise Anadolu'da bulunan ve Mother God-dess olarak isimlendirilen heykel figürüdür (şekil 2). M.Ö. 8000-5500 yıllarına ait olduğu düşünölen bu heykelin de karın ve göğüs bölgelerinin yanı sıra diğerk birçok uzvunun abartılı bir büyüklükte olması dolayısı ile obezite ile ilişkilendirilmiştir (Bray, 2009).



Şekil 2. Mother God-dess (Kaynak: <https://tr.pinterest.com/pin/858006166487519671/>)

Benzer şekilde Anadolu'da; Avrupa'da ve birçok kıtada da şişman heykel figürleri bulunmuştur (İlbak, Ünver & Uğurlu, 2021). Bu da birçok toplumun obezite ile karşı karşıya kaldığının göstergesidir. Ancak tarihsel sürecin ilk başlarında toplumların obeziteye karşı olumlu tutumlarının olduğu; sıhhat, refah, zenginlik, güzellik ve sosyal statü göstergesi olarak kabul gördüğü bilinmektedir. Daha sonra Antik Yunan doktoru Hipokrat tarafından obezite beraberinde birçok hastalığı beraberinde getiren bir sağlık problemi olarak nitelendirilmiş ve böylece obezite bir sağlık sorunu olarak değerkendirilmiştir (Bray, 2009).

17. yüzyılın başlarında Tibet tıbbı doktorlarından Blue Beryl obeziteyi, vücut ağırlığını azaltarak tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak nitelendirmiştir. 1720 yılında ise Short tarafından obezite ile mücadelede beslenme ve egzersizin önemini vurgulayan ilk tanımlayıcı yazı kaleme alınmıştır (Bektaş & ark., 2014). Bu gelişmelerle birlikte obezite ile mücadelenin hız kazandığı ve toplumlar tarafından, tedavi edilmesi gereken bir sağlık sorunu olarak kabul gördüğü söylenebilir.

18. yüzyılda İngiltere'de sosyoekonomik açıdan üst sınıfta yer alan ailelerde obezite görülme oranı ciddi derecede artış olduğu gözlemlenmiştir. 19. yüzyılda ise Kuzey Amerikalı erkeklerde obezite görülme oranının artması, birçok araştırmacının dikkatini çekmiş ve çeşitli araştırmalara konu edilmiştir. Obezite ilk kez Belçika'lı istatistikçi Quetelet tarafından formüle edilerek kolay bir şekilde ölçömlenmesini sağlamıştır (Bektaş & ark., 2014). Günümüzde Quetelet indeks "beden kütle indeksi" (BKİ) olarak yaygınlık kazanmış ve hala obezitenin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

20. yüzyıla gelindiğinde gelişen sanayi ve teknoloji ile beraber değışken yaşam koşulları sonucunda obezite görülme oranı ciddi derecede artmış ve küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Bray, 2009). Otomasyonun insan hayatında yaygınlık kazanması insana düşken iş gücünü azaltmış ve buna bağılı olarak sedanter bir yaşam tarzı oluşmaya başlamıştır. Oluşan bu sedanter yaşam tarzına ek olarak beslenme bozukluklarının da eşlik etmesi obezitenin giderek daha da artmasına yol açmıştır.

Obezitenin Komplikasyonları

Obezite ilk olarak kardiyavasküler sistem, kas iskelet sistemi ve endokrin sistem başta olmak üzere tüm sistemlerde komplikasyonlara sebep olmaktadır. Obezite süresi ve derecesine paralel olarak komplikasyonlarda artış olasılığı da yükselmektedir. Obezitenin neden olacağı

yaygın komplikasyonlar (tablo 1) belirtilmektedir (Oral & Cerit, 2019; Kumar & ark., 2017; Battal, 2018).

Tablo 1. Obezitenin Komplikasyonları

• İdiyopatik Kranial Hipertansiyon	• Psödotümör Serebri
• Obezitte Hipoventilasyon Sendromu	• Blount Hastalığı
• Femoral Epifiz Patolojileri	• Osteoartrit
• Fokal Glomerulosklerozis	• Astım
• Akantozis Nigricans	• Solunum Yetmezliği
• Diyabetes Mellitus	• Strialar
• Obstruktif Uyku Apnesi	• Hiperandrojenizm
• Polikistik Over Sendromu	• Jinekomasti
• Hipertansiyon	• Puberte Prekoks
• Safra Yolları Patolojisi	• Karaciğer Yağlanması
• Dislipidemi	• Hareket Kısıtlılığı
• Düz Tabanlık	• Pankreatit
• Hiperinsülinemi	• Metabolik Sendrom
• Uyku Bozuklukları	• Yeme Bozuklukları
• Diş Çürükleri	• Özgüven Kaybı
• Nörokognitif Fonksiyonlarda Bozulma	• Bacaklarda Eğrilik
• Koroner Arter Hastalığı	• Serebrovasküler Bozukluk
• İskemik Kalp Hastalığı	• Malign Hastalıkları
• İmmünyüpresyon	• Menstruasyon dengesizlik

Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinin amacı, optimal düzeyde vücut ağırlığı kaybının hedeflenmesidir. Obeziteyle ilişkili hedef doğrultusunda mortalite ve morbidite risk oranlarının azaltılmasıdır. Bireyin dengeli ve yeterli beslenmeyi yaşam biçimi olarak benimsemesi sağlanmalıdır (Avenell Broom & Brown, 2004). Obezitenin ilerlemesinde etkin olan genetik, nöroendokrin ve hormonal faktörlerin tetkik edilmesi ve uygun enerji dengesinin sağlanması (alınan enerji<harcanan enerji) obezite tedavisinin temelini oluşturmaktadır (Bakanlık, 2013).

Bireyin tedavi yöntemleri belirlenirken cinsiyet, yaş, sosyokültürel seviye, fiziksel engel durumu, ekonomik durumu ve bilişsel düzeyleri dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda obez birey tedavi öncesinde süreç hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Bireyin tedaviye adapte olması ve motivasyon durumunu yüksek tutması tedavi sürecini olumlu yönde etkilediği görülmektedir. Obezite tedavisi sürecinde egzersiz, diyet, davranış tedavisi, cerrahi tedavi ve farmakolojik tedavi yöntemleri tek başına ya da kombine olarak uygulanmaktadır (Avenell Broom & Brown, 2004).

Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyet tedavisi bireysel farklılıklar baz alınarak düzenlenmelidir. Düzenlenen diyet planlamasındaki temel amaç, yaş, cinsiyet, ekonomik düzey, fizyolojik durum, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi göz önüne alınarak en uygun düzeyde yeterli ve dengeli beslenmesini sağlamaktır. ‘Uluslararası Şişmanlık Kongresi Görüş Birliği Paneli’ diyet programlarının bireye ekonomik açıdan uygun olmasını önermiştir (Baysal & ark., 2002).

Bireylerin hatalı yeme davranışları sorgulanarak düzeltilmesi gerekmektedir. Örneğin öğün aralarında işlenmiş, yüksek kalorili besin tüketimi, televizyon karşısında yemek, öğün atlamak, az ve sık besin tüketimi, ruh haline göre beslenmek. Diyet tedavisinde harcanan enerjinin alınan enerjiden çok olması hedeflenmelidir (Kuźbicka & Rachoń, 2013).

Bireyin günlük kalori alımı, haftada yaklaşık 0,5-1 ağırlık kaybı olacak düzeyde azaltılmalıdır. Günlük alınması gereken kaloriden yaklaşık 500-1000 kcal’lık azaltılmalıdır. Diyetten sağlanacak olan enerji düzeyi, bazal metabolizma hızının altında olmamalıdır. Ağırlık düşüşü uzun sürede sağlanmalıdır. Günlük enerjinin %12-15’i protein, %25-30’u yağ, %55-60’ı karbonhidrat içeren besinlerden oluşmalıdır. Gün içerisinde en az 2 litre sıvı tüketilmelidir ve en az 1.5 litresi su olmalıdır. Tüketilen besinlerin posa miktarının yüksek olmasına özen gösterilmelidir. Diyet vitamin ve mineral ihtiyaçlarını karşılayabilmelidir (Finer, 2001).

Fiziksel Aktivite ile Tedavi

Literatür incelendiğinde fiziksel aktivite yapan bireylerin yapmayanlara göre kronik hastalıklara daha düşük düzeyde yakalandığı görülmektedir. Fiziksel hareketsizlik, azalan yaşam beklentisinin parçalarındandır. Bu bağlamda sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon, sigara tüketimi ve diyabet gibi tehlikeli etmenlerden daha fazla oranda mortaliteye sebep olma ihtimali olduğu düşünülmektedir (Ross & ark., 2016). Fiziksel aktivite yağ yakımı sağlamasına ek olarak obezite komplikasyonlarının etkilerinin azalmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Diyet tedavisi ile fiziksel aktivitenin kombinasyonu, hedeflenen vücut ağırlığına ulaşılmasını destekler (Topuz & ark., 2018). Tedavi aşamasında haftalık en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz ya da 75-80 dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz veya denk düzeyde planlanan egzersizler önerilmektedir. Aerobik egzersiz aktivitelerin beraberinde büyük kas gruplarını içeren direnç egzersizlerinin sağlık üzerinde olumlu etkileri sebebiyle uzmanlar tarafından tavsiye edilmektedir (TEMD, 2018).

Bilişsel Davranışçı Tedavi

Obezite sadece bedensel bir sorun olmayıp beraberinde sosyal ve psikolojik sorunlara da neden olan bir hastalıktır. Obez bireylerde en yaygın gece yeme bozukluğu ve tıkanırçasına yeme bozukluğu görülmektedir. Psikiyatrik komorbidite yaygın görülür ve obeziteye sebebiyet verebilir. Aynı zamanda hastalar negatif duygular hissettiklerinde tepki olarak yemek yeme oranları incelenerek negatif hisler ile başa çıkabilme düzeyleride sorgulanmalıdır. Mevcut olan bütün nedenler birleştirilerek, bütüncül yaklaşım yöntemiyle tedavi edilmesi gerekmektedir. Obezitenin bilişsel davranışçı tedavisinde, kendini izleme, güçlendirme ve pekiştirme, uyaran kontrolü, sağlıklı beslenme eğitimi, bilişsel tekrardan yapılandırma, davranış kontratları ve düzenli egzersizi arttırma aşamalarından oluşmaktadır. Obezite tedavisinde kullanılan diyet ve düzenli egzersizin bilişsel davranışçı tedavi yöntemi ile kombine edilmesi, uygulanan tedavinin etkinliğini arttırmakla beraber ulaşılan optimal vücut ağırlığının daha da kalıcı olmasını destekler (Oguz & ark., 2016).

İlaç Tedavisi

Obezitede diyet, davranış tedavisi ve egzersizin etkisi yetersiz olduğunda uzmanlar tarafından zorunlu durumlarda ilaç tedavisi uygulanmaktadır. İlaç tedavisi ile hedeflenen vücut ağırlığına ulaşan kişiler, ilaç kullanımını bıraktıklarında tekrarlayan ağırlık artışı görülebilir. Geriye dönüşlerin yaşanmaması için ilaç tedavisine ek olarak düzenli egzersiz, diyet ve davranış değişikliği tedavi yöntemleri kombinasyonu ile hedeflenen vücut ağırlığına ulaşıldığında daha kalıcı bir durum sağlayacaktır (Baysal & ark., 2002).

İlaç tedavisi uygulanmaya başlamadan, kişinin herhangi bir hastalıktan dolayı ağırlığında artış olup olmadığı incelenmelidir. Bu inceleme sırasında kişiye 3-6 ay aralığında diyet programı uygulanmalıdır. Uygulanan diyet sonucunda %10 yağ oranında azalma olmadığı takdirde ilaç tedavisi uygulanması önerilmektedir. İlaç tedavisinde uygulanan ilaç çeşitleri enerji alımını arttıran ve azaltan olarak iki gruba ayrılmaktadır. Amerikan İlaç ile Gıda Dairesi tarafından onay verilen iki adet ilaç bulunmaktadır. Bunlar “Sibutramine” ve “Orlistat”. Yapılan çalışmalar düzenli olarak en az 2 yıl boyunca kullanımı sonucunda, vücut ağırlıklarının %8-10 oranında azaldığı tespit edilmiştir (Baysal & ark., 2002).

Cerrahi Tedavi

Obez bireylerde uygulan medikal ile cerrahi tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bariyatrik cerrahi olarak nitelendirilen tedavi yöntemi geçmiş zamanlara oranla her geçen gün talep artmaktadır. Obezite tedavisinde kullanılan bütün yöntemler yetersiz kaldığında cerrahi tedavi uygulamaları düşünülebilir. Emilimi engelleyici uygulamalar, mide küçültme operasyonları, kombine ameliyatlara uygulanabilir (Aggarwal & Anand, 2013).

Cerrahi tedavisine karar verilmeden önce birey en az 6 ay süre ile endokrinoloji uzmanı tarafından takip kontrolü sağlanmalıdır. Bariyatrik cerrahinin uygulandığı durumlar; VKİ ≥ 40 kg/m² bir indekse sahip olması ya da VKİ ≥ 35 kg/m² olması durumunda obezite ile bağlantılı olan hipertansiyon, uyku apnesi, dislipidemi, tip 2 DM, benzeri en az 1 ek hastalık beraberinde taşınması halinde bariyatrik cerrahi uygulanabilmektedir (Sjöholm, 2013).

Bu uygulamanın temel nedeni, mide içerisine besin girişini veya besinlerin emilim oranlarını azaltmaktır. Ameliyat öncesinde oluşabilecek tıbbi, psikolojik ve fizyolojik komplikasyonlar değerlendirilmelidir (Baysal, 2002).

Obezite Taraması ve Ölçüm Yöntemleri

Obez bireyde vücut yağ oranı tespiti için bazı teknik ve yöntemler kullanılmaktadır. Obezite değerlendirilmesinde uygulanan bu yöntemler doğrudan ve dolaylı ölçüm yöntemleri olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Dolaylı ölçüm yöntemleri doğrudan ölçüm yöntemlerine göre uygulanması daha kolay, pratik ve ekonomik oldukları için daha yaygın kullanılmaktadır.

Dolaylı Ölçüm Yöntemleri

Bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, visseral adipozite indeksi (VAİ)

Bel çevresi ölçümü, yağ oranı hakkında genel bilgi vermektedir. Bel ve kalça çevresinin ölçümleri obezite sonuçlarından abdominal obezite ile ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezitenin teşhisinde kullanılan vücut yağ oranı hakkında direkt bilgi veren vücut çevresi ölçüm yöntemlerinin önemi artmaya başladığından bahsedilmiştir (Atamtürk, 2010).

Uluslararası Diyabet Federasyonu, metabolik sendromu açıklarken, obezite tanımı için toplumların kendilerine özel olarak bel çevre kesim noktalarını kullanmalarını önermiştir (Alberti ve ark., 2005). Türkiye'nin 7 farklı bölgesindeki 24 ilden 1898 yetişkin erkek ve 2308

kadının yer aldığı araştırmada bel çevre ölçümünün erkek bireylerde 100 cm, kadınlarda ise 90 cm üstünde olması obezite teşhisi için uygun olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada bel çevresi ölçümü erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm üstünde olması metabolik sendrom teşhisi açısından uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (Sonmez & ark., 2013). Türkiye’de uygulanan TURDEP araştırma sonuçları doğrultusunda bel çevresi kadınlar için ≥ 90 cm, erkekler için ≥ 96 cm’dir. TEMD araştırma sonuçlarına göre erkekler ≥ 100 cm, kadınlarda ise ≥ 90 cm olması durumunda abdominal obezite teşhis kriteri olarak önerilmiştir (TEMD, 2018).

Literatürdeki bazı çalışmalar bel-kalça oranının kardiyavasküler hastalık artış riskini göstermede ve vücut yağ dağılımının tespitinde değerli bir ölçüm tekniği olarak kabul edilmektedir. Boy/bel oranı $\geq 0,5$ olması karın bölgesinin yağlanmasını işaret etmektedir. Bu yöntem ile obezite hastalarındaki risk faktörü belirlenmesinde ve vücut yağ oranı teşhisinde, BKİ ve bel/kalça oranından daha iyi olduğunu öne sürmüşlerdir (Hastuti & ark., 2017).

Visseral adipozite indeksi, yağ dağılımı ile fonksiyonu kardiyometabolik hastalık risk göstergesi olduğunu iddia eden bir yöntemdir (Amato & Giordano, 2014). Geçerli sonuçlar sağladığı düşünülen bu indeksler adipoz doku disfonksiyonunun bir belirteci gibi düşünülebilir. Cinsiyet gibi parametrelere göre değişkenlik gösteren VAI, antropometrik ölçümlerin ve biyokimyasal parametrelerin kullanıldığı matematiksel bir modeldir. Akromegali, diyabet, HCV hepatiti, non alkolik yağlı karaciğer ve polikistik over sendromu gibi çeşitli birçok hasta gruplarında doğru sonuçlar elde edildiği öne sürülmüştür (Şimşek, 2022; Brończyk-Puzoń & ark., 2017).

Beden kütle indeksi (BKİ)

BKİ yöntemi, obezitenin teşhisinde uygulanması en kolay yöntemdir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. $BKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy uzunluğu (m}^2\text{)}$ formülü ile hesaplanmaktadır (Seidell, Deurenberg & Hautvast, 1987). Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçülerine dayanan bu hesaplamada kas kütlesi fazla olan sporcularda doğru sonuçlar elde etmede etkili bir yöntem olamayacağı unutulmamalıdır.

Deri kıvrım kalınlığı (DKK) Ölçümü

Vücuttaki fazla yağın büyük oranı deri altında toplandığından dolayı deri kıvrım kalınlığı ölçüm yöntemi obezitenin teşhisinde kullanılmaktadır. Genellikle ölçüm noktaları suprailiak, suprascapuler, biceps ve triceps bölgelerinden skinfold (caliper) ile deri kıvrım kalınlığı ölçülmektedir. Elde edilen veriler cinsiyet ve yaş gibi parametrelere göre değişkenlik göstermektedir. Ortalama deri kıvrım kalınlığının 85 persentilin üzerinde olması fazla kilolu; 95 persentilin yukarısında olması ise obezite olarak tanımlanmaktadır (Smith & Madden, 2016).

Doğrudan Ölçüm Yöntemleri

Biyoelektriksel impedans (BİA)

Obezite ve vücut ağırlığı ilişkili kapsamlı birçok çalışmada BİA kullanılmaktadır. Sabit denklemler aracılığı ile elde edilmiş olan impedans değeri yerine konularak vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, vücut su yüzdesi, vücut kütle göstergesi, vücut su miktarı gibi vücut kompozisyonlarını hesaplamaktadır (Sitel & ark., 2002). Denklemler, önce BİA sistemi yağ dokusu bulunmayan kütleye (Free Fat Mass, FFM) veya toplam vücut suyuna (Total Body Water, TVS) göre Dualenerji x-ray absorbsiyometri (DEXA) gibi referans olan bir metod yöntemi kullanılarak kalibre edilir (Kushner, Gudivaka & Schoeller, 1996). Ölçümden önce bireyin vücut ağırlığı, boyu, yaşı gibi parametreler BİA

cihazına girişi yapılır. Ölçüm şartları dikkate alındığı takdirde tekrarlanabilirliğı oldukça yüksektir. BIA'nın avantajı vücut yağ oranı dışında intrasellüler sıvı, iskelet kası kütlesi ve FFM, TVS, ekstrasellüler sıvı gibi parametrelerinde hesaplanmasında kullanılabilmektedir (Kyle, Piccoli & Pichard, 2003).

Dual energy x-ray absorbsiometri (DEXA)

Vücut bileşenlerinin tespitinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Dokularının ışınları farklı bir şekilde absorbe etme prensibine dayanılarak yapılan kemik yoğunluğu, kas ve yağ kütleleri tespiti için kullanılmaktadır. Ölçümler tüm vücut veya lokal olarak uygulanabilmektedir. Pahalı olması, standardizasyon zorluğu ve düşük düzeyde radyasyon kullanılması ve 150kg vücut ağırlığı üstünde bireyler için kullanılamıyor olması dezavantajlarıdır. İşlem süresi yaklaşık olarak 10-15dk aralığındadır (Şimşek, 2022; Göksoy, 1997).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Üç boyutlu ölçüm yapılarak vücut bileşenleri değerlendirilir. Manyetik rezonans, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi teknikleri kullanılarak vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (Şimşek, 2022; Sevil, 2021).

Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

Vücut yağ oranının tespit edilmesinde kullanılır. Elektromanyetik ortamlarda su ve yağ komponentlerinin cevabı birbirilerinden farklılık göstermektedir. Yağsız dokunun elektrik akımını yağ dokusundan daha iyi bir düzeyde iletmesi sistemine dayanmaktadır. Yaklaşık olarak içinden 2.5-5 mHz alternatif radyo dalga geçmekte olan uzun bir sarma bobininden oluşmaktadır. Hasta varken ve hasta yok iken oluşan manyetik alan ölçülmesi ile aralarında oluşan fark oranından yağsız doku miktarı hesaplanmaktadır. (Saunders & ark., 1993).

Nötron aktivasyonu

Protein, yağ, su ve minerallerden oluşan dört kompartımanlı bir modeldir. Toplam vücut protein düzeyini hesaplamaktadır. Kemikleri içerdiği kalsiyum oranı ve protein yapısındaki nitrojen miktarını sabit düzeyde olduğu kabul edilerek vücut protein ve nitrojeni hesaplamaktadır. Bu ölçüm yönteminde vücut proteinin %16'sı azot olduğu kabul edilir. Tespit edilen vücuttaki azot oranı 6.25 ile çarpılarak vücut protein miktarı hesaplanır (Şimşek, 2022).

Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi

Potasyum, vücuttaki yağsız doku kompartmanında bulunduğundan vücut potasyum ölçümü yağsız doku kütlesi hesaplanmasında kullanılır. İlk olarak doğal bir izotop olan K40 miktarı ölçülmektedir. Elde edilen veri 68.1 ile çarpılarak yağsız vücut kütlesi hesaplanır. Sonrasında vücut ağırlığından, yağsız vücut kütlesi çıkartılarak yağ dokusu miktarına ulaşılır. Hata payı %5 kadar olduğu öne sürülüyor. Pahalı olması nedeniyle yaygın olarak tercih edilmemektedir. Ölçüm süresi yaklaşık 30dk kadar sürebilmektedir (Lukaski & ark., 1985).

Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması

Yağsız doku kütleğinde bulunan su miktarı sabit kabul edilerek hesaplama yapılır. Vücut ağırlığından yağsız vücut kütleğinin çıkarılmasıyla vücut yağ miktarı hesaplanmaktadır.

Vücut dansitesi ölçümü

İki kompartımanlı bir ölçüm sistemidir. Bunlar yağ dokusu ve yağsız dokudur. Archimedes yasalarına göre insan vücudunun hacim miktarı, su ve hava içindeki ağırlığı arasında oluşan farktan hesaplanabilmektedir. Su içerisine batırılan bireyin dışarıya taşıdığı su miktarı bireyin hacmini yansıttığını öne sürmektedir. Su altındaki ağırlık miktarı akciğer hacmine göre düzeltilerek havadaki ağırlık oranından çıkarılır. Daha sonra suyun dansitesine göre düzenlenir ve vücut hacmi elde edilir. Vücut hacmi ağırlığa bölünerek vücut yoğunluk oranına ulaşılır. Diğer bir yöntem hava içinde yarattığı değişikliklerden bireyin yoğunluğunun hesaplanmasıdır. Birey kapalı bir kabinin içine alınır. Kabinin içerisindeki yoğunluk, basınç açısından oluşan değişiklikler hesaplanarak vücut hacminin tespiti yapılabileceği öne sürülmektedir (Fields & ark., 2000; Seidell & ark.; 1987).

KAYNAKÇA

- Aggarwal S. & Anand S. (2013). Bariatric surgical procedures. *JIMSA*, 26 (2), 138- 140.
- Akarsu, M., Doğar, Y. & İlbağ, İ. (2023). Covid-19 salgın sürecinde spor bilimleri fakültesi öğrencilerinin akran ilişkilerinin incelenmesi. *Spor ve Performans Araştırmaları Dergisi*, 14 (1), 19-30.
- Akarsu, M. & Kurhan, C. O. (2021). Neden beden eğitimi dersi?. Özdemir, M. & Kılınçaraslan, G (Ed.), *Bilimsel Spor 4* içinde (251-264). İzmir: Serüven Yayınevi.
- Alberti KGM, Zimmet P & Shaw J. (2005). The metabolic syndrome a new worldwide definition. *The Lancet*, 366 (9491), 1059-1062.
- Alpcan A & Durmaz Ş. (2015). Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. *Türkisch Journal of Clinics and Laboratory*, 6 (1), 30-38.
- Amato MC & Giordano C. (2014). Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *International journal of endocrinology*. 2014 (730827), 1-7.
- Atamtürk D. (2010). Obeziteyi belirlemek için kullanılan antropometrik yöntemlerin karşılaştırılması. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 5 (19), 198-204.
- Avenell A, Broom J & Brown TJ. (2004). Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health technology assessment*, 8 (21), 3-46.
- Bakanlığı TS. (2013). *Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programı*. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- Battal F. (2018). Çocukluk çağı obezitesi. *Sağlık Bilimlerinde Akademik Araştırmalar*. 16 (5), 227–240.
- Baysal, A., Aksoy, M., Besler, H. T., Bozkurt, N., Keçecioglu, S., Mercanlıgil, S. M., Kutluay-Merdol, T., Pekcan, P. & Yıldız, E. (2002). *Diyet El Kitabı*, (6.Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi
- Bektaş Y. Gültekin T. Akın G. & Önal S. (2014) Obezitenin değerlendirilmesinde beden kütle indeksi ve biyoelektrik empedans metotlarının etkinliğinin karşılaştırılması. *Antropoloji Dergisi*, 5 (28), 67-87.
- Bray, GA. (2009). History of obesity. In: G. Williams & G. Frühbeck (Eds.), *Obesity: Science to Practice in* (3-18) San Francisco.
- Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J & Zubelewicz-Szkodzińska. (2017). Usefulness of a new anthropometric indicator: VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 26 (5), 825-829.
- Çelik, F. & Yenal, T. H. (2020). Covid-19 ve hareketsiz yaşam. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 3 (2), 249-259.
- Dogar, Y., & Akarsu, M. (2022). Investigation of spiritual intelligence levels of sports sciences faculty students during the Corona Virus (Covid-19) pandemic period. *International Journal of Early Childhood Special Education*, 14(5), 6540-6547.
- Fields DA, Hunter GR & Goran MI (2000). Validation of The BOD POD with hydrostatic weighing. Influence of body dothing. *Int J Obes* 24 (2), 200-205
- Finer N. (2001). Low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res*. 9 (11), 290-294.

Göksoy T. (1997). Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. *Aktüel Tıp Dergisi*, 2, 477-483

Haslam D. (2007) Obesity: A Medical History. *Obesity Reviews*, 8, 31-36.

Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM. & Hills AP. (2017). Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26, 650-656.

<https://londragazete.com/yasam/bilim-teknoloji/243745/30-000-yillik-willendorf-venusunun-kokenine-iliskin-sir-perdesi-aralandi/> Son Erişim Tarihi: 12.04.2022.

<https://tr.pinterest.com/pin/858006166487519671/> Son Erişim Tarihi: 28.03.2022.

https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 Son Erişim Tarihi: 28.03.2022.

İlbak, İ. & Bayer, R. (2021). B-Fit Egzersiz uygulamalarının sedanter kadın bireylerin bazı antropometrik parametreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, 4 (3), 342-349

İlbak, İ., Ünver, R., Uğurlu, D. (2021). Obeziteye genel bir bakış. A. Görücü, B. Canpolat (Ed), *Sporda Bilim-1* içinde (s. 75-98). İzmir: Güzelbahçe Serüven Yayınevi.

Kumar S. & Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 92 (2), 251–65.

Kurhan, C.O, Yurter, M. & Kurhan, C. (2023). B-fit egzersiz protokolü kadınlarda etkili bir egzersiz uygulamasıdır: sistematik derleme, *BESSED*, 23, 13-20.

Kushner RF, Gudivaka R. & Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr*, 64 (3), 423-427.

Kuźbicka K, & Rachoń D. (2013). Bad eating habits as the main cause of obesity among children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 19 (3), 106-110

Kyle UG, Piccoli A. & Pichard C. (2003). Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6 (4), 387–93.

Lowry, R, Michael, S, Demissie, Z, Kann, L. & Galuska, D.A. (2015). Associations of physical activity and sedentary behaviors with dietary behaviors among us high school students. *Journal of Obesity*, 2015, 1-8.

Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, & Lykken GI. (1985). Assesment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*, 41, 810-817.

Meyer, R. (2018). Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29 (7), 689-704.

Oguz G, Karabekiroglu A, Kocamanoglu B, & Sungur MZ. (2016). obezite ve bilissel davranisci terapi/obesity and cognitive behavioral therapy. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, 8, 133-45.

Okka B. & Durduran Y. (2013) Eski yunan ve bizans döneminde obezite. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*, 21 (3), 111-117.

Oral, O, & Cerit, M. (2019). Çocukluk çağı obezitesi. *Stratejik Arastirmalar Merkezi*, 11 (42), 99-102.

Ross R, Blair SN, Arena R, Church, T. S, Després, J. P, & Franklin, B. A. (2016). Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 134 (24), 653-699.

Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS, & Birks JL (1993). The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. *Int J Obesity*, 17, 317-322.

Seidell J, Deurenberg P, & Hautvast JA. (1987). Obesity and fat distribution in relation to health - current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet*, 50, 57-91.

Serter, R. (2004). Obezite atlası. Ankara: Karakter Color Basımevi.

Sitil, A, Çavdar, C, Yeniçerioğlu, Y, & Çömlekçi, A. (2002). Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezlikli hastalardaki uygulama alanları. *Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11 (3), 189-190.

Sjöholm K, Anveden Å, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, & Svensson P-A. (2013). Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery. *Diabetes Care*. 36 (5), 1335-1340.

Smith S, & Madden A. (2016). Body composition and functional assessment of nutritional status in adults: a narrative review of imaging, impedance, strength and functional techniques. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 29 (6), 714-732.

Sungur A. (2021). Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran 18 Yaş Üstü Bireylerde Obezite Oranı, Tedaviye Hazırlık Düzeyleri, Tedaviye Engeller Ve Obezite Hakkında Düşüncelerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Antalya.

Şimşek R. (2022) Obezite Hastalarında Yeme Bağımlılığı Ve Yeme Davranış Bozukluğu Olan Ve Olmayanlarda Dopamin Nörotransmisyonun Genetik, Biyokimyasal Açıdan Değerlendirilmesi. (Tıpta Uzmanlık Tezi) Erciyes Üniversitesi; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Kayseri.

Obezite, T. E. M. D. (2019). *Obezite tanı ve tedavi kılavuzu*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

Topuz, R, Özdemir, M, & Bozkurt, İ. (2018). A research on professional anxiety levels of 3 and 4 grade students of faculty of sport sciences of selcuk university. *Turkish Journal Of Sport And Exercise*, 20 (3), 207- 215.

Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 35 (6), 725-740.

Deprem Sonrası Görülen Fizyopatolojik Enkaz: Crush Sendromu

Emir AVŞAR¹
Nuri KURT²

Giriş

Ezilme sendromu olarak da adlandırılan Crush Sendromu; akut böbrek hasarı/yetersizliği ile sonuçlanan, kas dokusunun travmatik olarak sıkışması sonucu ortaya çıkan, mortalite oranı yüksek bir sendromdur. Tarihte ilk olarak 2. Dünya Savaşı sırasında Londra’da molozların altında mahsur kalan ve çeşitli uzuvlarında yaralanmalar, kol ve bacaklarda şişmeler, sıvı volümde azalmaya bağlı gelişen şok, koyu kahverengi şeklinde idrar çıkışı, böbrek yetersizliği ve sonrasında ölüm ile sonuçlanan 5 hastadan oluşan bir vaka serisi olarak tanımlanmıştır (Allison & Bedsole, 2003). Crush Sendromu, deprem gibi dünya genelinde sık görülen ve birçok insanı etkileyen doğal afetlerin artmasıyla birlikte daha kapsamlı olarak ele alınmaya başlamıştır. Bu sendromun ortaya çıkmasına neden olan etiyolojik faktörler; deprem kaynaklı göçük altında kalma, trafik kazaları, fiziksel şiddete maruz kalma gibi travmatik olaylar olabileceği gibi; uzun süren nöbetler, kullanılan bazı ilaçların yan etkileri, romatizmal hastalıkları, serebrovasküler hastalığa bağlı gelişen kas problemleri ve şiddetli zehirlenmeler gibi travmatik olmayan olaylar da olabilir (Allison & Bedsole, 2003). Crush sendromunun ortaya çıkmasına neden olan faktörlerden bağımsız olarak, sürecin tanınması, tedavisi ve bakım yönetimi, başta acil servis çalışanları olmak üzere tüm birimlerdeki sağlık profesyonelleri açısından çok önemlidir.

Crush Sendromu Epidemiyolojisi ve Etiyolojik Faktörler

Crush sendromu, tüm göçük altında kalan depremzedelerde tahminen %2-5 oranında, travmatik rabdomiyoliz gelişenlerin yaklaşık yarısında ve fiziksel şiddete maruz kalanların ortalama %10.5 oranında gelişmektedir (Knottenbelt, 1994). Crush sendromu görülenlerde hemodiyaliz tedavisine ihtiyaç duyulma oranlarının %0-75 arasında geniş bir yelpazede olduğu bildirilmiştir (Rosedale & Wood, 2012). Yoğun bir nüfusu etkileyen iki farklı depremi ele alacak olursak; bunlardan biri 2005 yılında Pakistan’daki Kashmir depremi, diğeri ise 1999 yılında İstanbul’daki Marmara depremidir. Bu bölgelerde gerçekleşen doğal afeti karşılaştırdığımızda; her iki bölgedeki yaralı sayısı ve hemodiyaliz gerektiren Crush sendromlu hasta sayısı oldukça fazladır. Ancak hayatını kaybedenlere baktığımızda, sayı bakımından Marmara depreminde daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin ise Pakistan’daki depremin gündüz gerçekleşmesine karşın İstanbul’da meydana gelen depremin gece saatlerinde, büyük çoğunluğun uyku vaktinde olduğu süreçte meydana gelmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (van der Tol & ark., 2009). Afet dışı olup, özellikle travmaya bağlı gelişen Crush sendromu vakalarının yaklaşık %10-20’sinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir ve hastaların %2’sinde oligürük böbrek yetmezliği kaynaklı diyalize ihtiyaç duyulur (Knottenbelt, 1994; Smith & Hardcastle, 2011). Göçük altında kalmaya bağlı gelişen Crush

¹ Arş. Gör., Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği A.D.

² Hemşire, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

sendromuna sekonder olarak ortaya çıkan ve prognozu kötüleştiren böbrek yetmezliği tablosuna neden olan faktörler arasında; tedaviye başlamada 12 saatten fazla gecikme olması, bikarbonat düzeyi 17'den az olan ağır derecede metabolik asidoz tablosu, düşük hemoglobin seviyesi, idrarda yoğun renk pigmentleri bulunması, vücut yüzey alanının %18'den fazlasının etkilenmesi ve serumda kreatin kinaz seviyesinin yükselmesi yer almaktadır (Knottenbelt, 1994; Muckart & ark., 1992; Smith & Hardcastle, 2011).

Patofizyolojik Mekanizma

Crush sendromunun patofizyolojisi iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk olarak travmatik rabdomyoliz veya iskelet kasında yıkım söz konusudur. İkinci aşamada ise intravasküler alanda azalan sıvı volüm seviyesine bağlı gelişen hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek yetersizliği dahil olmak üzere, yıkıma uğrayan kas hücresi içeriğinin hücre dışına çıkmasından kaynaklanan olaylar meydana gelmektedir (Oda & ark., 1997).

Depremde göçük altında kalınması durumunda gelişen kas dokusunun sıkışması hem liflerin gerilmesine hem de iskemiye neden olarak kalsiyum iyon akışına ve anaerobik metabolizmaya sekonder ATP üretiminin azalmasına neden olur. Dolayısıyla bu durum rabdomyolizin gelişmesine zemin hazırlar. Depremzedenin kurtarılmaya işleminde sonra iskemik kasın reperfüzyonu sonucu serbest oksijen radikalleri üretilmeye başlanır ve bölgeye nötrofil istilası başlar. Ardından proteolitik (yıkım) enzimlerin salınması, hipokloröz asidin üretimi ve mikrovasküler direncin artmasıyla birlikte mevcut hasar daha da ilerler (Malinoski & ark., 2004). Hücre zarının artan hasarı sonucunda hücre içi ve dışı arasındaki elektrolit dengesi giderek bozulur, hücrel ödeme gelişir ve en sonunda patlayarak hücrenin parçalanmasına neden olur. Bu patolojik süreç sıklıkla ön kol ve kalflarda olduğu gibi, kompartman sendromu olarak da karşımıza çıkabilir. Bu durumda belirti bulgular; genellikle gergin ve şişmiş bir kas dokusu, uyuşukluk, pasif gerilme ile ağrı oluşumu, zayıflık, felç ve nabız alınamaması ya da filiformik olması şeklinde karşımıza çıkabilir. Tıpkı kompartman sendromunda da görüldüğü gibi hücre zarı hasarına bağlı olarak permeabilitenin artması sonucunda kapillerden sıvı sızmasına bağlı intravasküler volüm kaybı ve intersellüler sıvı artışı ile karakterize ödeme tablosu gelişir (Oda & ark., 1997). Bu volüm kaybına bağlı olarak gelişen hipotansiyon ve şok, Crush sendromu geliştikten sonraki ilk 4 gün içerisindeki en yaygın ölüm nedenidir. Dolayısıyla uygun şekilde sıvı replasmanı yapılmaması, erken ölüm riskini artırır. Hücrenin yıkımı sonucunda; hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozukluklarının olduğu toksin yükü ile karşı karşıya kalınır. Hiperkalemiden kaynaklanan kardiyotoksisite, Crush sendromundaki ikinci en yaygın ölüm nedenidir (Malinoski & ark., 2004).

Intravasküler sıvı volüm eksikliği ve rabdomyolize ek olarak, böbrek hasarı Crush sendromunun üçüncü ana bileşenini oluşturur. Böbrek hasarının gelişmesinde 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak, daha önce açıklanan mekanizmalardan kaynaklanan hipovolemi, sonrasında böbreklerin yeterince perfüze olamaması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin uyarılmasıyla sonuçlanır. Bu da böbreğin süzme hızını korumak amacıyla (GFR) efferent arteriyol vazokonstriksiyonuna neden olur (Oda & ark., 1997). Bununla birlikte miyogloblin varlığında plazma endotelin-1 ve trombosit aktive edici faktör, afferent vazokonstriksiyona neden olarak renal perfüzyonu ve GFR'yi azaltır. Ek olarak miyogloblin, nitrik oksidin doğrudan bir inhibitörüdür. Bu özelliği ile vazodilatasyonu önleyerek renal iskemiye tetikler. İkincisi, rabdomyoliz sürecinde hasarlı iskelet kasından miyogloblin salınımı plazmayı doldurur, normalde onu bağlayan haptogloblin moleküllerini aşırı doyurur ve renal tübüllere giden miyogloblin filtrasyon yükünün artmasına neden olur (Malinoski & ark., 2004). Molekül emilemeyecek kadar büyük olduğu için, idrar mikroskobunda kırmızı kan hücrelerinin yokluğu ile koyu çay renkli idrar ortamında basit idrar ölçüm çubuğu ile tespit edilebilen miyogloblinüri

oluşur. Renal tübüllerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan miyogloblin, Tamm-Horsfall proteini ile reaksiyona girer ve çökelerek silendirler oluşturur. Daha sonra büyük miktarda miyogloblin birikimi tübüller tıkayarak glomerüler filtratın sızmasına ve daha fazla böbrek hasarına neden olur. Üçüncüsü ve en önemlisi de miyogloblinin kendisinin doğrudan nefrotoksik oluşudur (Oda & ark., 1997).

Crush Sendromu'nun Değerlendirilmesi ve Tanılama Süreci

Crush sendromunda mortalite riskini en aza indirmek için, prognozunu giderek kötüleşmesine neden olan böbrek hasarını erken dönemde yönetmek gerekir. Bunun için enkaz altında kalmış kişilerin batin bölgesinde ya da ekstremitelerinde önemli bir travma olduğunda, Crush sendromu açısından tetikte bulunulmalıdır. Değerlendirme aşamasında ilk olarak anamnez alınmalıdır. Anamnezin temel bileşenlerini; ezilmenin süresi, ciddiyeti, olay yerine varıştan önce oral sıvı alımı, intravenöz sıvı alımı ve idrar çıkışı oluşturmaktadır (Sever & ark., 2002). Klinik bulguları arasında; ağrılı ve şiş ekstremiteler, koyu kırmızı/kahverengi renkte idrar rengi, idrar çıkışında azalma, farklı bölgelerdeki yumuşak dokularda zedelenme ve laboratuvar sonuçları doğrultusunda saptanan miyogloblinüri yer almaktadır. Aynı zamanda serum kreatin kinaz yüksekliği de böbrek yetersizliği tablosuna ve diyaliz ihtiyacının gereklilik durumuna işaret eder (Smith & Hardcastle, 2011; Oda & ark., 1997; Brown & ark., 2004). Haiti ve Şili'deki son depremlerde, sahada serum kreatinin düzeylerini kontrol etmek ve hastaları triyaj etmek için bir bakım noktası cihazı kullanılmıştır. Bu sayede problemin erken tespiti ve buna yönelik erken tedavi girişimi başlatılarak mortalite en aza indirilmeye çalışılmıştır (Vanholder & ark., 2011).

Tedavi ve Bakım Yönetimi

Crush sendromunun komplikasyonları yaşamı tehdit eden boyutta olması nedeniyle, sürecin tedavisi ve bakım yönetimi kilit rol oynamaktadır. Göçük altında kalmış tüm crush sendromlu hasta gruplarında, mümkün olduğunca deprem bölgesinden kurtarılmadan önce yoğun bir şekilde sıvı replasmanına başlanmalıdır (Gunal & ark., 2004). Yapılan çalışmalarda, hastaların enkaz altında sıkışıp kaldıklarında sıklıkla hemodinamik olarak stabil kaldıkları saptanmıştır. Ancak enkazdan çıkarıldıktan ve dolayısıyla ekstremitelerden yük kalktıktan sonra, iskemik-reperfüzyon kaskadına sekonder olarak hipotansiyon ve renal hasar gelişmektedir (Odeh, 1991). Replase edilen intravenöz sıvılar, ilk 6-12 saatten sonra etkinliği azalıyor gibi görünse de, tübüllerin miyogloblin salınımı sonucu tıkanmasını önlemek amacıyla perfüzyonu arttırarak ve diüzezi zorlayarak böbrek iskemisini önlemeye yardımcı olur (Gunal & ark., 2004; Better & Stein, 1990; Sever & ark., 2006; Ron & ark., 1984). Uluslararası Nefroloji Derneği toplam 2 litre için 10-15 ml/kg/saat oranında izotonik salin (serum fizyolojik) kullanılmasını ve ardından aşırı sıvı yüklenmesinin önlenmesi adına bu oranın 500 ml/saat'e düşürülmesini önermektedir. Enkazdan çıkarmadan önce ilk sıvı replasmanında dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bunlar; hava koşulları, aktif devam eden kan kaybı, etkilenen uzuvların sayısı, diğer sağlık sorunlarının varlığı (böbrek yetersizliği, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği vb.) ve yaş (pediatrik ve geriatrik yaş gruplarında daha dikkatli olunmalıdır) olarak sıralanabilir. Sıvı replasmanında ilk aşamada bikarbonat tedavisinin veya Ringer Laktat solüsyonunun yeri yoktur. Özellikle Ringer Laktatın şiddetli hiperkalemi geliştirme riskinin başlangıçta yüksek olması nedeniyle kullanımı kontrendikedir (Sever & ark., 2006).

Kalsiyum gibi temel elektrolitlerin yanı sıra kanda kreatin kinaz değerlerinin tespit edilmesi yararlı olacaktır ancak afet ortamında bu verilerin elde edilmesi çoğunlukla imkansızdır. Hiperpotasemiye bağlı ölüm riskini göz önünde bulundurarak, kan tetkiklerinin elde edilememesi durumunda elektrokardiyografiden (EKG) yararlanılabilir. Bu durumda fazla olan potasyumu vücuttan feçes yolu ile uzaklaştırabilmek adına 1:3 oranında %33 sorbitol

içeren oral sodyum polistren sülfonat uygulanabilir (Sever & ark., 2006). Eğer hem kan tetkileri hem de EKG'den faydalanabilmek mümkün değil ise, ampirik tedavi tek başına normal serum fizyolojiktan oluşmalıdır. Fakat çok yüksek hacim serum fizyolojik (normal salin) uygulamasının, serum bikarbonat düzeyini dilüe ettiğini ve negatif klorür iyonlarına katkıda bulunarak metabolik asidozun prognozunu kötüleştirebileceğini unutmamak gerekir (Bosch & ark., 2009). Böyle bir durumda; eğer kan pH seviyesi asidoz yönünde ise, mevcut sıvı yarı normal salin (%0,45 NaCl) ile değiştirilmelidir ve içine sodyum bikarbonat eklenmelidir. Bu tedavi yöntemi iki farklı şekilde yapılabilmektedir:

- 50 mEq sodyum bikarbonatlı 1 litre yarı izotonik salin ile dönüşümlü olarak 1 litre izotonik salin veya,
- 2 litre izotonik salin, ardından 50 mEq sodyum bikarbonatlı 1 litre yarı izotonik salin (Vanholder & ark., 2007).

Kandaki bikarbonat seviyeleri 31 mEq/litre'nin üzerine çıkarsa veya idrar pH'ı 4 ila 6 saatlik infüzyondan sonra yükselmezse, alkali çözeltiler kesilmeli ve izotonik veya yarı izotonik salin ile infüzyona devam edilmelidir (Bosch & ark., 2009).

Göçük altında kalan kişilerde hipokalsemi meydana gelebilir ve tetani, nöbetler ve/veya aritmiler gelişebilir. Ancak bu durumda hemen müdahale etmemek gerekir. Eğer hipokalsemi çok şiddetli ise müdahale gerektirir. Çünkü enkaz altından çıkarılan ekstremitedeki hasarlı kaslardan biriken kalsiyum birden salınarak hiperkalsemi meydana gelebilir (Zager, 1996).

Uygulanan sıvı tedavisinin hız ve toplam miktarı, hastanın sıvı durumuna göre değişir. Pulmoner ödem gelişme riski ve idrar çıkışı da dikkate alınmalıdır. Fakat genel olarak önerilen hız ilk 24 saat için 500 mL/saattir. Hastaneye yatışın ilk gününden sonra, hız azaltılabilir, ancak yine de toplam infüzyon miktarı toplam idrar çıkışından daha fazla olmalıdır. Kontrolün iyi sağlanabildiği ortamlarda, günde 10–20 litreye kadar sıvı verilebilmektedir (Gunal & ark., 2004; Better & Stein, 1990). Ancak, doğal afetler gibi kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, aşırı sıvı yüklenmesi olmaması adına, yakın izlem yapmanın mümkün olmadığı durumlarda, günde 6 litre sıvı verilmesi önerilmektedir (Vanholder & ark., 2001).

İdrar çıkışı 20 ml/saat'ten fazla ise, her bir litre sıvıya 5gr/saat oranında 50 ml %20 mannitol ilavesi önerilmektedir (Bosch & ark., 2009). Mannitol, osmotik diürezi teşvik ederek tübüler nekroza karşı koruyucu rol üstlenir (Zager, 1992). Bununla birlikte serbest radikal toplayıcı işlevi sayesinde kompartman sendromunu önler (Better & ark., 1997; Better & ark., 1991). Mannitol zorlu diürezi sağlamak için kullanıldıktan sonra hâlâ 200ml/saat ve üzerinde idrar çıkışı sağlanamıyorsa, daha fazla kullanımı kontrendikedir (Bosch & ark., 2009; Better & Rubinstein, 1997). Mannitol özellikle idrar çıkışının az ya da hiç olmadığı hastalarda doğrudan nefrotoksik olabilir. Doz, günde 200 gramı aşarsa serbest su kaybına sekonder olarak hiperosmolarite, hiperkalemi, renal vazokonstrüksiyon ve tübüler toksisiteye neden olabilir. Dolayısıyla mannitol tedavisi sırasında plazma osmolalitesi mutlaka ölçülmelidir (Bosch & ark., 2009; Better & ark., 1997). Oligüri veya anüri durumunda aşırı sıvı yüklenmesi durumu söz konusu ise zorlu diürez derhal bırakılmalıdır ve bunun yerine bir önceki günün idrar çıkışından 500-1000 ml daha fazla sıvı verilebilir. Dolaşım yüklenmesinin takibi için santral venöz basınç ve arteriyel nabız basıncı değişimi izlenebilir (Marik & ark., 2009; Marik, 2009).

Crush sendromunun sık görülen bir komplikasyonu da kompartman sendromudur. Çoğunlukla ilk tedavi seçeneği fasyotomidir ancak fasyotomi yapılan hastalarda yara bölgesinde enfeksiyon, sepsis ve amputasyona giden prognozda bir tablo gelişebilmektedir (Reis & Michaelson, 1986; Reis, 2005).

Cerrahi Tedavi ve Ameliyat Sonrası Bakım

Cerrahi tedavide çoğunlukla amputasyon yer almaktadır. Travmaya bağlı amputasyondan sonra postoperatif pansumanla ilgili olarak çok sayıda ve bazen birbiriyle çelişen teknikler bulunmaktadır. En sık kullanılan teknikler, yumuşak veya sert pansumanların kullanımını ve postoperatif protezi içerir. Bunların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır ancak uygun şekilde kullanıldığında, komplikasyonları önleme veya sonuçları iyileştirme açısından hiçbir yöntemin üstünlüğü kanıtlanmadığı için, hepsi kabul edilebilir durumdadır. Seçilen tekniğe bakılmaksızın, şişliği kontrol etmek, ağrıyı azaltmak ve stabil bir uzuv hacmini desteklemek için, kalan uzuv üzerine hafif ve dengeli bir kompresyon uygulanması gereklidir. Ayrıca kontraktür oluşumunu önlemek için erken dönemde fizyoterapiye başlanmalıdır (Tintle & ark., 2010).

Ağrı Yönetimi

Akut postoperatif ağrı ile kronik amputasyona bağlı ağrı arasında belirgin bir ilişki vardır. Erken dönemde akut fantom-uzuv ağrısını bildiren hastaların, ameliyattan sonraki 6-12 aylık süreçte de fantom-uzuv ağrısından etkilenmeye devam etme olasılıkları oldukça yüksektir (Hanley & ark., 2007). Dolayısıyla, bir amputasyondan sonra yaşanan erken ağrıyı azaltmak için çeşitli girişimlerde bulunmaktadır. Bu girişimlerin uzun vadeli olumlu etkisi tartışmalı olmakla birlikte, mevcut anestezi tekniklerinin kısa vadeli faydaları arasında; hasta iletişimde artış, narkotik ajan gereksiniminde azalma ve erken mobilizasyon sayılabilir. Bu anestezi tekniklerinin amacı; multimodal analjezi kullanımı sonucunda meydana gelen merkezi nöroplastik değişiklikleri önlemektir. Bu modaliteler; gabapentin/pregabalin gibi anti-konvülsanlar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, anesteziklerin lokal sinir kılıfı enjeksiyonları, alfa-2 agonistler, ketamin, opioidler, önleyici epidural enjeksiyonlar ve bölgesel sinir blokları içerir (Wilder-Smith & ark., 2005). Bu çeşitli anestezi tekniklerini uygulamanın karmaşıklığı, çok sayıda ilaç sınıfının bulunması ve amputasyona bağlı ağrının zor kontrol edilebilmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle ameliyatı gerçekleştirecek olan cerrahın, amputasyondan önce veya kısa bir süre sonra algoloji uzmanına danışması gerekir. Algoloji uzmanı ve cerrahın multidisipliner çalışması, ameliyata bağlı gelişen akut ağrının ortadan kaldırılmasına ve sonrasında süregelen kronik ağrıların giderilmesine olanak sağlayacaktır.

Ampütasyonun Psikososyal Etkisi

Alt Ekstremit Değerlendirme Projesi (LEAP) çalışma grubunun bulguları, bireylerin alt ekstremit amputasyonundan sonra yaşadıkları psikososyal sorunlar konusundaki farkındalığı arttırmıştır (MacKenzie & ark., 2004). Bu çalışmada, şiddetli alt ekstremit travması geçirmiş 505 hastanın %48'i, yaralanmadan 3 ay sonra çeşitli taramalardan geçerek psikolojik bozukluğu olduğu saptanmıştır. Aynı kohortta, yaralanmadan 24 ay sonra 452 hastanın %42'sinde psikolojik bozukluk devam etmiştir (McCarthy & ark., 2003). Travmaya bağlı amputasyonlar, en yüksek işleve sahip bireyler için bile bir yaşam stresi oluşturur. Travma hastaları genellikle durumlarını düşünmek için zaman bulamazlar ve amputasyonla ilgili ilk düşünceleri, anesteziyenin bir uzuv kaybıyla uyandıklarında baş gösterir. Amerika Birleşik Devletleri ordusu, psikolojik ihtiyaçlar da dahil olmak üzere, amputasyondan sonraki rehabilitasyon sürecini içeren "Ampüte Bakım Programları" oluşturmuştur (Smith & ark., 2004; Dougherty, 1999). Bu programların oluşturulmasındaki amaç, amputasyon geçirmiş askeri personelin çok boyutlu bakımını standardize etmeyi sağlamaktır. Bu bakım programı, bir hastanın iyileşmesinin kompleks ve çok yönlü taraflarının farkedilmesiye geliştirilmiştir. Spor tıbbına dayalı, aktivite odaklı bir rehabilitasyon programından yararlanılmıştır (Potter & Scoville, 2006). Pezzin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, travmaya bağlı amputasyondan sonra yatarak

rehabilitasyona gönderilen hastaların sağlık ve meslek hayatındaki beklentilerinde iyileşme olduğu tespit edilmiştir (Pezzin & ark., 2000).

Travma Kaynaklı Gelişen Ampütasyonların Komplikasyonları

Ameliyat süreci ve sonrasında, aseptik tekniklere ve ayrıntılara dikkat edilmesine rağmen, travmaya bağlı amputasyonlara sekonder olarak komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar, minör dermatolojik komplikasyonlardan tekrar ameliyat gerektiren majör komplikasyonlara ve olası kalan uzuv uzunluğunun kaybına kadar değişebilir. LEAP çalışma grubu tarafından yapılan bir araştırmada, ciddi alt ekstremitte travması olan 520 hastanın %85'inden fazlasında bir komplikasyon saptanmıştır (4). Amputasyon gerçekleştirilen 149 hastanın yaklaşık yarısında yara enfeksiyonu ya da nekrozu tespit edilmiştir. Travmaya bağlı amputasyon geçiren 61 hastanın yarısında postoperatif komplikasyonlar görülmüştür. En yaygın komplikasyonlar arasında semptomatik nöromalar ve fantom/rezidüel uzuv ağrısı yer almaktadır (4). Daha az sıklıkta bildirilen kısa ve orta vadeli komplikasyonlar arasında ise kemik mahmuzları ve heterotopik ossifikasyonlar yer alır (Muckart & ark., 1992).

Sonuç ve Öneriler

- Ezilme türünde yaralanma ve oligüri ile başvuran hastalarda Crush sendromu düşünülmelidir.
- Dolaşımdaki miyogloblin, toksik yan etkileri ve yaralı ekstremitelerde sıvı tutulmasına sekonder olarak hipovolemi, akut tübüler nekroz ve akut böbrek hasarına yol açabilir.
- Crush sendromu için risk taşıyan göçük altında kalmış kişiler, enkazdan çıkarıldıktan sonra izotonik salin ile 10-15 ml/kg/saat hızında totalde 2 litre, ardından 500 ml/saat hızında agresif IV sıvı uygulaması önerilir.
- İlk idrar çıkışı kaydedilmelidir. Kanda potasyum, kalsiyum, fosfat, bikarbonat, kreatinin ve kreatinin kinaz seviyeleri izlenmelidir. Kardiyak etkileri nedeniyle potasyum daha sık izlenmelidir. İzlenemediği durumlarda EKG'den yararlanılabilir.
- Kesin olarak bir idrar çıkış hedefi belirlenmemiştir fakat 200-300 ml/saat kabul edilen hedeftir.
- Sıvı yüklenmesini ve pulmoner ödemi önlemek için dikkatli olunmalı ve CVP takibi ile arteriyel nabız basıncı takibi yapılmalıdır.
- Endike ise hemodiyaliz başlanmalıdır.
- Afet ortamında kompartman sendromu için distal nabız olmadığı sürece fasyotomiden kaçınılmalıdır.

KAYNAKÇA

Allison, R. C., & Bedsole, D. L. (2003). The other medical causes of rhabdomyolysis. *The American journal of the medical sciences*, 326(2), 79-88.

Better, O. S., & Rubinstein, I. (1997). Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Renal failure*, 19(5), 647-653.

Better, O. S., & Stein, J. H. (1990). Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *New England Journal of Medicine*, 322(12), 825-829.

Better, O. S., Rubinstein, I., Winaver, J. M., & Knochel, J. P. (1997). Mannitol therapy revisited (1940–1997). *Kidney international*, 52(4), 886-894.

Better, O. S., Zinman, C., Reis, D. N., Har-Shai, Y., Rubinstein, I., & Abassi, Z. (1991). Hypertonic mannitol ameliorates intracompartmental tamponade in model compartment syndrome in the dog. *Nephron*, 58(3), 344-346.

Bosch, X., Poch, E., & Grau, J. M. (2009). Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New England Journal of Medicine*, 361(1), 62-72.

Brown, C. V., Rhee, P., Chan, L., Evans, K., Demetriades, D., & Velmahos, G. C. (2004). Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 56(6), 1191-1196.

Dougherty PJ. (1999). Long-term follow-up study of bilateral above-the-knee amputees from the Vietnam War. *J Bone Joint Surg Am*, 81,1384-90.

Gunal, A. I., Celiker, H., Dogukan, A., Ozalp, G., Kirciman, E., Simsekli, H., ... & Sever, M. S. (2004). Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(7), 1862-1867.

Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. (2007). Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*, 8,102-9.

Knottenbelt, J. D. (1994). TRAUMATIC RHABDOMYOLYSIS FROM SEVERE BEATING—EXPERIENCE OF VOLUME DIURESIS IN 200 PATIENTS. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 37(2), 214-219.

MacKenzie EJ, Bosse MJ, Castillo RC, Smith DG, Webb LX, Kellam JF, Burgess AR, Swiontkowski MF, Sanders RW, Jones AL, McAndrew MP, Patterson BM, Trivison TG, McCarthy ML. (2004). Functional outcomes following trauma-related lowerextremity amputation. *J Bone Joint Surg Am*, 86,1636-45.

Malinoski, D. J., Slater, M. S., & Mullins, R. J. (2004). Crush injury and rhabdomyolysis. *Critical care clinics*, 20(1), 171-192.

Marik, P. E. (2009). Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *Journal of intensive care medicine*, 24(5), 329-337.

Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical care medicine*, 37(9), 2642-2647.

McCarthy ML, MacKenzie EJ, Edwin D, Bosse MJ, Castillo RC, Starr A. (2003). LEAP study group. Psychological distress associated with severe lower-limb injury. *J Bone Joint Surg Am*, 85,1689-97.

Muckart, D. J., Moodley, M., Naidu, A. G., Reddy, A. D., & Meineke, K. R. (1992). Prediction of acute renal failure following soft-tissue injury using the venous bicarbonate concentration. *The Journal of trauma*, 33(6), 813-817.

Oda, J., Tanaka, H., Yoshioka, T., Iwai, A., Yamamura, H., Ishikawa, K., ... & Sugimoto, H. (1997). Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 42(3), 470-476.

Odeh, M. (1991). The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *New England Journal of Medicine*, 324(20), 1417-1422.

Pezzini LE, Dillingham TR, MacKenzie EJ. (2000). Rehabilitation and the long-term outcomes of persons with trauma-related amputations. *Arch Phys Med Rehabil*,81,292-300.

Potter BK, Scoville CR. (2006). Amputation is not isolated: an overview of the US Army Amputee Patient Care Program and associated amputee injuries. *J Am Acad Orthop Surg*, 14,188-90.

Reis, N. D. (2005). Mechanical muscle-crush injury and acute muscle-crush compartment syndrome: with special reference to earthquake casualties. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, 87(4), 450-453.

Reis, N. D., & Michaelson, M. (1986). Crush injury to the lower limbs. Treatment of the local injury. *JBJS*, 68(3), 414-418.

Ron, D., Taitelman, U., Michaelson, M., Bar-Joseph, G., Bursztein, S., & Better, O. S. (1984). Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Archives of internal medicine*, 144(2), 277-280.

Rosedale, K. J., & Wood, D. (2012). Traumatic rhabdomyolysis (crush syndrome) in the rural setting. *South African Medical Journal*, 102(1).

Sever, M. S., Erek, E., Vanholder, R., Ozener, C., Yavuz, M., Kayacan, S. M., ... & Lameire, N. (2002). Lessons learned from the Marmara disaster: Time period under the rubble. *Critical care medicine*, 30(11), 2443-2449.

Sever, M. S., Vanholder, R., & Lameire, N. (2006). Management of crush-related injuries after disasters. *New England Journal of Medicine*, 354(10), 1052-1063.

Smith DG, Michael JW, Bowker JH. (2004). *Atlas of amputations and limb deficiencies: surgical, prosthetic and rehabilitation principles*. 3rd ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons.

Smith, W. A., & Hardcastle, T. C. (2011). A crushing experience: the spectrum and outcome of soft tissue injury and myonephropathic syndrome at an Urban South African University Hospital. *African Journal of Emergency Medicine*, 1(1), 17-24.

Tintle, L. S. M., Keeling, C. J. J., Shawen, L. S. B., Forsberg, L. J. A., & Potter, M. B. K. (2010). Traumatic and trauma-related amputations: part I: general principles and lower-extremity amputations. *JBJS*, 92(17), 2852-2868.

van der Tol, A., Hussain, A., Sever, M. S., Claus, S., Van Biesen, W., Hoste, E., ... & Vanholder, R. (2009). Impact of local circumstances on outcome of renal casualties in major disasters. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(3), 907-912.

Vanholder, R., Borniche, D., Claus, S., Correa-Rotter, R., Crestani, R., Ferir, M. C., ... & Wainstein, R. (2011). When the earth trembles in the Americas: the experience of Haiti and Chile 2010. *Nephron Clinical Practice*, 117(3), 184-197.

Vanholder, R., Sever, M. S., De Smet, M., Ereke, E., & Lameire, N. (2001). Intervention of the renal disaster relief task force in the 1999 Marmara, Turkey earthquake. *Kidney international*, 59(2), 783-791.

Vanholder, R., Van Biesen, W., Lameire, N., & Sever, M. S. (2007). The role of the International Society of Nephrology/Renal Disaster Relief Task Force in the rescue of renal disaster victims. *Acute Kidney Injury*, 156, 325-332.

Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. (2005). Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*, 103, 619-28.

Zager, R. A. (1992). Combined mannitol and deferoxamine therapy for myohemoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. Mechanistic and therapeutic implications. *The Journal of clinical investigation*, 90(3), 711-719.

Zager, R. A. (1996). Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney international*, 49(2), 314-326.

Depreme Bağlı Crush (Ezilme) Sendromu Ve Hemşirelik Bakımı

Fatma BİRGİLİ¹

1.GİRİŞ

Depremler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve görülmeye devam edecek olan doğal afetlerdir. Depremler şiddetine göre birçok can ve mal kaybına neden olmaktadır. Ülkemiz içinde en önemli sorunlardan biri deprem yaralanmalarıdır (Özkaya & Yalçın, 2022). Ülkemiz Alp Himalaya kuşağında, %92'si deprem bölgeleri içinde olan dünyanın önemli deprem kuşakları arasındadır (Kalanlar, 2017). 1999 Marmara Depremi'nde resmi belgelere göre 17.480 ölüm, 43.953 yaralanma bildirilmiştir. Bu depremin ardından 639 hastada crush (ezilme) sendromuna bağlı akut renal problemler gelişmiştir (Duman & ark., 2003). Yine 2023 Kahramanmaraş'da ard arda meydana gelen iki depremde 22 Nisan günü 12:40 itibarıyla İçişleri Bakanı tarafından depremde 50.783 kişinin öldüğü, 107.204 kişinin yaralandığı, Türkiye'de bu depremlerden 13,5 milyon kişinin de doğrudan etkilendiği açıklanmıştır (https://tr.wikipedia.org/wiki/2023_Kahramanmara%C5%9F_depremleri). Deprem sonrası uzun süre enkaz altında kalmak vücudun ve ekstremitelerin bası altında kalmasına hatta ölümlere neden olmaktadır. Depremlerde öldüren araçlar (yapı yıkılması, tsunami, heyelan vs.) farklılaşsa da ölümler %75-80 oranında sarsıntı sürecinde oluşan binaların çökmesi, %5-10 oranında yangın, toprak kayması gibi yaşanan alt yapı problemleri, daha sonraki günlerde de medikal sorunlardır. Bu medikal problemlerden en önemlisi belki de crush (ezilme) sendromudur (Kurultak, 2022). Bu bakımdan deprem ve afet durumlarında kurtarılan bireylerde en sıklıkla ezilme sendromu ile karşılaşmaktadır. Bu sendrom genellikle ölümle sonuçlanabileceği için sağlık profesyonelleri ezilme sendromu yönetimini ve hasta bakımını bilmekle yükümlüdür (Gupta ve ark., 2021).

Crush yaralanmasıyla (injury) crush (ezilme) sendromu birbiriyle karıştırılmamalıdır. Crush (ezilme) sendromu, bir ekstremitenin veya vücut bölgesinin belirli bir süre aşırı basınç altında kalarak hasar görmesi ve buna bağlı olarak oluşan kas yıkımı ürünlerinin dolaşıma katılmasıyla sistemik olarak gelişir (Li & ark, 2020; Rroji & ark., 2021). Crush sendromunu, ilk *Doktor Seigo Minami* 1923 yılında Birinci Dünya Savaşında yaralılarda oluşan böbrek patolojilerini inceleyerek belirlemiştir. Sonraki süreçte doktor *Bywaters* ve *Beall* tarafından 1941 yılında Londra savaşından sonra ekstremitesi kısa süre basınç altında kalan dört hastada yedi gün içinde ortaya çıkan belirti ölüm sonrası böbrek tübüllerinde kas nekrozu ve kahverengi pigment silendirleri olduğu belirlenmiştir (Burns, Cone & Portereiko, 2010). Crush sendromu erken dönemde ciddi derecede ölüm oranına neden olan, hayatı ciddi derecede tehdit eden acil bir sağlık sorunudur. Bu durum bireyin travmaya maruz kalan dokusunun genişliği, basınca maruz kalma süresi, yaşı, travma sırasında ek yaralanmaların olması gibi durumlar doğrudan bireyin hayatta kalmasını etkileyen faktörlere göre farklılık gösterir (Oray, 2019). Crush sendromu doğal ve insan kaynaklı olabilir. Doğal kaynaklı olarak deprem, sel, maden göçükleri, bina yıkılması, toprak kayması gibi afet durumlarından sonra travma ve enkaz altında kalma

¹ Fatma BİRGİLİ, Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE ORCID ID: 0000-0003-0942-2122

sonucunda oluşmaktadır (He ve ark., 2011). Deprem nedeniyle hastaneye yatan hastaların ölüm nedenlerini araştıran retrospektif çalışmada Liu ve arkadaşları (2022) cruhs sendromunun ölüm nedenlerinden biri olduğu belirlemişlerdir. Dünyada 1988-2010 yıllarında oluşan depremlerde 500 binden fazla insanın yaşamını kaybettiği, bunların 2 binden fazlasında crush sendromu görüldüğü, 1,200'den fazla kişide de diyalize gereksinim duyulduğu saptanmıştır (Sever ve Vanholder, 2011).

2. Patofizyoloji:

Crush sendromu yaralanmış ve ölmüş hücrelerin kas liflerinde sıkışmasıyla meydana gelir. Enkaz altında oluşan baskı doğrudan travmaya neden olabildiği gibi, baskı altındaki dokuda kan dolaşımı engellenir ve iskemi oluşur. Her iki durumda da kastaki hücreler parçalanır, ciddi derecede metabolik dengesizlik oluşur ve sonuç olarak organ yetmezliği gelişir (Sahjian & Frakes, 2007). Enkaz altında kalan organlar ezilme kuvvetinin durumuna göre hücrelerde yaralanma ve ölüm gerçekleşme süreleri değişiklik gösterir. Genellikle iskelet kaslarında kalıcı yaralanma gerçekleşmeksizin 2 saate kadar iskemi oluşmayabilir. Ancak 4-6 saatte doku nekrozu gelişir (Sahjian & Frakes, 2007; Kasap Demir & Başaran, 2022). Ezilme hareketi, hücrelerde, kas hücresi zarının gerilerek aktive olması durumunda kanallar açılır. Kanalların açılmasıyla Na/K taşıma sistemi bozulur ve K⁺ hücrelerde serbest bir şekilde dolaşmaya başlar. K⁺ 'un hücre içinde artışı proteazların aktivasyonuna ve hücrenin parçalanmasına neden olur (Malinoski, Slater & Mullins, 2004). Oluşan hasarlı bölgede yeniden dolaşımın olması iskemi-reperfüzyona yolaçar. Oluşan post-iskemik dokularda yüksek konsantrasyonlu nötrofiller vardır. Burada proteolitik enzimler salgılandığında nötrofiller aktive olur ve perfüzyon ile serbest radikal süperoksit anyonları oluşur (Malinoski, Slater & Mullins, 2004; Sahjian & Frakes, 2007).

Kardiyovasküler Etkiler

Enkaz altından çıkarıldıktan sonra dış basınç serbest kalır. Bu durumda K⁺, fosfor ve ürat içeren hücresel içerikler dolaşıma katılır ve hızlı bir şekilde metabolik düzensizler oluşur. Daha sonra, hücre duvarları parçalanır, K⁺ ve Na hücre içine girer. Dolayısıyla hipokalsemi ve hiponatremi meydana gelir. Ezilme sendromunun birçok hasta için yaşamı tehdit eden ani bulgusu, genellikle çıkarmadan <1 saat sonra gelişen, aritmilere yol açan hiperkalemidir (Sever, Erek & Vanholder, 2003). Hastalarda hipovolemi ile birlikte genellikle enkaz altından çıktıktan ilk birkaç saat içinde şok meydana gelir (Malinoski & Slater, 2004). Hipovolemik şok gelişmesine, oral yoldan yiyip içememe, çeşitli travmalara bağlı kanamalar neden olmaktadır. Dolaşım yolu ile İV sıvılar hücre içine kayar ve yaralanmış dokularda büyük hacimlerde sıvılar birikir. Ekstremiteler, geniş bölümlerinde yaklaşık 12 L. sıvı depolayabilir. Yeniden oluşan perfüzyon hasarı inflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla dağıtım şoku gelişmesine neden olabilir (Smith & Greaves, 2003). Bu durumda oluşan hipovolemi giderek daha çok iskemiye ve hücre ölümüne neden olabilir. Asidemi büyük ölçüde devam eden hipoperfüzyona bağlı olarak bu metabolik düzensizliklere sıklıkla eşlik eder (Kasap Demir & Başaran, 2022).

Renal Etkileri

Crush sendromunda en acil sorun aritmi gibi görülse de, en ciddi komplikasyon renal etkilerdir. 1988 Ermeni depremi felaketi bir "böbrek felaketi" olarak kabul edilmiştir. Çünkü crush sendromu tıbbi bakıma ulaşanlarda önde gelen ölüm nedeni olduğu bulunmuştur (Sever,

Vanholder & Lameire, 2006; Burns, Cone & Portereiko, 2010). Enkaz altından çıkarmadan önce böbreğin ilk yaralanmasıyla, büyük ölçüde yaralanmış ekstremitelere sıvının aktarılmasıyla dolaşımdaki kan hacmi azalır. İlâveten, miyoglobinin sistemik dolaşıma katılır ve daha fazla böbrek hasarı oluşur. Miyoglobindeki heme proteinler çok sayıda nefrotoksik etki gösterirler. İlk olarak, miyoglobinin nitrik oksit temizleyici etkisi vazokonstriksiyona neden olarak prerenal durumu şiddetlendirir (Malinoski, Slater & Mullins, 2004). Miyoglobindeki demir muhtemelen daha fazla serbest radikal oluşumunu katalize ederek özellikle proksimal tübülde intrarenal yetmezliğe yol açtığı için doğrudan sitotoksikiteye yol açar (Malinoski, Slater & Mullins, 2004; Kasap Demir & Başaran, 2022). Nihayetinde, böbrekler miyoglobini kolayca filtrederler. Bu da tübüllerde Tamm-Horsfall proteinlerini çokertir ve intraluminal kas oluşumu gerçekleşir. Bu tablo crush sendromu hastalarının otopsilerinde görülebilir (Smith & Greaves, 2003; Huerta-Alardı, Varon & Marik, 2005). Bu tübüler silendirler obstrüksiyona yol açar ve intraluminal basıncı arttırdığı, böylece glomerüler filtrasyonu azalttığı varsayılır, ancak bu hayvan modelleri (Malinoski, Slater & Mullins, 2004; Huerta-Alardı, Varon & Marik, 2005) tarafından tam olarak desteklenmemektedir. Miyoglobin nefronlara zarar verir, ancak kas hasarından CK seviyeleri sorumludur. Yaralanmadan sonraki 12 saatte CK seviyeleri yükselmeye başlar, 1.5 günde bir yaralanma ömrü gösterir, 1-3 günde zirveye yani CK konsantrasyonları > 30.000 U/L seviyelerine kadar ulaşabilir. CK >5000 U/L düzeyine ulaştığında, hastanın ABH geliştirme olasılığı yaklaşık % 20'dir (Huerta-Alardı, Varon & Marik, 2005; Brown et al., 2004).

Solunum Etkileri

Crush yaralanması olan hastalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişme riski söz konusudur (Gonzalez, 2005; Erek et al., 2002). Ek olarak, hem rabdomyoliz hem de şoktan kaynaklanan böbrek yetmezliğinin tedavisi sırasında, hastalar sıklıkla çok büyük hacimlerde kristalloid alırlar ve bu da pulmoner ödem riskini artırır. Sonuçta crush yaralanmaları uzun kemik kırıkları oluşmuş ise daha da komplike hale gelebilir. Çünkü bu hastalarda yağ embolisi sendromu gelişme riski yüksektir (Hiss, Kahana & Kugel, 1996).

Hematolojik Etkiler

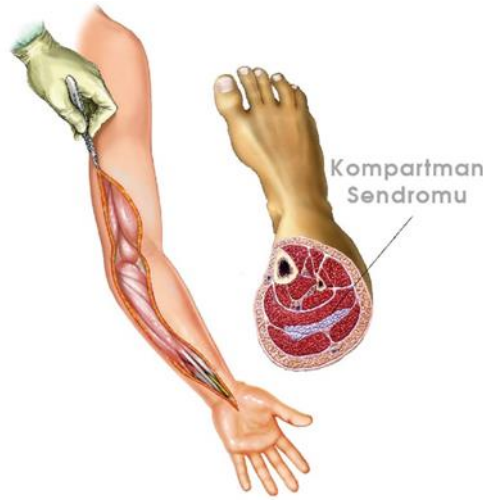
Crush sendromunda, sistemik inflamasyon kaynaklı dokularda tromboplastin seviyeleri artar ve yayılmış IV pıhtılaşma (DIC) gelişebilir. Hastalar yaygın damar içi pıhtılaşmaya bağlı tüketim nedeniyle düşük trombosit seviyeleri ile başvurabilirler (Malinoski, Slater & Mullins, 2004; Erek et al., 2002). Şok karaciğer gelişimi ile pıhtılaşma faktör sentezi de bozulabilir (Wei et al., 2009).

Enfeksiyon

Hastalar, özellikle kompartman sendromu tedavisi için fasiyotomiye ihtiyaç duyduklarında veya yetersiz beslenme durumunda (Iizuka et al., 2011; Erek et al., 2002), sonraki enfeksiyonlar ve sepsis açısından da risk altındadır. Wenchuan'da meydana gelen depremden sonra yapılan bir çalışmada, ciddi crush sendromlu 58 hastadan 26'sında şiddetli sepsis geliştiği belirlenmiştir (Xiaolei et al., 2011). Bu çalışmada ile Kazancıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, psödomonal ve asinetobakter organizmaları yaygın olarak izole edilmekle birlikte yara aşılama en yaygın enfeksiyon kaynağıydı (Kazancıoğlu et al., 2002).

Kompartman sendromu

Enkaz altından çıkarılınca basınç ortadan kalkar ve ekstremiteler şişmeye başlar. Buna bağlı olarak, uyumsuz kompartmanlarda oluşan basınçlar perfüzyon basınçlarını aşar ve kompartman sendromu oluşmasına neden olur. Kompartman sendromu, koşullar aynı bile olsa, crush yaralanması ve crush sendromundan farklı bir klinik gösterir. Kompartman sendromu, kas iskemisi (Iizuka et al., 2011; Franc-Law et al., 2000; Perron, Brady & Keats, 2001)'ne yol açan kapalı bir alandaki artan basınç nedeniyle perfüzyon kaybını ifade eder. Normal bölme basınçları <10–15 mm Hg (Malinoski, Slater & Mullins, 2005; Perron, Brady & Keats, 2001)'tür. 30 mm Hg'lik bölme basınçları veya diyastolik basınç ile bölme basıncı arasındaki <30 mm Hg'lik bir fark, dokularda kritik iskemiye yol açar (Smith & Greaves, 2003; Hiss, Kahana & Kugel, 1996). Kompartman sendromu, ekstremitelerde ek iskemiye neden olur. Bu durumda dolaşıma daha fazla miyogloblin ve K^+ salınır ve kas yıkımı artar. Kompartman sendromu, osseomiyofasyal kompartman içindeki basıncın, doku kılcal damar yatakları boyunca perfüzyonu azaltarak hücresel anoksi, iskemi ve hücre ölümüne yol açtığı bir durumdur (Andrew & Schmidt, 2016). Yani fasyalarla çevrili sınırlı bir boşluk olan çizgili kaslarda bulunan kompartman adı verilen yerde basıncın artması nedeniyle kan akımının bozulmasıdır. Kompartman sendromu öncelikle artan kompartman içi basınçtan kaynaklanır. İleri kompartman sendromunda rabdomiyoliz gelişebilir ve tersine rabdomiyoliz kompartman sendromu oluşabilir (Merle & Harvey Edward, 2019). Deprem yaralanmalarında ezilmeye bağlı kompartman sendromu ezilmeye bağlı miyonekroz ve ezilme (crush) sendromuna kadar giden bir şekilde ilerleyebilir. Mekanik kas ezilmesinde kas, iskemiye dört saat kadar dayanabilir. Şiddetli ezilme kasların harabiyetine neden olur. Kas dokusunu ezmek için kuvvet az olsa bile, mekanik kuvvet ve iskemi bir saat içinde kas ölümüne yol açabilir (Dağlar, 2022).



Şekil 1. Kompartman sendromu (<https://www.acilcalisanlari.com/kompartman-sendromu.html>)

Crush Sendromunun Hastane Öncesi Tedavisi

Crush sendromu başlangıçta hastalar sadece ekstremitelerden ağrıdan muzdarip oldukları için iyi gibi görünebilir. Enkazdan kurtulduktan hemen sonra, hastanın fizik muayenesinde hafif ekimotik veya eritematöz ekstremitelerden diffüz olarak şişmiş, gergin ekstremitelere hatta cilt bozulmasına varabilen değişiklikler oluşabilir (Kurultak, 2022). Önceden stabil olan bir hasta kurtarıldıktan sonra, crush sendromu kaynaklı metabolik ortama sistemik olarak müdahil

olursa, uygun olarak tedavi edilmezse klinik durum çok hızlı bir şekilde kötüleşir (Akdam & Alp, 2015). İlk müdahalede bulunanlar, kurtarma ve nakil sırasında hiperkalemi gelişme riskine karşı uyanık olmalıdırlar. Serumdaki K^+ düzeylerinde oluşan hızlı artış, tedavi edilmediği takdirde EKG’de değişikliklere, ventriküler fibrilasyona veya asistoliye neden olabilir. Hastada meydana gelen disritmiler, laktik asidoz gelişimini hızlandırır ve Ca kaymalarına neden olur ve durum daha da ciddi hale dönüşebilir (Kasap Demir & Başaran, 2022). Bu nedenle, crush sendromlu hastalarda EKG izlemi diğer travma hastalarından daha da önceliklidir (Akdam & Alp, 2015).

Crush sendromunda dolaşımdaki kan hacmini eski haline getirmek için yapılacak en kritik tedavi, %0.9 salinle erken ve agresif sıvı resüsitasyonudur. Genellikle, hastalar hastaneye geldikten birkaç saat sonra İV sıvı tedavisine başlanırdı. Günümüzde, olay yerinde, hatta enkazdan çıkarmadan önce İV sıvı resüsitasyonuna başlamak, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacını ve mortaliteyi azaltmakla birlikte iyileştirilmiş sonuçlar göstermektedir (Gunal et al., 2004). Bingöl depreminde mahsur kalan hastaların kurtarılmadan önce erken sahada hidrasyonla ilgili bir raporunda, erken iv sıvı başlanmayan Marmara depremleri ve Kobe'deki hastaların sırasıyla %60'ında ve %77'sinde diyaliz ihtiyacına kıyasla, küçük hasta gruplarının RRT'ye %25 ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (Gunal et al., 2004). Hastanın (Sever, Vanholder & Lameire, 2006; Burns, Cone & Portereiko, 2010) klinik seyrine göre başlangıçta 1–1,5 L/saatlik bir sıvı tedavisi önerilmektedir. Turnike uygulamaları ile crush yaralanma alanlarını izole ederek hücresel içeriklerin dolaşıma salınmasını önlediği düşünülse bile, günümüzde bu uygulamayı desteklenmemektedir (Greaves et al., 2003). Bununla birlikte, ciddi şekilde ezilmiş ekstremitelerin hastane öncesinde amputasyonu da önerilmemektedir (Greaves et al., 2003).

Crush Sendromunun Erken Dönem Yönetimi

Tüm travma hastalarında olduğu gibi İleri Travma Yaşam Desteği protokollerinden sonra değerlendirme, izlem ve tedavi eş zamanlı olarak gerçekleşir. Primer ve sekonder anket dahil olmak üzere standart travma değerlendirmelerine ek olarak, bu hastalarda hiperkaleminin etkilerini değerlendirmek için hızlı bir şekilde EKG çekilmelidir. Potasyum, kalsiyum ve fosfora özel ilgi gösterilerek elektrolit seviyeleri elde edilmelidir. Arteriyel veya venöz bir kan gazı, metabolik asidozu değerlendirmek, bir baz açığını kontrol etmek için yararlıdır ve potasyum ve kalsiyumun hızlı bir şekilde analiz edilmesini sağlayabilir (Greaves et al., 2003). Potasyum seviyeleri günde 3-4 kez izlenmeli ve resüsitasyonun erken evrelerinde sık sık tekrar kontrol edilmelidir (Sever, Vanholder & Lameire, 2006).

İdrar tahlili, özellikle idrarın rengine dikkat edilerek yapılmalıdır ve idrar mikroskobu silindirleri tespit edebilir. Miyogloblin hem serumda hem de idrarda ölçülebilir ve birçok yazar bu seviyelerin takip edilmesini önerir. Ek olarak CK başvuru anında kontrol edilmeli ve seri olarak takip edilmelidir. Şok karaciğer ve pıhtılaşma bozukluğunu değerlendirmek için karaciğer fonksiyon testleri gönderilmelidir (Moore et al., 2020).

Sahada başlatılan sıvı resüsitasyonuna, normal salinle dolaşımdaki kan hacmini eski haline getirmeye devam etmek amacıyla acil serviste devam edilmelidir. İdeal olarak, idrar çıkışı $>200-300$ mL/h (Sever, Vanholder & Lameire, 2006; Malinoski, Slater & Mullins, 2004)'te tutulmalıdır. Ezilmiş uzuvda devam eden üçüncü boşluk nedeniyle hastaların bu çıkışı sürdürmek için günde 6-12 L'ye ihtiyacı olabilir. Hasta resüsite edildikten sonra hipotonik saline geçiş uygun olabilir (Sever, Vanholder & Lameire, 2006). Bikarbonat infüzyonlarının faydasına ilişkin veriler belirsizdir. Hipotez, idrarı pH >6.5 'e alkalileştirerek, miyogloblinin Tamm-Horsfall proteinleri ve ürat kristalleri ile çökmesi ile azaltılır, böylece döküm oluşumu

ve daha fazla boru şeklindeki tıkanıklık en aza indirilir. Ek olarak, yayınlanan protokollerin çoğu, etkilenen uzvun şişmesini azaltmak ve kompartman sendromu riskini azaltmak için ozmotik diüretik, serbest radikal temizleyici ve ozmotik ajan olarak olmak üzere üç amaçla mannitol eklenmesini gerektirir. İdrar akımı 20 mL/saati geçerse her bir litre infüzyona 50 mL %20 mannitol (toplam 1–2 g/kg/gün, 5 g/saat hızında) eklenebilir (Sever, Vanholder & Lameire, 2006). Anürik olan hastalara mannitol verilmemelidir (Smith & Greaves, 2003).

Bu uygulamaları destekleyen verilerin çoğu, hayvan verilerinden ve küçük retrospektif, kontrolsüz insan çalışmalarından gelmektedir (Mustafa et al., 2009). Birkaç merkez ve yazar, ardından bikarbonat infüzyonları ve mannitol diürez ilavesiyle agresif hidrasyona odaklanan tedavi algoritmaları yayınladılar, ancak bu algoritmaların hiçbirini randomize kontrollü çalışmalarda test edilmedi (Sever, Vanholder & Lameire, 2006; Malinoski, Slater & Mullins, 2004). Bikarbonat ve mannitol infüzyonu alan ve CK düzeyi > 5.000 U/L olan hastaları, böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı veya ölüm oranlarında fark bulmayan hastalarla karşılaştıran retrospektif bir çalışma (Brown et al., 2004). Benzer şekilde, yakın tarihli bir sistematik derleme, tek başına saline kıyasla alkaline diürez destekleyecek yüksek kaliteli kanıt bulamadı (Thomas, 2010). Ne olursa olsun, birçok yazar bu protokolü önermeye devam etmektedir (Smith & Greaves, 2003; Sever, Vanholder & Lameire, 2006; Sahjian & Frakes, 2007; Gonzalez, 2005). Travmatik rabdomiyoliz hastalarına, hastanın herhangi bir kontrendikasyonu olmadıkça, bikarbonat ve mannitol verilmesi muhtemelen makul olacaktır. Bu resüsitasyon, miyoglobininin klinik ve biyokimyasal kanıtları düzelene kadar devam etmelidir (Sever, Vanholder & Lameire, 2006; Hoxha, 2022).

Yeterli resüsitasyona rağmen, rabdomiyoliz hastalarının yaklaşık üçte birinde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişecektir (Malinoski, Slater & Mullins, 2004). Sağlayıcılar, hiperkalemi, asidemi, üremi veya hipervoleminin standart diyaliz endikasyonları için gerektiğinde diyalizi başlatmak için hazırlıklı olmalıdır (Sever, Vanholder & Lameire, 2006). Şiddetli böbrek hasarı olasılığı göz önüne alındığında, acil servisten böbrek danışmanları ile erken görüşmeler düşünülebilir.

Hastalar başvuru anında muayene edilmeli ve özellikle sıvı resüsitasyonunun ışığında kompartman sendromu gelişimi açısından seri muayenelerden geçmelidir. Bilinci yerinde olan hastalar, özellikle pasif hareketle, belirgin travmayla orantısız ağrıdan şikayet edebilirler. Hastalar ayrıca uyuşma veya paresteziden de şikayet edebilirler (Franc-Law et al., 2000; Perron, Brady & Keats, 2001; Mabee, 1994). Birçok hastanın mental durumu değişmiş veya kararsız olacaktır, bu da semptomların tanımını güvenilir hale getirir. Fizik muayene şiş, gergin, eritematöz uzuvları veya sırtı ortaya çıkarabilir, ancak sendrom için duyarsız da olabilir. Etkilenen bölmeler, özellikle aşağı bulunan hastalarda, gluteal kasları veya sırtı içeren kompartman sendromu gibi belirgin olmayabilir. Uzmanlar, splintlenmiş uzuvların, özellikle bilinci kapalı hastalarda, yaralı uzuvların kapsamlı bir fiziksel muayenesini engelleyebileceğini ve kompartman sendromu olan bir alanı maskeleyebileceğini hatırlamalıdır (Iizuka et al., 2011; Mustafa et al., 2009). Manyetik rezonans görüntüleme veya CT radyografik görüntüleme ile ödem ve nekroz alanlarını belirleyerek kompartman sendromu tanısını koymaya yardımcı olabilir (Iizuka et al., 2011; Shaikh, 2010). Bu nedenle acil servis hekimleri kompartman sendromuna karşı tetikte olmalı ve görüntüleme elde etmek ve kompartman basınçlarını ölçmek için düşük bir eşiğe sahip olmalıdır. Kompartman sendromlu her hastaya perfüzyonu yeniden sağlamak ve kalıcı nörovasküler hasarı önlemek için mümkün olan en kısa sürede fasyotomi yapılmalıdır (Franc-Law et al., 2000; Perron, Brady & Keats, 2001). Crush sendromu kurbanları arasındaki yüksek enfeksiyon oranına rağmen, açık yaralar olmadıkça ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Açık yarası olan hastalarda tetanoz profilaksisine ek olarak metronidazol içeren veya içermeyen geniş spektrumlu sefalosporinlerle ampirik tedavi önerilmektedir (Shaikh, 2010).

Prognoz

Ezilme sendromunun prognozu hakkında kesin sonuçlar çıkarmak zordur, çünkü bu varlık hakkındaki verilerin çoğu deprem ve diğer felaket raporlarından elde edilmiştir. Bu raporlar genellikle sert ortamlardan gelir ve tedavinin zamanlaması arasında önemli bir heterojenlik vardır. Raporlar, rabdomiyoliz hastalarının %4-33'ünde bir çeşit RRT gerektiren ARF gelişen ve buna bağlı ölüm oranı %3 ila %50 olan geniş aralıklar içerir (Malinoski, Slater & Mullins, 2004; Slater & Mullins, 1998; Ward, 1998). Birkaç vaka raporu ve vaka serisi, agresif sıvı algoritmaları ile iyi sonuçlar bildirmiştir (Nakata et al., 1999; Altın tepe et al., 2007; Vanholder et al., 2011; Oda et al., 1997; Sagheb et al., 2008). Bir binanın çökmesinden sonra, başvuruda ampirik mannitol-bikarbonat kokteyli başlanan 9 ezilme sendromlu hasta serisinde, sadece ikisinde (%28,6) ABY gelişmiş ve ezilme sendromlu hiçbir hastada kalıcı böbrek hasarı veya ölüm olmamıştır (Altın tepe et al., 2007). Deprem molozlarından çıkarılan standart bir iv sıvı resüsitasyon protokolü ile tedavi edilen 7 hastanın değişken resüsitasyon ile tedavi edilen 13 hastayla karşılaştırıldığında bir raporu, standartlaştırılmış protokolün daha düşük bir diyaliz oranı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Sagheb et al., 2008).

1999'daki Marmara depreminden sonra ezilme yaralanması nedeniyle ARA ile hastaneye yatırılan 639 hastayla ilgili bir dizi rapor, 477 hastanın (%74.6) diyalize ihtiyaç duyduğunu ve 15 hastanın diyaliz başlatılmadan öldüğünü ortaya koymuştur. İlk 3 gün içinde başvuran hastalarda diyaliz ihtiyacının en önemli göstergesi hiperkalemi idi ($p=0.008$; olasılık oranı=3.33). Ezilme yaralanması sonucu ABY gelişen 639 hastanın 97'si öldü (%15,2), diyalize giren ve girmeyen hastalarda ölüm oranları sırasıyla %17,2 ve %9,3 idi. Mortalite ile önemli ölçüde ilişkili bulgular sepsis, trombositopeni, DIC, ARDS ve abdominal ve torasik travmalardır (Sever et al., 2003; Erek et al., 2002; Sever et al., 2004).

Tersine, Wenchuan depreminden elde edilen bir rapor, hastanede yatan hastalarda düşük RRT gereksinimleri oranı, ancak aynı zamanda yüksek ölüm oranı buldu (He et al., 2011). Bu yazarlar, hastaların erken iv sıvıları alamayacakları kadar uzak bir bölgede oldukları sonucuna vardılar, bu da daha az hayatta kalana ve daha az hastanın RRT ile tedavi edilmesine yol açtı. Pek çok kafa karıştırıcı olmasına rağmen, bu sınırlı raporlar ve gözlemsel veriler erken, mümkünse olay yerinde agresif hidrasyon kullanımını destekler. Fasyotomiler ezilme sendromlu hastalarda yaygındır ve kompartman sendromlu hastalarda acilen yapılmalıdır (Mabee, 1994; Oda et al., 1997).

Crush Sendromu Komplikasyonları

Tablo 1. Crush sendromunun belirtileri (Long, Liang & Gottlie, 2023)

Belirtiler	Nedenleri
Akut böbrek hasarı	- Serum kreatinininde artış/glomerüler filtrasyon hızında azalma - Rabdomiyoliz, hipotansiyon ve renal hipoperfüzyon gibi çeşitli nedenlere bağlı - Miyogloblin, potasyum, fosfor ve ürik asitten kaynaklanan doğrudan nefrotoksik etkiler de görülebilir.

Belirtiler	Nedenleri
ASSS	- Hacim canlandırma, dağıtım şoku, uzun kemik kırıklarından kaynaklanan yağ embolisi ve şiddetli doku nekrozu ile ilişkili
asfiksi	- Göğüste ilk ezilme yaralanması boğulmaya neden olabilir. - Göğüs boşluğunda ve superior vena kavadaki basınçta önemli bir artış nedeniyle - Kapalı bir glottis ile inspirasyon girişimleriyle birlikte artan basınç, kafadaki kılcal damarların yırtılmasına neden olur. - Hastalarda kompresyon bölgesinin proksimalinde baş, boyun ve gövdede siyanoz, ödem ve peteşiyal döküntüler olabilir. - Karaciğer ve dalak laserasyonu, pulmoner ve miyokardiyal kontüzyonlar, kaburga kırıkları ve beyin hasarı gibi diğer yaralanmaların eşlik etmesi.
Ekstremitte ezilme yaralanması	- Şişlik, kabarcıklar ve purpuradan kapalı veya açık kırıklara, nörovasküler yaralanmaya ve ezilmiş veya kesilmiş ekstremitelere kadar geniş bir yelpazede kendini gösterir. - Hastalar, akut kompartman sendromunun ve rabdomiyolizin yanı sıra uzuv işlevini tehlikeye atan ciddi ortopedik/nörovasküler yaralanma riski altındadır .
Hipotansiyon	- İlk yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde organ yaralanması, kanama, dağıtım şoku, üçüncü boşluk, şiddetli inflamasyon ve reperfüzyon yaralanması ile ilişkili hipotansiyon meydana gelir.
Organ yaralanması	- Gövdenin doğrudan yaralanması hemotoraks, pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, miyokard travması, katı organ yaralanması (örneğin, karaciğer veya dalak yırtılması), içi boş organ yaralanmaları, kaburga kırılması, pelvik kırıklar ve omurilik yaralanması ile sonuçlanabilir.

Tablo 2. *Crush sendromu ile ilişkili komplikasyonlar.*

Sistem	Komplikasyon	Düşünce
Kardiyovasküler	Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, miyokard enfarktüsü	kronik ilaçların kesilmesi nedeniyle afete bağlı stres, aşırı sıvı yüklenmesi,
Gastrointestinal	Kanama, ülserler	Stres, epitel astarını bozan veya asitliği artıran ilaçlar, DIC veya üremiye bağlı kanama
Hematolojik	Anemi, lökositoz, trombositopeni	Travmatik kanama, hemodilüsyon, rabdomiyoliz, enfeksiyon, DIC
Enfeksiyon	Sepsis, pnömoni, yara, idrar yolu, tetanoz	Yabancı cisimler, intravasküler kateterler, üriner kateterler, aspirasyon, yetersiz cerrahi debridman veya antibiyotikler.
Metabolik	Bozulmuş glisemik kontrol	Stres, düzensiz veya yetersiz beslenme, diğer tıbbi/cerrahi komplikasyonlar, düzenli tedavi ile ilgili sorunlar.
Nörolojik	Periferik nöropati, parezi/felç	Kapalı kafa travması, periferik sinirlerin gerilmesi, hareketsizleştirilmesi/kompresyonu, beyin ve/veya omurilik yaralanması
Pulmoner	Bronşit, astım, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu	Stres, optimal olmayan yaşam koşulları, toz veya zehirli gazların solunması, aspirasyon, aşırı hacim.
Psikiyatrik	Depresyon, deliryum, travma sonrası stres bozukluğu	Afetle ilgili stres, aile/arkadaş veya mal kaybı.

DIC: yaygın damar içi pıhtılaşma.



Şekil 2. Akut böbrek nekrozu (<https://blog.ulubat.org/index.php/genel/crush-sendromu-enkaz-altindaki-bobrek/>).

Crush Sendromunda İlk yardım

- Depremzedenin ve kurtarıcının güvenliğini sağlama.
- Depremzedenin yaşam bulguları ile nörolojik bulgularını takip etme.
- Depremzedenin kimlik bilgilerini kayıt altına alma.
- Depremzedenin mümkünse enkaz altında intravenöz (IV) yolunu açma.
- IV yol ile %0.09'luk NaCl başlama. Başlangıçta saatte 1000 cc. daha sonraki ikinci saatte miktar 500 cc.ye azaltma. Sıvı içine K konularak hiperpotasemi riskini en aza indirme.
- Depremzede enkazdan çıkarılınca servikal ve vertebral stabilitesini sağlama.
- Depremzedenin enkazdan çıkınca gözlerini ışıktan koruma.
- Başka travmaları varsa değerlendirme.
- Beden ısınısını koruma.
- Depremzedenin en yakın sağlık tesisine naklini sağlama.

3. Crush Sendromunda Tedavi

Ezilme Sendromunda 1. Basamak Tedavi

Birinci basamak tedavi hemen afet yerindeki vakalara veya afet yerlerinde kurulmuş basit sahra hastanelerindeki çok erken dönemde uygulanacak tedavileri içerir.

Kurtarma işleminden önce yapılacaklar: Enkaz altında hastayla ilk temas kurulduğu anda tıbbi olarak değerlendirilir. Depremzedenin mümkünse ekstremitelerden birine IV yol açılır. Saatte 1000 cc (çocuklarda 15-20 cc/kg/saat) gidecek şekilde %0.09 'luk NaCl başlanır. Eğer IV yol açılması mümkün değilse acil ve güvenli yol olarak intraosseöz (kemik içi) infüzyon yapılabilir. Kemik içine verilen bu sıvılar difüzyon ile buradaki damarlar aracılığı ile venöz dolaşıma karışır (Şimşek, Bıyık Bayram & Gürsoy, 2018).

Kurtarma işlemi sırasında yapılacaklar: Sıvı infüzyonuna devam edilir. Sıvı infüzyonuna afetzedenin ve afetin özel şartlarına uygun bir şekilde devam edilir.

1. Depremzedenin kurtarma süresi 2 saatten fazla sürerse sıvı infüzyon hızı 500 ml/saat'ye azaltılır.
2. Depremzedenin yaşı ve kilosu göz önünde bulundurulmalıdır.
3. Depremzedenin travmalı kas kitlesi ve genişliği değerlendirilmelidir.

4. Hava sıcaklığı göz önünde bulundurulmalıdır.
5. Depremzedenin idrar miktarına (oligürü-anüri) çok dikkat edilmeli, gerekirse idrar sondası takılmalıdır.
6. Depremzedenin hidrasyon durumuna dikkat edilmelidir.
7. Crush sendromunda en sık rastlanan ve ölüme sebep olan komplikasyon hiperpotasemidir. Sıvı infüzyonunda K değerleri sık sık kontrol edilmelidir.

Ezilme Sendromunda 2.Basamak Tedavi

Bu tedavi acil servise başvuru anında başlar ve klinik seyrine göre depremzedenin tedavi şekli belirlenir. Burada depremzedeye EKG çekilir ve laboratuvar testleri yapılır, tanı koyma aşamasında klinik bulgular değerlendirilir. Eğer EKG'de hiperpotasemi bulgusu belirlenirse, laboratuvar sonuçlarını beklenmez ve hemen K'u düşürmek için tedavi başlanır. Laboratuvar sonuçları gelince hasta yeniden değerlendirilir ve tedavisi şekillenir (Sever, Vanholder & Lameire, 2006).

4. Crush Sendromunda Hemşirelik Bakımı

Afet durumunda verilen hemşirelik bakımı, modern hemşireliğin başlangıcı olan Florence Nightingale ve ekibinin Kırım Savaşı'nda yaralanan İngiliz askerlere Selimiye Kışlası'nda bakımıyla başlamıştır. Daha sonraki süreçlerde de hemşireler birçok afet durumunda sağlık bakım hizmeti vermeyi sürdürmektedir. Bu süreçte hemşireler hem hemşireliğin afet durumlarında sağlık bakım hizmetleri konusunda bilimsel temellerini güçlendirerek bilgi birikimini artırmış hem de afetlerin çeşitli aşamalarında gerekli sağlık bakım hizmetlerinin yönetiminde özel bilgi, beceri ve yetkinliklerini ortaya koymuşlardır. Bunun üzerine afet hemşireliği olarak ayrı bir uzmanlık alanı belirlenmiştir (Şimşek & Gündüz, 2021). Depremzedelerde oluşan crush sendromunun bakım ve tedavisinde hemşirenin rolü çok büyüktür (Gündüz & Ersoy, 2022).

Crush sendromunda hemşirelik bakımı:

- Depremzede ve yakınlarını yapılacak bütün girişimler konusunda bilgilendirme ve bilgilendirilmiş onam almak.
- Depremzedenin şuur durumunu ve yaşam bulgularını sık sık kontrol etmek, kayıt etmek, değişiklik durumunda hekimini bilgilendirmek. Düşme tehlikesine karşı gerekli önlemleri almak, hastayı yalnız bırakmamak.
- Depremzedenin laboratuvar bulgularını takip etmek (BUN, kreatinin, sıvı-elektrolit değerleri, hematokrit, LDH, SGOT, ATP, serum miyogloblin).
- Depremzedenin deri rengi, turgoru, ısısı ve yapısını takip etmek. Ezilen kası olan ekstremitede kan akışını engelleyecek pozisyonlardan korumak, depremzedeye ve yakınına önemini anlatmak, sık sık pozisyon değişikliği yapmak.
- Depremzedeye yatak içinde aktif, pasif egzersiz yaptırmak ve devamlılığını sağlamak.
- Depremzedenin aktivite toleransını takip etmek, aktivite intoleransına karşı aşamalı olarak uygun aktivite ve istirahat periyotlarını artırmak.
- Depremzedenin yeterli istirahatini ve erken ambulasyonunu sağlamak.
- Depremzedenin uzun süre soğuk ortama maruz kalmamasına özen göstermek.
- Depremzedenin uygun cilt bakımının yapılmasını ve cildin nemli olmasını sağlamak.

- Depremzedenin sıkı ve dar giysiler giymemesini sağlamak ve önemini kendisine anlatmak.
- Depremzede ilaçların etkilerini, ya etkilerini ve nefrotoksik etkilerini takip etmek.
- Depremzedenin idrar bulgularını, rengini, kokusunu, miktarını ve ödem takibini yapmak.
- Depremzedenin hiperpotasemi belirtilerini izlemek (K⁺ seviyesi, EKG kontrolü, arteriyel kan gazları). K⁺ içeren yiyecekler vermemek (muz, portakal, kayısı, üzüm, vb). K⁺ miktarı 6 mEq/L yüksekse periton veya hemodiyaliz / diyaliz için gerekli hazırlıklara başlamak.
- Depremzedenin aldığı çıkardığı takibini yapmak, eksik olan sıvı, elektrolit, kan, plazmayı yerine koymak.)
- Depremzede yüksek karbonhidratlı, fosfattan ve proteinden fakir diyet vermek.
- Depremzede sık sık ağız bakımı vermek.
- Depremzede kardiyak arrest gelişmesi durumunda izleyebilmek için monitörize etmek ve acil tepsisini, kalp ilaçlarını hazır bulundurmak.
- Depremzedenin serum Ca⁺⁺, Na⁺ ve fosfor seviyelerini belli aralıklarla takip etmek ve gereğinde hipokalsemi durumunda önerilen dozda Ca glukonatı IV olarak yavaş gidecek şekilde uygulamak. Süt ve süt ürünleri çikolata, et ve ürünleri kuru baklagiller, meyveler gibi fosfor içeren besinleri kısıtlamak.
- Depremzedenin tansiyon ölçerken hiperkalsemi belirtisi yönünden ebe eli bulgusunun olup olmadığını izlemek.
- Depremzedenin metabolik asidoz belirti ve bulgularını değerlendirmek (apati, kuvvetsizlik, oryantasyon bozukluğu vb.) ve gereğinde istenilen miktarda HCO₃ (bikarbonat) vermek.
- Depremzede enfeksiyon belirti ve bulguları yönünden izlemek.
- Depremzedenin mesane, CVP, arter, periferik katater bakımlarını yapmak.
- Depremzedenin yeterli ve dengeli beslenmesini sağlamak.
- Depremzede kanama belirti ve bulguları yönünden izlemek (peteşi, ekimoz, hipotansiyon, taşikardi, hematüri vb.) ve anormal bulguları hekime bildirmek.
- Depremzede çarpma, düşme vb. kazalar oluşmaması için izlemek ve gerekli önlemleri almak (Aygin & Atasoy, 2008; Oran & Esen, 2012; Mihçı & Yılmaz, 2021).

5. SONUÇ

Doğal ve insan kaynaklı felaketler her yıl milyonları etkiliyor. Bu felaketler, kitlesel yaralanma olaylarına ve ezilme yaralanması ve ezilme sendromu gibi ciddi tıbbi sorunlara neden olabilir. Ezilme yaralanması, insan vücuduna doğrudan fiziksel travma ile oluşur. Boğulma, ciddi ortopedik yaralanma, hipotansiyon, organ yaralanması, AKI, sepsis ve ARDS ile sonuçlanabilir. Crush sendromu, şiddetli, travmatik kas yaralanmasının sistemik tezahürüdür. Olay yerinde bakım, eğitilmiş kişiler gerektirir ve yaşamı tehdit eden yaralanmaların, kurtarmanın, triyajın, sıvı resüsitasyonunun tedavisine odaklanır ve ulaşım. Sağlık kuruluşundaki klinisyenler hastaları uygun şekilde triyaj yapmalıdır; ilk birincil ve ikincil araştırmaları gerçekleştirmek; ve AKI, enfeksiyon, şiddetli göğüs veya karın travması, metabolik sorunlar (örn. hiperkalemi, asidemi) ve kompartman sendromu gibi

komplkasyonları yönetilmeli. Bu olaylar ve komplkasyonlar hakkında bilgi sahibi olmak, ezilme yaralanması ve ezilme sendromu olan hastaların bakımını iyileştirebilir.

KAYNAKÇA

AFAD. (2023). Kahramanmaraş'ta Meydana Gelen Depremler. Erişim adresi: <https://www.afad.gov.tr/kahramanmarastameydana-gelen-depremler-hk-36>

Akdam, H., & Alp, A. (2015). Ezilme sendromu. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 25(2), 71-77.

Altintepe, L., Guney, I., Tonbul, Z., Türk, S., Mazi, M., Ağca, E., & Yeksan, M. (2007). Early and intensive fluid replacement prevents acute renal failure in the crush cases associated with spontaneous collapse of an apartment in Konya. *Renal failure*, 29(6), 737-741.

Aygin, D., & Atasoy, İ. (2008). Crush sendromu tedavi ve bakimi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık*

Bilimleri Dergisi, 11(1), 93-100.

Akut kortikal nekroz. <https://blog.ulubat.org/index.php/genel/crush-sendromu-enkaz-altindaki-bobrek/> Erişim tarihi 13 Şubat 2023.

Brown, C. V., Rhee, P., Chan, L., Evans, K., Demetriades, D., & Velmahos, G. C. (2004). Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 56(6), 1191-1196.

Burns, K., Cone, D. C., & Portereiko, J. V. (2010). Complex extrication and crush injury. *Prehospital Emergency Care*, 14(2), 240-244.

Bywaters, E.G., Beall, D. (1998). Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephro*, 9, 322–332.

Dağlar, B. (2022). Deprem yaralanmalı hastada kompartman sendromu. *TOTBİD Dergisi*, 21:283-288.

Dhatt, S. S., & Neradi, D. (2023). Managing Crush Injuries on Arrival. In *Acute Trauma Care in Developing Countries* (pp. 140-146): CRC Press.

Duman, H., Külahçı, Y., Nişancı, M., Bozkurt, M., Bayram, Y., Serdar, M., ... & Şengezer, M. (2015). Ezilme (CRUSH) Sendromunda Serum Kreatinin Kinaz, Serum Myoglobin ve İdrar Myoglobin Düzeylerinin Ezilen Ekstremitte sayısı ile ilişkisi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 11(2), 127-134.

Erek, E., Sever, M. S., Serdengeçti, K., Vanholder, R., Akoğlu, E., Yavuz, M., ... & Lameire, N. (2002). An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(1), 33-40.

Franc-Law, J. M., Rossignol, M., Vernec, A., Somogyi, D., & Shrier, I. (2000). Poisoning-induced acute atraumatic compartment syndrome. *The American journal of emergency medicine*, 18(5), 616-621.

Greaves, I., Porter, K., & Smith, J. E. (2003). Consensus statement on the early management of crush injury and prevention of crush syndrome. *BMJ Military Health*, 149(4), 255-259.

Gonzalez D. (2005). Crush syndrome. *Critical Care Medicine*, 33(Suppl.): S34–41.

Gunal, A. I., Celiker, H., Dogukan, A., Ozalp, G., Kirciman, E., Simsekli, H., ... & Sever, M. S. (2004). Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush

victims of catastrophic earthquakes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(7), 1862-1867.

Gupta, R. D., Islam, N., Debnath, D. K., Morshed, S. M., & Rahman, A. (2021). Acute Kidney Injury in Crush Syndrome and Renal Disaster-Experience in Bangladesh after garment factory collapse. *Bangladesh Journal of Medicine*, 32(2), 107-112.

Gündüz, F., & Ersoy, G. (2022). 112 Ambulans servisi çalışanlarının sahada crush sendromu tedavisine ilişkin bilgi düzeyleri: İzmir İli örneği. *Hastane Öncesi Dergisi*, 7(1), 37-50.

He, Q., Wang, F., Li, G., Chen, X., Liao, C., Zou, Y., Wang, L. (2011). Crush syndrome and acute kidney injury in the Wenchuan Earthquake. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 70(5), 1213-1218.

Hiss, J., Kahana, T., & Kugel, C. (1996). Beaten to death: why do they die?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 40(1), 27-30.

Hoxha J. (2022). Deprem Sonrası Crush Sendromu: Olay Yerinden Hastaneye Hemşirelik Bakımı. *7th International Student Symposium. Fen, Ziraat ve Sağlık Bilimleri Bildiriler Kitabı* 4: 94-108.

Huerta-Alardín, A. L., Varon, J., & Marik, P. E. (2004). Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Critical care*, 9, 1-12.

Iizuka, S., Miura, N., Fukushima, T., Seki, T., Sugimoto, K., & Inokuchi, S. (2011). Gluteal compartment syndrome due to prolonged immobilization after alcohol intoxication: a case report. *Tokai J Exp Clin Med*, 36(2), 25-28.

Kahramanmaraş Depremi 2023. https://tr.wikipedia.org/wiki/2023_Kahramanmara%C5%9F_depremi Erişim tarihi:01.05.2023

Kalanlar, B. (2017). Dünyada ve Türkiye’de Afetler. In B. Kalanlar (Ed.), *Afet Hemşireliği* (pp. 21-32). Ankara: Hacettepe Üniversitesi.

Kasap Demir, B., Başaran, C. (2022). Deprem sonrası çocuk hasta, ezilme (crush) sendromu. *TOTBİD Dergisi*, 21, 304-311.

Kazancıoğlu, R., Cagatay, A., Calangu, S., Korular, D., Turkmen, A., Aysuna, N., ... & Sever, M. S. (2002). The characteristics of infections in crush syndrome. *Clinical microbiology and infection*, 8(4), 202-206.

Kompartman sendromu. <https://www.acilcalisanlari.com/kompartman-sendromu.html> erişim tarihi: 01.05.2023

Kurultak, İ. (2022). Deprem yaralanmalı erişkin hastada ezilme (crush) sendromu. *TOTBİD Dergisi*, 21, 294-303.

Li, N., Wang, X., Wang, P., Fan, H., Hou, S., & Gong, Y. (2020). Emerging medical therapies in crush syndrome—progress report from basic sciences and potential future avenues. *Renal Failure*, 42(1), 656-666.

Liu, S., & He, C. (2022). Related factors associated with earthquake inpatient mortality. *Disaster medicine and public health preparedness*, 16(1), 65-70.

Long, B., Liang, S. Y., & Gottlieb, M. (2023). Crush injury and syndrome: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, 69, 180–187.

Mabee, J. R. (1994). Compartment syndrome: a complication of acute extremity trauma. *The Journal of emergency medicine*, 12(5), 651-656.

Malinoski, D. J., Slater, M. S., & Mullins, R. J. (2004). Crush injury and rhabdomyolysis. *Critical care clinics*, 20(1), 171-192.

Merle, G., & Harvey, E. J. (2019). Pathophysiology of compartment syndrome. *Compartment Syndrome: A Guide to Diagnosis and Management* [Internet]. Springer, 17-24.

Mihçı, E., & Yılmaz, N.N. (2021). Crush Sendromu ve Hemşirelik Bakımı. 1. *Uluslararası 6. Ulusal Acil Hemşireliği Kongresi: Cemile Akbınar Anısına Kongre Bildiri Kitabı*. Sayfa 40-45.

Moore, H. B., Gando, S., Iba, T., Kim, P. Y., Yeh, C. H., Brohi, K., Stanworth, S. (2020). Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(3), 740-747.

Mustafa, N. M., Hyun, A., Kumar, J. S., & Yekkirala, L. (2009). Gluteal compartment syndrome: a case report. *Cases Journal*, 2, 1-4.

Nakata, Y., Hiraide, A., Shimazu, T., Yoshioka, T., & Sugimoto, H. (1999). A case of severe crush syndrome with marked hyperkalemia: special consideration for the prevention of acute renal failure. *The American Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 617-618.

Oda, Y., Shindoh, M., Yukioka, H., Nishi, S., Fujumori, M., & Asada, A. (1997). Crush syndrome sustained in the 1995 Kobe, Japan, earthquake; treatment and outcome. *Annals of Emergency Medicine*, 30(4), 507-512.

Oran, N.T., & Esen, A. (2012). "Kurtarmanın Ötesinde Yaşatmak: Ezilme Sendromu ve Disiplinlerarası Yaklaşım," *Türkiye Klinikleri J Nephrol*, pp. 8-17.

Oray, N. Ç. (2019). Crush Sendromu. In S. E. Eroğlu (Ed.), *Afet Yönetimi ve Tıbbi Uygulamalar* (pp. 367-371). İstanbul: EMA Tıp Kitabevi.

Özkaya, U., & Yalçın, M.B. (2022). Deprem yaralanmalı hastada kompartman sendromu ve ezilme (crush) sendromu ayrımı: Fasyotomi kime ve ne zaman? *TOTBİD Dergisi*, 21, 312-315.

Perron, A. D., Brady, W. J., & Keats, T. E. (2001). Orthopedic pitfalls in the ED: acute compartment syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 19(5), 413-416.

Rroji, M., Seferi, S., & Barbullushi, M. (2021). An Overview of Treatment of Crush Syndrome. *Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 5(1), 797-801.

Sagheb, M. M., Sharifian, M., Roozbeh, J., Moini, M., Gholami, K., & Sadeghi, H. (2008). Effect of fluid therapy on prevention of acute renal failure in Bam earthquake crush victims. *Renal Failure*, 30(9), 831-835.

Sahjian, M., & Frakes, M. (2007). Crush injuries: pathophysiology and current treatment. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 29(2), 145-150.

Schmidt, A. H. (2016). Acute compartment syndrome. *Orthopedic Clinics*, 47(3), 517-525.

Sever, M. Ş. (2003). Crush (ezilme) sendromu ve Marmara depreminden çıkarılan dersler. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*.

Sever, M. S., Vanholder, R., & Lameire, N. (2006). Management of crush-related injuries after disasters. *New England Journal of Medicine*, 354(10), 1052-1063.

Sever, M. Ş., Erek, E., Vanholder, R., Akoğlu, E., Yavuz, M., Ergin, H., ... & Marmara Earthquake Study Group. (2001). The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. *Kidney international*, 60(3), 1114-1123.

Shaikh, N. (2010). Common complication of crush injury, but a rare compartment syndrome. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 3(2), 177-181.

Slater, M. S., & Mullins, R. J. (1998). Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *Journal of the American College of Surgeons*, 186(6), 693-716.

Smith, J., & Greaves, I. (2003). Crush injury and crush syndrome: a review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(5), S226-S230.

Şimşek, P., Bıyık Bayram, Ş., & Gürsoy, A. (2018). İlaç Uygulamaları İçin Farklı Bir Yol: İntraosseöz Ulaşım ve İnfüzyon. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15 (1), 40-44

Şimşek, P., & Gündüz, A. (2021). Türkiye’de Afet Hemşireliği. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 47(3), 469-476.

Thomas, R. (2010). Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bet 1. Rhabdomyolysis and the use of sodium bicarbonate and/or mannitol. *Emerg Med J*, 27:305–308.

Vanholder, R., Borniche, D., Claus, S., Correa-Rotter, R., Crestani, R., Ferir, M. C., ... & Wainstein, R. (2011). When the earth trembles in the Americas: the experience of Haiti and Chile 2010. *Nephron Clinical Practice*, 117(3), c184-c197.

Ward, M. M. (1988). Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Archives of Internal Medicine*, 148(7), 1553-1557.

Wei, Q., Baihai, S., Ping, F., Xiaolei, C., Jing, L., & Rong, Z. (2009). Successful treatment of crush syndrome complicated with multiple organ dysfunction syndrome using hybrid continuous renal replacement therapy. *Blood Purification*, 28(3), 175-180.

Xiaolei, C., Hui, Z., Ping, F., Zhangxue, H., Wei, Q., & Ye, T. (2011). Infections in crush syndrome: a retrospective observational study after the Wenchuan earthquake. *Emergency Medicine Journal*, 28(1), 14-17.

Probiyotik Ve Prebiyotiklerin Bağırsak Sağlığı Üzerine Etkileri

Ece Berke KARAÇALI¹
Dilem SAKARYALI²

Giriş

Yaşamın devamlılığı için beslenme şarttır. Vücuda alınan besinlerin sindirimi ve emilimi, zararlı mikroorganizmaların bağırsak epitelinden geçişini engelleme, bağırsak lümeninden atık maddeleri bağırsak hareketleriyle atımını sağlama gibi birçok görev ve fonksiyonu yerine getirebilmek için sağlıklı bir gastrointestinal sistem gerekmektedir. Gastrointestinal sistem florasını çevresel faktörler, iklim değişiklikleri, antibiyotikler, zararlı beslenme alışkanlıkları, doğum şekli, stres gibi etmenler etkileyebilmektedir (İnanç, Şahin & Çiçek., 2005). Bilimsel araştırmalar, probiyotik ve prebiyotiklerin gastrointestinal sistem için birçok yararı olduğunu kanıtlamıştır. “Pro” ve “biota” olmak üzere iki kısımdan oluşan "probiyotik" kelimesi Yunanca’da "yaşam için" anlamına gelir (Markowiak & Śliżewska, 2017). Probiyotikler, insanların bağırsaklarında bulunan ve bağırsak mikrobiyotasını düzenleyen yararlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise kolondaki bir veya birden çok yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlayan, sindirilemeyen besin içerikleri olarak adlandırılmaktadır (Taşdemir, 2017). Klinik çalışmaların sonucunda, probiyotiklerin diyare, konstipasyon, laktoz intoleransı, nekrotizan enterokolit, enflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratifkolit, crohn hastalığı), helicobacter pylori enfeksiyonu gibi birçok gastrointestinal hastalıklar üzerindeki olumlu etkisini doğrulamaktadır. Ayrıca birçok klinik çalışma, probiyotiklerin obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, kanser ve nonalkolik karaciğer yağlanması gibi hastalıkların tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır. Boza, kımız, kefir, şalgam suyu, probiyotik yoğurt vb. besinler probiyotik gıdalara örnek olarak verilebilmektedir.

Prebiyotikler, probiyotiklere ek olarak kullanılabilir. Bu birleşimle sinbiyotik ilişki oluşmaktadır (Spiller, 2008). Bu sinbiyotik ilişki gastrointestinal sistemdeki probiyotiklerin korunmasını ve fonksiyonlarını sürdürmesini sağlayabilmektedir (Liong, 2008). Farklı prebiyotikler, bağırsaktaki faydalı bakterilerden olan bifidobakterilerin büyümesini uyurabilmektedir (Gibson, 2004). Prebiyotiklerin çoğunluğu galaktooligosakkarit, fruktooligosakkarit, izomaltooligosakkarit ve ksilooligosakkarit gibi polisakkaritlerden oluşmaktadır (Özyurt & Ötleş, 2014). Prebiyotiklerin sağlık üzerine birçok etkisi bulunmaktadır. Kolon kanseri, osteoporoz, konstipasyon, diyare, alerji gibi hastalıkları önleyebilmektedir. Meyveler, sebzeler, tahıllar ve diğer yenilebilir bitkiler, potansiyel prebiyotikleri oluşturan karbonhidrat kaynakları arasındadır.

Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota, belirli bir yeri kolonileştiren bakteri, mantarlar, arkeler, virüsler ve protozoonlar gibi tüm mikroorganizma popülasyonunu barındırmaktadır. (Jandhyala & ark., 2015). Bu mikroorganizmaların %70’inden fazlası kolonda bulunmaktadır (Karatay, 2019).

¹ Diyetisyen, Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi

² Uzman diyetisyen, Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi

Mikrobiyota, bağırsak bütünlüğünü güçlendirme veya bağırsak epitelini dokusunu şekillendirme, patojen mikroorganizmalara karşı koruma ve konakçı bağışıklığını güçlendirme gibi birçok fonksiyonuyla fayda sağlar (Thursby & Juge, 2017). İnsanlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotası doğumdan sonra değişmeye ve şekillenmeye başlamaktadır. Doğum şeklide bu şekillenmeyi etkileyebilmektedir. Erişkin döneme kadar intestinal mikrobiyota değişimini ve şekillenmesini tamamlar ve intestinal floranın %95'ini Bacteroides'ler ve Firmicutes oluşturmaktadır (Yılmaz & Altındış, 2017). Bağırsak mikrobiyotasında doğumdan sonra hastalık varlığı, proton pompası inhibitörü ve antibiyotik gibi ilaçların kullanılması ve beslenmedeki değişiklikler gibi etmenler ile gastrointestinal sistemde kolonizasyon başlar ve bu durum mikrobiyotada karmaşık değişimlere neden olabilmektedir (Şahin, 2017). Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası etki ve fonksiyonları nedeniyle yeni bir organ olarak kabul edilebilmekte ve bu durum birçok sistem üzerinde büyük etkilere sahiptir.

Probiyotikler

Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının dengesini iyileştirip koruyan, konakçıya faydalı olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir (Ooi & Liong, 2010). Saccharomyces boulardii mayası veya Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi laktik asit bakterilerinden oluşurlar (Fuller & Gibson, 1998). Yapılan bir çalışmada Lactobacillus rhamnosus bakterisinin intestinal bağışıklığı üzerinde yararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Patojen mikroorganizmaların konakçıya adezyonunu engelleyerek olası hastalıkları önlemektedir (Monteagudo ve ark., 2019). İntestinal mukozada immunoglobulin a ve diğer immünoglobulin salgılayan hücrelerin sayısını artırır ve lenfositlerin antijenleri yok etmesine yardımcı olur (Vieira, Teixeira & Martins, 2013).

Probiyotik mikroorganizmaların sahip olması gereken birçok özellik bulunmaktadır. Bunlar; HCL, pankreas özsuyu, düşük Ph' nın meydana getirdiği asiditeye ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalı, canlı ve güvenli olmalı, sağlığa faydalı etkileri olmalı, bağışıklık sistemi uyarmalı, antikanerojen olmalı, normal mikrobiyotaya zarar vermeden patojen mikroorganizmaları yok etmeli, insan kökenli olmalı, bağırsak geçirgenliğini azaltmalıdır (Önay, 2006). Probiyotikler, yalnızca bağırsak sağlığını iyileştirme ve korumakla kalmaz, deri hastalıklarından koruma, mineral emilimine yardımcı olma, kadınlarda genital mantar enfeksiyonlarının iyileşmesi gibi birçok yarar sağlamaktadır. Alerjik semptomlarda, bağırsak ve kemik-eklem iltihaplarında, bazı psikiyatrik hastalıklarda bağışıklık sağlayıcı etkileri bulunmaktadır (Yahfoufi ve ark., 2018). Yapılan bir araştırmada psikiyatrik hastalıkların iyileşmesine yarar sağlayan bazı probiyotik suşlarının nörotransmitter maddeler salgıladığı ve üretimini arttırdığı bildirilmiştir (Özer, Özyurt & Harsa, 2019). Ayrıca kanserden koruyucu, kan basıncı ve hiperkolesterolemiyi düşürücü etkileride bulunmaktadır (Tripathi & Giri, 2014). Yapılan bir araştırmada yüksek kolesterolü olan bireylerin probiyotik fermente süt ürünleri içeren bir diyetle beslenmesi durumunda serum kolesterol düzeylerinin 300 mg/dl' den 150 mg/dl'ye gerilediği saptanmıştır (Sağdıç, Küçüköner & Özçelik, 2004).

Probiyotiklerle ilgili yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada Lactobacillus rhamnosus bakterisini içeren bir probiyotik ürünün düzenli olarak kullanımının solunum yolu enfeksiyonu geçiren bireylerin sayısının azalmasına neden olmuştur (Markowiak & Śliżewska, 2017). Ouwehand ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, probiyotik L. rhamnosus ve Propionibacterium freudenreichii bakterilerinin kombine edilerek yaşlılarda kabızlık sorunu için kullanılması sonucu dışkılama sayısında artış ve dışkısal enzim aktivitesinin düşürüldüğü bildirilmiştir (Gürsoy, Kınık & Gönen, 2005). Bu kez çocuklar için yapılan bir başka çalışmada ise Bekkali ve arkadaşları konstipasyon sorunu olan 4-16 yaş arası 20 çocuğa probiyotik verilmiştir. Bunun sonucunda ortalama defekasyon sayısı 2. hafta 2' den

4,2' ye, 4. haftada 3,8' e çıkmıştır. Ayrıca gaita kaçırma sorununda azalma, karın ağrısı yakınması ise %45'ten %20'ye düşmüştür (Kutlu, 2011). Majamaa H. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 0-1 yaşta inek sütü alerjisi ve egzeması olan çocuklarda Laktobacillus GG kullanılması ile iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Yılmaz, 2004). Felley ve Michetti 2003'te yaptığı bir çalışmada probiyotiklerin helicobacter pylori'nin barsak epiteline yapışmasını önlemekte ve gastrit belirtilerinin hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise, probiyotik bakterilerin Helicobacter pylori'nin gelişimini engellediği ve gastrik mukozadaki reseptörlere bağlanması ve koloni oluşturmalarını engellediği bildirilmiştir (Sezen, 2013). Kajander ve arkadaşlarının 2019' da 103 İrritabl Bağırsak Sendromu hastasıyla yaptıkları çalışmada probiyotik bakterilerin hastalık belirtilerini azalttığı bildirilmiştir (Ağca, Yalçın & Göktas, 2019). Yapılan bir araştırmada, ülseratif koliti olan 12 hastaya 28 gün boyunca bifidojenik takviye verilmiştir. Sonuç olarak bu takviyenin ülseratif kolitte toksik etkisi bulunmayan bir tedavi yöntemi olabileceği bildirilmiştir (Bakır, 2012). Hipertansiyon üzerine yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca probiyotik bakterileri tüketen yaşlı bireylerde büyük kan basıncında 14,1, küçük kan basıncında ise 6,9 mmHg civarında düşüşler gözlemlendiği bildirilmiştir (Coşkun, 2006). Yapılan çalışmalarda probiyotik tüketimi, meme ve kolon kanseri riskini, neoplazmını azaltıcı etkisi bulunduğu saptanmıştır (Türköz & Akpınar, 2019). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar probiyotik içeren fermente süt ürünlerinin yüksek miktarlarda tüketiminin, kalın bağırsak kanseri yoğunluğunu düşürücü etkisi bulunduğu saptanmıştır (Kahraman & Karahan, 2018).

Bazı Probiyotik Gıdalar ve Sağlığa Yararlı Etkileri

Probiyotik gıdalar intestinal mikrobiyotanın dengesini ve bütünlüğünü korunmasına yardımcı olup, patojen mikroorganizmalara karşı direnç oluşturarak sağlığa yararlı birçok etkisi bulunmaktadır (Tripathi & Giri, 2014). Probiyotik gıdalardan bazıları şunlardır;

Kefir

Probiyotik içeren besinlerden olan kefir, 'Keyif' kelimesinden türetilmiş olan fermente edilmiş süt ürünlerinden biridir (Aladeboyeje, 2019). İnek, koyun, keçi sütünden yapılan kefirin sağlığa yararlı birçok etkisi bulunmaktadır. Sinirimi kolay, immün sistem güçlendirici, antikanserijen ve antidepresan etki, antibiyotik tedavisi sonrası koruyucu, diyare ve konstipasyonu gidermesi, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon düşürücü, alerji ve kemoterapi sonrası vücut direncini güçlendirmesi gibi birçok etkisi bulunmaktadır.

Boza

Fermente edilmiş tahıl orjinli olan boza kelimesi Farsça'da "darı" anlamına gelen "buze" dir (Levent & Cavuldak, 2017). Mısır, pirinç, buğday, çavdar unlarından beyaz şeker veya sakkarin karıştırılarak maya ve laktik asit fermentasyonu sonucu üretilen bir içecek olan boza probiyotik içeren etkisiyle bağırsak mikrobiyotasını düzenler, bağışıklık güçlendirir, zihin açıcıdır ve sinir sistemindeki nöronları dilendirir ve solunum yolu hastalıklarını yatıştırıcı etkisi bulunmaktadır (Aksu, Kahraman & Altunatmaz, 2010).

Ayran

Ayran, yoğurda su karıştırılıp probiyotik mikroorganizmalardan olan Bifidobacterium spp ve L. Acidophilus içeren bir içecektir. İntestinal mikrobiyotayı düzenleyici ve koruyucu, diyare ve konstipasyonu önleyici ve iyileştirici, bağışıklık sistemini güçlendirici ve antikanserijen etkileri bulunmaktadır.

Kımız

Kımız, dişi atın sütünün fermente edilmesiyle elde edilen bir içecektir. Bağışıklık sistemini güçlendirme, enterik enfeksiyonları önleyici, solunum sistemi hastalıklarını tedavi edici, serum kolesterol düşürücü ve diyareden koruyucu gibi birçok etkisi bulunmaktadır (Kırdar, 2017).

Şalgam suyu

Kara havuç, şalgam, bulgur unu, yemeklik tuz ve suyun karıştırılıp, laktik asit fermentasyonu ile üretimi sonucu şalgam suyu elde edilmektedir (Üçok & Tosun, 2012). Laktik asit içeriği ile sindirimi kolaylaştırıcı, gastrointestinal sistem fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği, diüretik etkisi, ürolitiazis, deri hastalıkları ve akciğer hastalıkları gibi birçok sağlığa yararlı etkisi bulunmaktadır.

Probiyotik yoğurt

Bifidobakterler ve Lactobacillus acidophilus gibi probiyotik bakterileri içeren yoğurtlardır. İntestinal florayı iyileştirme, diyareyi önleme, serum kolesterol seviyesini düşürme, minerallerin emilimini güçlendirme ve antikanserojen etkisiyle sağlığa faydalı birçok etkisi bulunmaktadır.

Prebiyotikler

Prebiyotikler, kolondaki yararlı bakterilerin büyümesini ve konakçı üzerindeki aktivitesini uyarmaktadır (Taşdemir, 2017). Sindirilmeyen besin içerikleri olan prebiyotikler konakçı sağlığına yarar sağlayarak iyileştirmektedir (Gibson & Fuller, 2000). Genel olarak tahıllar, meyve ve sebzeler ve diğer yenilebilen bitkisel dokular prebiyotiklerin doğal kaynaklarıdır. Yapay kaynakları arasında maltooligosakaritler galaktooligosakaritler ve fruktooligosakaritler, izomaltooligosakaritler ve laktuloz bulunmaktadır (Markowiak & Śliżewska, 2017). Mevcut prebiyotikler ağırlıklı olarak karbonhidrat bazlıdır, ancak polifenoller ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi diğer maddeler prebiyotik etki gösterebilir (Rinninella, & Costantini, 2022). Prebiyotiklerin vücutta etkinlik gösterebilmesi için günlük 8-40 g arasında alınması gerekmektedir (Ağca, Yalçın & Göktaş, 2019)

Prebiyotiklerin sağlık üzerine yararlı etkileri

Prebiyotikler intestinal mikrofloranın fonksiyonlarını iyileştirerek hastalık riskini önler. Lindsay 2006 yılında yaptığı bir çalışmada fruktooligosakkaritlerin chorn's hastalığının aktivitesini azalttığını bildirmiştir (Hedin, Whelan & Lindsay, 2007). Bağırsak hareketlerini düzenleyerek ishal ve konstipasyon üzerinde olumlu etkilere sahiptir (Andersson & ark., 2001). İntestinal asidieteyi yükselterek demir, kalsiyum ve magnezyum gibi minerallerin emilimini arttırmaktadır (Yılmaz, 2004). Ohta ve ark. fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada fruktooligosakkaritlerin demir, kalsiyum ve magnezyum minerallerinin emiliminde artış sağladığı saptanmıştır (Walker & Duffy, 1998). Osteoporoz riskini önler (Özyurt & Ötleş, 2014). Patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önleyip, bifidobakterilerin çoğalmasını uyarak intestinal mikrobiyotayı korur (Sanders & ark., 2019). Alerji oluşmasını önler ve semptomlarını iyileştirir. Bağışıklık sistemini güçlendirir. Çeşitli kanserlerin oluşumunda ve iyileştirilmesinde rol oynar (Tomasik & Tomasik, 2003). Yapılan bir araştırmada inülin, sindirilemeyen nişasta ve fruktooligosakkaritlerin kanseri önlediği bildirilmiştir (Ambalam ve ark., 2016). Prebiyotiklerden inülin, triaçilgliserollerin düşmesine yardımcı olmaktadır (Tuohy & ark., 2003). Yapılan bir çalışmada 21 gün boyunca probiyotik ve prebiyotik kullanımı sonucunda total kolesterolün %4,4 ve LDL kolesterolün %5,3 oranında düştüğü saptanmıştır

(İnanç, Şahin & Çiçek, 2005). Başka bir çalışmada 8 gönüllü 3 hafta boyunca 10 gram inülin tüketmiştir. Çalışma sonunda trigliserit düzeyinde düşüşler saptanmıştır (Ooi & Liong, 2010).

Tablo 1. Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Yararlı etki	Etkinin mekanizması
Laktozun (süt şekeri) sindirilmesine yardımcı olur	Bakteriyel laktazın serbest kalarak laktozu hidrolize etmesine yardımcı olma
Enterik patojenlere karşı direnç	Antitoksin etki Bağışıklık sağlama Bağırsak geçirgenliğini azaltma Patojenlerin kolonize olmasına direnç Patojenlere uygunsuz koşulları yaratma İntestinal mikrobiyotaya etki Asit formasyonları ile mukozaya yapışmasını önleme Müsin üretimi ile patojenlerin epitel tabakaya tutunmasını önleme
Bağırsak kanserini önleyici	Prokarsinogeni karsinogenlere çeviren enzimleri azaltma Prekanseroz lezyonlara etki İmmün sistemi güçlendirici Safra tuzlarının toksik ürünlere dönüşümünü engelleme
Kan lipidleri ve kalp hastalıkları	Kolesterolü hidroksi metil glutaril coA redüktaz enzimi üretimi ile azaltma Safra tuzlarının atımını sağlama Antioksidan etki
İmmün sistemin düzenlenmesi	Antikor üretimini artırma İmmün uyarıcı etkileri ile bağışıklık sistemini güçlendirme
Helicobacter Pylori enfeksiyonları	Helicobacter Pylori' in mukozaya adezyonunu engelleme Laktik asit ve diğer organik asitlerin üretimi, etanol üretimi, bakteriyosin üretimi
Hipertansiyonu önleyici	Tripeptitlerin ACE 1 enzim dönüşümünün inhibisyonu Hücre duvarı komponentlerinin ACE 1 enzim gibi davranması
Ürogenital enfeksiyonlar	Patojenlerin vajina duvarına adezyonunu engelleme Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂) üretme Laktik asit üretilip vajinal pH'yı düşürerek asidik ortam yaratma
Hepatik ensefalopati	Üreaz ve amonyak seviyesini düşürücü etki

Probiyotiklerin yararlı etkileri ve Etki Mekanizması

KAYNAKÇA

- Ağca, G., Yalçın, E., & Göktaş, Z. İrritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi tedavisinde probiyotikler ve prebiyotikler. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 178-191. Doi: 10.21020/husbfd.437227
- Altunatmaz, S. S., Kahraman, T., & Aksu, F. Y. (2010). Probiyotik gıdalar ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*, (19), 90-95.
- Aladeboyeje, O. (2019). Türkiye'deki bazı geleneksel probiyotik içeceklerin antimikrobiyal etkisinin araştırılması (*Master's thesis, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*).
- Alp, G., & Aslım, B. (2009). İnsan bağırsak sisteminde probiyotik olarak bifidobakterilerin önemi.
- Ambalam, P., Raman, M., Purama, R. K., & Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 119-131. Doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.009
- Andersson, H., Asp, N. G., Bruce, Å., Roos, S., Wadström, T., & Wold, A. E. (2001). Health effects of probiotics and prebiotics A literature review on human studies. *Näringsforskning*, 45(1), 58-75. Doi: 10.3402/fnr.v45i0.1790
- Bakır, B. O. (2012). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklere genel bakış. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 40(2), 178-182.
- Coşkun, T. (2006). Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49(2), 128-148.
- Derikx, L. A., Dieleman, L. A., & Hoentjen, F. (2016). Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 55-71. Doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.005
- Önay, D. Probiyotikler. *Akademik Gıda*, 4(6), 17- 18.
- Ewaschuk, J. B., & Dieleman, L. A. (2006). Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal Of Gastroenterology*, 12(37), 5941. Doi: 10.3748/wjg.v12.i37.5941
- Fuller, R., & Gibson, G. R. (1998). Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health. *Clinical Microbiology And Infection*, 4(9), 477-480. Doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00401.x
- Gibson, G. R. (2004). From probiotics to prebiotics and a healthy digestive system. *Journal of Food Science*, 69(5), M141-M143. Doi: 10.1111/j.1365-2621.2004.tb10724.x
- Gürsoy, O., Kınık, Ö., & Gönen, İ. (2005). Probiyotikler ve gastrointestinal sağlığa etkileri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 35(2), 136-148.
- Hedin, C., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2007). Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(3), 307-315. Doi: 10.1017/S0029665107005563
- İnanç, N., Şahin, H., & Çiçek, B. (2005). Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri.

- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787. Doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Kahraman, M., & Karahan, A. G. (2018). Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji*, 75(4). Doi: 10.5505/turkhijyen.2018.15428
- Kırdar, S. S. (2017). Kısırak sütü ve kımız. *Süt Ürünleri Gıda Tarım ve Hayvancılık Dergisi*, 12.
- Karatay, E. Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68-71.
- Kutlu, T. (2011). Pre ve Probiyotikler. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arsivi*, 46.
- Levent, H., & Cavuldak, Ö. A. (2017). Geleneksel Fermente Bir İçecek: Boza. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*, 15(3). Doi: 10.24323/akademik-gida.345273
- Liong, M. T. (2008). Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and in-vivo evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(5), 854-863. Doi: 10.3390/ijms9050854
- Manning, T. S., & Gibson, G. R. (2004). Prebiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 18(2), 287- 298. Doi: 10.1016/j.bpg.2003.10.008
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. Doi: 10.3390/nu9091021
- Monteagudo-Mera, A., Rastall, R. A., Gibson, G. R., Charalampopoulos, D., & Chatzifragkou, A. (2019). Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(16), 6463-6472. Doi: 10.1007/s00253-019-09978-7
- O'Flaherty, S., Saulnier, D., Pot, B., & Versalovic, J. (2010). How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity. *Gut Microbes*, 1(5), 293-300. Doi: 10.4161/gmic.1.5.12924
- Ooi, L. G., & Liong, M. T. (2010). Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(6), 2499-2522. Doi: 10.3390/ijms11062499
- Özer, M., Özyurt, G., & Harsa, Ş. T. (2019). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Bağırsak-Beyin Aksına Etkisi. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*, 17(2). Doi: 10.24323/akademik-gida.613637
- Özyurt, V. H., & Ötleş, S. (2014). Prebiyotikler: metabolizma için önemli bir gıda bileşeni. *Akademik Gıda*, 12(1), 115-123.
- Rinninella, E., & Costantini, L. (2022). Polyunsaturated fatty acids as prebiotics: innovation or confirmation. *Foods*, 11(2), 146. Doi: 10.3390/foods11020146
- Sağdıç, O., Küçüköner, E., & Özçelik, S. (2004). Probiyotik ve prebiyotiklerin fonksiyonel özellikleri. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 35(3-4), 221-228.
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605-616.

Sezen, A. G. (2013). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(3), 248-258.

Spiller, R. (2008). Probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(4), 385-396. 10.1111/j.1365-2036.2008.03750.x

Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., ... & Sanders, M. E. (2020). The international scientific association for probiotics and prebiotics (isapp) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701. Doi: 10.1038/s41575-020-0344-2

Şahin, K. (2017). TÜBA-Mikrobiyota ve insan sağlığı sempozyumu (10 nisan 2017) raporu.

Taşdemir, A. (2017). Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2(1), 71-88. Doi: 10.25279/sak.300045

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. Doi: 10.1042/bcj20160510

Tomasik, P. J., & Tomasik, P. (2003). Probiotics and prebiotics. *Cereal Chemistry*, 80(2), 113-117. Doi: 10.1094/cchem.2003.80.2.113

Tripathi, M. K., & Giri, S. K. (2014). Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal of Functional Foods*, 9, 225-241. Doi: 10.1016/S1359-6446(03)02746-6

Tuohy, K. M., Probert, H. M., Smejkal, C. W., & Gibson, G. R. (2003). Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discovery Today*, 8(15), 692-700. Doi: 10.1016/S1359-6446(03)02746-6

Türköz, B. K., & Akpınar, D. D. (2019). Probiyotik-insan bağışıklık sistemi etkileşimleri. *Food and Health*, 5(4), 265-280. Doi: 10.3153/fh19027

Üçok, E. F., & Tosun, H. (2012). Şalgam suyu üretimi ve fonksiyonel özellikleri. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1), 17-26.

Vieira, A. T., Teixeira, M. M., & Martins, F. D. S. (2013). The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Frontiers in Immunology*, 4, 445. Doi: 10.3389/fimmu.2013.00445

Walker, W. A., & Duffy, L. C. (1998). Diet and bacterial colonization: role of probiotics and prebiotics. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9(12), 668- 675. Doi: 10.1016/S0955-2863(98)00058-8

Yahfoufi, N., Mallet, J. F., Graham, E., & Matar, C. (2018). Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Current Opinion in Food Science*, 20, 82-91. Doi: 10.1016/j.cofs.2018.04.006

Yılmaz, K., & Altındış, M. (2017). Sindirim sistemi mikrobiyotasi ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*, 13(1), 9-15.

Yılmaz, M. (2004). Prebiyotik ve probiyotikler. *Güncel Pediatri*, 2(4), 142-145.

Sekonder Diyabet

Banu Açmaz¹

Diabetes mellitus, anormal karbonhidrat metabolizmasının neden olduğu hiperglisemiye neden olan bir hastalıktır. İnsülin sekresyonunda bozulma ya da insülinin etkisine karşı hedef organlardaki etkisine karşı direnç veya bu iki mekanizmanın birlikte görüldüğü bir durumdur. Tip 2 diyabet, diyabetin her geçen gün prevalansı artan ve genel olarak diyabet vakalarının yüzde 90'ından fazlasını oluşturan formudur; Tip 1 diyabet ise yüzde 5 ila 10'luk bir oranda görülmektedir. Geri kalan nadir diyabet nedenleri de spesifik etiyolojik veya patofizyolojik faktörlere bağlıdır. Zamanla daha fazla diyabet hastası ile karşılaşmak farklı diyabet çeşitlerini düşünmeyi ve tanı koymayı gerektirmektedir. Tip 1 ve 2 diyabet tanılarına tam olarak uymayan, belirsiz patofizyolojiye sahip, toplu olarak "atipik diyabet" olarak adlandırılan gruptaki hastalarda tanı koymada zorluklar yaşanabilmektedir. Yine artan diyabet hasta popülasyonunu değerlendirirken diyabetin tipi kadar sekonder nedenlere bağlı diyabetleri de düşünmek gerekmektedir. Ayrıca, dünya çapındaki aşırı kilo ve obezite salgını, diğer tüm tiplerde tip 2 diyabetin patofizyolojisini üst üste bindirmiş sekonder diyabet nedenlerini daha da görünmez hale getirmiştir.

Sekonder diyabet nedenlerini ana başlıklar altında toplamak gerekirse;

- 1.Endokrinopatiler
- 2.İlaçlar
- 3.Viral enfeksiyonlar
- 4.Egzokrin pankreas hastalıkları şeklinde gruplandırılabilir.

ENDOKRİNOPATİLER

Vücutta epinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonu gibi birçok hormon insülinin etkisini antagonize ederek hipoglisemiye karşı koruyucu düzenleyici etki oluşturur. Diğer yandan, bu hormonların aşırı salgılanması glukoz metabolizmasını bozarak diyabete neden olabilir. Sekonder diyabete neden olan endokrinopatiler Cushing sendromu, Akromegali, Glukagonoma, Feokromasitoma, Somatostatinoma ve Hipertiroidi olarak sıralanabilir.

Cushing sendromu; kronik aşırı glukokortikoid maruziyetinden kaynaklanır. Ülkemizde yeterli veri olmamakla birlikte, dünya genelinde insidansının milyonda 2-3 olduğu düşünülmektedir. Bulguların çoğu obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi durumlarda da görülebildiği için ve bu bulguların son yıllarda giderek artan sıklıkta görülmesi nedeni ile az sıklıkta görülen Cushing sendromunu akla getirmemekte ve tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Hastalığın süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak, bulgular silik veya belirgin olabilir. Proksimal kas zayıflığı, yüzde karakteristik görünüm, karın ve yüzde yağ artışı ile sarkopeni, mor renkli strialar, kolay morarma ve supraklaviküler yağ yastıkçıklarının belirginleşmesi sık görülen bulgulardır (1). Klinik bulguların eşzamanlı gelişmesi veya bu semptomların şiddetinin artması sendrom için uyarıcı olabilir.

¹ Kayseri Şehir Hastanesi İç Hastalıkları A.D.

Glukokortikoidler öncelikle glukoneogenezi uyararak ve neden oldukları obeziteye bağlı gelişen insülin direnci ile glukoz intoleransına neden olurlar. Ayrıca İnsülin salınımında baskılanmaya da neden olurlar. Hastalarda açlık hiperglisemisi daha nadir görülür ve bu tip 2 diyabetes mellitus öyküsü olanlarda daha sık görülen bir durumdur (2). Obezitesi olan hastalarda regüle olamayan diyabet, Cushing sendromunu düşündürebilir. Yapılan bir çalışmada bu tür hastaların yüzde 3'ünde Cushing sendromu tanısı konulmuştur (3). Fakat takip eden çalışmalarda Cushing sendromu ile ilgili başka özelliklere sahip olunmadıkça bu tür hastalarda Cushing taraması yapılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir (4-5). Tip 2 diyabeti olan Cushing sendromlu hastaların tedavisi normal diyabet tedavisi ile aynıdır. Yüksek kortizol seviyelerinin düşürülmesi ile diyabetin tamamen düzelmesi de görülebilir (6).

Akromegali; büyüme hormonunun (GH) aşırı salgılanması sonucu meydana gelen klinik bir durumdur (7). Yıllık insidansı milyonda altı ila sekizdir (8). Hayatın 4. dekadında daha sık tanı konulur. Serum GH ve IGF-1 konsantrasyonlarındaki yükseklik akromegalili hastalarda hiperinsülinizme, insülin direncine neden olur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus GH yüksekliğine bağlı oluşan insülin direnci, periferik glukoz kullanımının azalması, glukoneogenezin artması ve lipoliz sonucunda gelişmektedir. Akromegali tanısı konmuş hastaların yüzde 10 ila 15'inde aşikar diyabet ve yüzde 50'sinde bozulmuş glukoz toleransı tesbit edilmiştir (9,10). Olguların %95'i hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden kaynaklıdır. Sık görülen klinik presentasyonlar akrall büyüme (%78-85), yüzde kabalaşma (%70), başağrısı, makroglossi, terleme artışı, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromudur. Sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Diyabeti veya glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda akromegali klinik bulguları mevcutsa akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Tipik klinik bulguları olmayan akromegali de tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, hipertansiyon, artrit, hiperhidrozis, karpal tünel sendromu gibi klinik bulguların birlikteliğinde IGF-1 ölçülmesi önerilir. Normal bir IGF-1 düzeyi ile akromegali tanısı dışlanabilir. Akromegali tanısında serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Glukagonomalar, anormal fazla glukagon salgılanması sonucu ortaya çıkan nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. Yıllık insidansı 1.000.000'de 0.01 ila 0.1 yeni vakadır (11). Olgular sıklıkla sporadik olsada, yüzde 20'sinde çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN1) in bir komponenti olarak görülebilirler. Ancak MEN1 hastalarının yüzde 3'ünde glukagonoma tesbit edilmiştir (12). Kilo kaybı, glukoz intoleransı, kronik diyare, venöz trombozu, nekrotik gezici eritem(%70) sık görülen bulgulardır. Glukagonoma tanısı ölçülen yüksek açlık plazma glukagon seviyeleri ile konulur. Olguların yüzde 68 ila 95'inde glukoz intoleransı görülür (13). Tanı anında ise yüzde 40'ında diabetes mellitus ile birlikte görülür. Glukagonomaya bağlı hiperglisemide insülin eksikliği olmadığı için diyabetik ketoasidoz görülmez.

Somatostatinomalar, pankreasın D-hücrelerinden aşırı miktarda somatostatin salgılanması sonucu meydana gelen sıklıkla pankreas ve duodenum yerleşimli olan nöroendokrin tümörlerdir (14). Somatostatin, normalde insülin, glukagon, gastrin ve büyüme hormonu gibi hormonların etkilerini parakrin olarak inhibe eder ve gastrointestinal fonksiyonlara etkileri vardır. Yüksek somatostatin seviyelerinin neden olduğu klinik semptomlar vakaların yüzde 10'undan azında görülür (15). Tanı konulduğunda vakaların belirgin klinik prezentasyonu yerleşim yerinden bağımsız olarak karın ağrısı (%50) ve kilo kaybıdır (%20 ila 30) (15). Somatostatinoma sendromu diabetes mellitus veya glukoz intoleransı, hipoklorhidri, kolelitiazis ve ishal/steatore ile karakterize bir durumdur. Bu klinik prezentasyon daha nadir görülür ve pankreatik somatostatinoma da daha sıktır (16). Karın ağrısı, tıkanma sarılığı ve gastrointestinal kanama gibi lokal semptomlar ise daha çok duodenal yerleşimlerde görülür (17,18). Klasik diyabet/glukoz intoleransı, kolelitiazis ve ishal/steatore şikayeti olan hastalarda somatostatinoma akla gelmelidir.

Feokromasitoma; adrenal medulla ve sempatik ganglionların kromafin hücrelerinden kaynaklanan katekolamin salgılayan tümörlerdir. Hipertansiyonu olan hastalar tarandığında yüzde 0,2'sinde bulunan nadir tümörlerdir (19,20). Hastalık daha çok dördüncü ve beşinci dekatta ve her iki cinsten eşit olarak görülmektedir (21). Klinik prezantasyonun klasik üçlüsü epizodik baş ağrısı, terleme ve taşikardiden oluşur (22). Ancak Feokromositomalı hastaların çoğunda üç klasik semptom olmayabilir (23). Klasik semptomların bulunması (hiperadrenerjik ataklar), dirençli hipertansiyon, aile hikayesi, adrenal insidentaloma varlığı, anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok, genç yaşta hipertansiyon, idiyopatik dilate kardiyomiyopati feokromasitoma için araştırma yapmayı gerektirir. Katekolamin üretimindeki artış insülin direnci ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları naden olarak sekonder diyabete neden olur. Ancak sadece yeni tanı diyabet olması feokromasitoma araştırmayı gerektirmez. Katekolamin salgılayan tümörlere bağlı gelişen metabolizma bozuklukları genelde neoplazmin çıkarılmasından sonra düzelir.

Hipertiroidi; Tiroksin (T4) hem pankreatik beta hücrelerinin glikoza duyarlılığının arttırır ve insülin sekresyonunu arttırır ancak aynı zamanda insülinin periferik etkisini antagone eder, ikinci etki genellikle baskındır ve tedavi edilmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransına yol açabilir.

İLAÇLAR:

Çok sayıda ilaç glikoz toleransını bozabilir ve çoğunlukla insülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glikoz üretimini artırarak veya insülinin etkisine karşı direnç oluşturarak etki gösterirler.

Glukokortikoidler; Glukokortikoidler ilaca bağlı hipergliseminin, klinik olarak önemli yaygın bir nedenidir. Bu etki artan hepatik glikoz üretimi, artan insülin direnci, peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş gama reseptörlerinin (PPAR-gama) artan ekspresyonu dahil olmak üzere çok faktörlüdür. Açlık plazma glukozu doza bağlı olarak hafif artabilir, tokluk plazma glukozunda ise daha fazla artışa neden olur. Normal glukoz toleransı olan bir hastada yeni diyabet gelişimi nadir görülür (24). Glukokortikoid tedavisi sırasında yeni başlayan hiperglisemi için ailede diyabet öyküsü, ileri yaş, obezite ve gestasyonel diyabet öyküsü gibi diğer hastalarla aynı olan risk faktörleri geçerlidir (25). Geçici hipergliseminin intraartiküler glukokortikoid tedavisinden sonra da gelişebileceği bildirilmiştir.

Anti-enfektifler; HIV antiretroviralleri periferik insülin direncine neden olarak, Florokinolonlar (moksifloksasin)insülin sekresyonunu azaltarak, Pentamidin beta hücre yıkımına neden glukoz tolerans bozukluğuna neden olur.

Antipsikotikler, Artmış insülin direnci ve azalmış insülin sekresyonuna neden olurlar.

Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçlardan, atenolol, metoprolol, propranolol, niasin (nikotinik asit), statinler, hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid, indapamid, diazoksit, epinefrin, norepinefrin, hormonoterapi ajanlarından gonadotropin salgılayan hormon agonistleri, somatropin, tesamorelin de glukoz tolerans bozukluğuna neden olabilir.

Hedefe yönelik tedavilerden, nivolumab, pemprolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, tipilimumab, tremelimumab sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu ile adacık hücrelerine saldırarak hasara neden olurlar.

İmmüsupresif tedavi grubunda siklosporin, sirolimus, takrolimus insülin sentezi ve salınımında azalmaya neden olur.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Coxsackie, kabakulak, SARS-CoV-2 gibi bazı virüsler doğrudan beta hücre yıkımına neden olarak ya da otoimmün hasara neden olarak diyabete neden olabilirler. Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu, artan diyabet insidansı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür, ancak neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı belirsizdir.

COVID-19 enfeksiyonu; diyabet bir yandan şiddetli Covid-19 enfeksiyonu riskinin artmasına neden olurken diğer yandan yeni başlayan diyabet ve önceden var olan diyabetin ciddi metabolik komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır. COVID-19'lu ağır hastalarda insülin direnci artışı olduğu düşünülmüştür. Bu insülin direncinin sitokin kaynaklı olduğu varsayılmıştır ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Uzun süreli, enteral beslenmesinde bu etkiye katkısı olmuştur. SARS-CoV-2 pankreas beta hücreleri, yağ dokusu dahil olmak üzere pek çok dokuda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanır (26). Dolayısıyla önceden var olan diyabetin patofizyolojisini karmaşıklştırabilir veya yeni hastalık mekanizmalarına yol açabilir. Buda farklı mekanizmalarla meydana gelen bir sekonder diyabet türü olarak ta kabul edilebileceğini düşündürür.

EGZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreasa zarar veren herhangi bir hastalık veya pankreas dokusunun cerrahi olarak çıkarılması diyabetle sonuçlanabilir. Pankreas ekzokrin hastalığı olan hastalar arasında, ailede tip 1 veya tip 2 diyabet öyküsü olanlarda diyabet görülme olasılığı daha yüksektir. Pankreas hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan diyabet genellikle insülin bağımlıdır. Bununla birlikte, glukagon üreten alfa hücrelerinin de etkilenmesi bakımından tip 1 diyabetten farklıdır. Sonuç olarak, insülinle tedavi edilen diğer diyabetlere nazaran hipoglisemi riski daha fazladır.

Kistik fibrozis, kalıtsal tek gen bozukluğudur ve kistik fibrozis ile ilişkili diyabet sık görülen bir komplikasyondur. Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitustan farklı bir diyabet şeklidir. Şiddetli *CFTR* genotipinde, pankreas yetmezliği ile ilişkili delta-F508 (pF508.del) homozigot olan kişilerde daha yaygındır. Yaş, kadın cinsiyet, ailede tip 2 diyabet öyküsü, KF ilişkili karaciğer hastalığı olması diyabet görülme olasılığını arttırmaktadır.

Herediter hemokromatoz; diyabet, kalıtsal hemokromatozisli hastalarda sık görülür ve semptomatik hastaların %50'ye kadarında tanı sırasında mevcuttur.

Kronik pankreatit; Glikoz intoleransı, kronik pankreatitte ortaya çıkabilir, ancak aşikar diabetes mellitus genellikle hastalığın seyrinin sonlarında ortaya çıkar.

Fibrokalkülöz pankreatik diyabet, dünyanın belirli bölgelerinde (örneğin, güney Hindistan) endemik olan tropikal pankreatite sekonder bir diyabet şeklidir.

Gestasyonel diyabet, bir kadının insülin salgılama kapasitesinin hamilelik sırasında plasenta tarafından salgılanan anti-insülin hormonlarının (östrojen, prolaktin, insan plasental laktojeni, kortizol ve progesteron) yarattığı insülin direncini yenmeye yeterli olmadığı zaman ortaya çıkar. Çoğunlukla doğumu takiben düzelir ancak tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir.

Kritik hastalarda hiperglisemi, artmış kortizol, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu düzeylerinin yanı sıra artmış glukoneogenez ve glikojenoliz dahil olmak üzere birçok faktörün bir sonucudur. İnsülin direnci de katkıda bulunan bir faktör olabilir.

Diyabet mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan ve sıklığı tüm dünyada giderek artan bir hastalıktır. Kardiyovasküler komplikasyonları da düşünüldüğünde geri döndürülebilir sekonder diyabet nedenlerinin tanı sırasında akılda bulundurulmasının faydalı olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982; 2:646.
2. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, et al. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? Eur J Endocrinol 2014; 170:311.
3. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44:717.
4. Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, et al. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2262.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1526.
6. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2736.
7. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355:2558.
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:377.
9. Wass JA, Cudworth AG, Bottazzo GF, et al. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12:53.
10. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol 2004; 151:439.
11. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012; 95:98.
12. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28:1075.
13. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. Medicine (Baltimore) 1996; 75:53.
14. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. Surg Clin North Am 1987; 67:379.
15. Vinik A, Pacak K, Feliberti E, et al. Endotext, De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLac
16. Chlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A. (Eds), MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA) 2000.
17. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. J Exp Clin Cancer Res 1999; 18:13.

18. Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. J Surg Oncol 1995; 59:67.
19. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine (Baltimore) 1991; 70:46.
20. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001; 134:315.
21. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. J Am Coll Surg 2009; 209:727.
22. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine (Baltimore) 1991; 70:46.
23. Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, et al. Adrenal incidentaloma: An important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. The Endocrinologist 1999; 9:77.
24. Olefsky JM, Kimmerling G. Glukokortikoidlerin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri. Am J Med Sci 1976; 271:202.
25. Hirsch IB, Paauw DS. Özel durumlarda diyabet yönetimi. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26:631.
26. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. Cell Metab 2020; 32:1041.

Epilepsi

Merve AĞAÇKIRAN

Epilepsi, beyindeki nöronlarda meydana gelen aşırı uyarılma sonucu beyin fonksiyonlarının uygunsuz deşarjı sonrası oluşan anormal nörolojik işlevsellikle seyreden durumdur. Her yaştan insanı etkileyebilen bulaşıcı olmayan bir hastalıktır (WHO, 2023) .Yılda 20-50/100.000 oranında görülmekle birlikte ilk 6 yaş ve 60 yaş üzeri en sık görülen dönemlerdir (Kumral, 2017).Tüm dünyada yaklaşık 50 milyon gibi bir rakama ulaşan, en sık görülen nörolojik hastalıktır (WHO, 2023)

Epilepsi Nedenleri

- Enfeksiyonlar
- Tümörler
- Travma
- Vasküler patolojiler
- Toksik durumlar
- Metabolik bozukluklar

Patofizyoloji

Serebral kortekste uyarıcı ilişkilerin devamlılığı veya sinir hücreleri arasındaki senkronizasyonun kaybolmasıyla birlikte glutamik asit ve gama amino butirik asit (GABA) arasındaki yoğun uyarılma sonucu nöbet meydana gelir.

Sınıflandırma

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından epilepsi nöbetlerinin sınıflaması yapılmıştır (2022). Bu sınıflandırmaya göre parsiyel (fokal), jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak 3 ana grupta incelenmektedir.

- 1-Parsiyel (fokal) nöbetler
- 2-Jeneralize nöbetler
- 3-Sınıflandırılmayan nöbetler

1-Parsiyel (Fokal) Nöbet

Bilincin açık olup olmadığına göre alt sınıflara ayrılmaktadır. Bilincin açık olduğu hastanın kendinin ve çevresinin farkında olduğu nöbetler basit parsiyel nöbetlerdir. Genellikle beynin tek taraflı hemisferinde, ilgili alanda oluşan iletim defekti sonucunda ortaya çıkar (Cander 2020). Kompleks parsiyel nöbetler ise bilinç bulanıklığı ile seyreden veya bilincin tamamen kapalı olduğu nöbetlerdir.

Fokalden bilateral tonik kloniğe ilerleyen nöbet grubu da basit nöbetlerin 3. grubunu oluşturmaktadır ve bu grup da nöbetin yayılımını ifade etmektedir. Bu hastalarda nöronlar arası deşarj çok hızlı yayılır ve fokal semptom belirgin olmamakla birlikte fokal deşarj EEG kaydıyla saptanabilmektedir.

Motor başlangıçlı parsiyel nöbetler otomatizma, atonik, klonik, epileptik spazm, hiperkinetik, myoklonik ve tonik nöbet şeklinde izlenirken; non-motor başlangıçlı parsiyel nöbetler otonomik, davranışsal duraksama, bilişsel, emosyonel şekilde izlenebilmektedir.

2-Jeneralize Nöbet

Tüm beynin deşarjıyla birlikte nöbetlerin motor ya da non-motor şeklinde olduğu nöbetlerdir. Motor paternin görüldüğü jeneralize nöbetler tonik-klonik, klonik, tonik, myoklonik, myoklonik-tonik-klonik, myoklonik-atonik, atonik, epileptik spazm şeklinde görülürken ; non- motor (absans) nöbetler ise tipik, atipik, myoklonik ve göz kapağı myoklonisi şeklinde izlenmektedir.

3-Sınıflandırılmayan Nöbetler

Henüz tanımlanamamış olması nedeniyle diğer sınıflar içerisine konulamayan nöbetlerdir.

Nöbetle Gelen Hastada İlk Değerlendirme

Nöbet geçirmiş yada geçirmekte olarak başvuran hastanın yönetiminde atılacak ilk adım gerçekten nöbet olup olmadığının anlaşılmasıdır (Tintinalli, 2016). Hastanın daha önce nöbet öyküsü olup olmadığı, nöbetin ne zaman başladığı, ne kadar sürdüğü, kronik hastalığının olup olmadığı, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Yine nöbet öncesinde ateş yada enfeksiyon varlığı, travma öyküsü sorgulanması gereken durumlardandır.

Fizik muayenede tüm hastalarda olduğu gibi birincil bakıda hastanın ABCDE (havayolu (Airway), solunumu (Breath), dolaşımı (Circulation), kısa nörolojik değerlendirmesi (Disability) ve soyulması (Exposure)) değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hastanın vital bulgularından tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı, oksijen saturasyon değeri, parmak ucu kan şekeri ölçümü yapılmalıdır.

Hastanın aktif devam eden nöbeti varsa travmadan korumak ve aspirasyonun engellenmesi amaçlı uygun pozisyon verilmeli ve stabilizasyon sağlanmalıdır. Uygun doz antiepileptik tedavi uygulanmalıdır.

Tanısal Testler

İlk kez nöbet geçiren hastalarda etyoloji araştırması için tam kan sayımı, elektrolit bozukluğu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, enfeksiyon parametreleri, koagulasyon değerleri kontrol edilmelidir. Nöbet nedeni beyinin yapısal veya edinilmiş anormallikler olabileceği için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerine başvurulabilir. Nöbet nedeni olarak santral sinir sistemi enfeksiyonları düşünülüyorsa lomber ponksiyon tanıda yardımcıdır. Elektroensefalografi (EEG) klinik sınıflama ve nöbetlerin gruplandırılmasında yardımcı olup antiepileptik başlanmasında yol göstericidir (Aminoff, 2017). EKG çekilerek ritm bozukluklarının varlığı ya da diğer kardiyak nedenler değerlendirilmelidir. Ventriküler fibrilasyonda olan hasta jeneralize nöbet gibi bulgularla gelebileceğinden ayırımının yapılması hayati önem taşımaktadır (Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi, 2023). Gebeliğin 20. haftası ve sonrasında 3.haftaya kadar görülebilen nöbetler (eklampsi) hayati risk oluşturacağından gebelik sorgulanması, gerekirse BHCG değerinin kontrolü gereklidir. Genetik geçişli olabildiği

gösterilen epilepsilerin tanısında kromozom anomalilerinin varlığı incelenebilir (Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi, 2023)

Status Epilepticus

Epileptik nöbetin 5 dakikadan daha uzun sürmesi veya iki veya daha fazla nöbet arasında bilinç açılmadan 30 dakikadan uzun süren nöbetlere status epilepticus denir. Tedavi ertelenirse hayatı tehdit edici olabilen acil bir durumdur. Status epileptikus fizyolojik düzenleme mekanizmasında bozulma sonucu hipertermi, asidoz, hipoksi, aritmi, hipotansiyon, çoklu organ yetmezliğine götüren bir tablo ile seyreder ve acil tedavi edilmesi gerekir.

Tedavi

Epilepsi nöbetleri genellikle 2 dakika içinde sonlanır. Ancak uzamış veya tekrarlayan nöbet varlığında antiepileptik tedavi düzenlenmesi gerekir.

Hastanın nöbet sırasında travma ve aspirasyon riskinden korunması, havayolunun açık tutulması ve oksijen desteği uygulanacak ilk tedavi basamaklarındandır.

Antiepileptik ilaçlardan ilk seçenek olarak benzodiazepinler önerilmektedir.

Lorazepam 0,1 mg/kg dozda 2-4 mg ' a kadar iv başlangıç için ilk seçeneklerden olup diazepam 5-10 mg iv olarak da tercih edilebilir.

Benzodiazepinlere yanıtız nöbetlerde fosfenitoin 20 mg/kg iv olacak şekilde ya da fenitoin 10-20 mg/kg olacak şekilde iv ya da levetirasetam 2000-4000 mg iv olarak verilir.

Seri devam eden tedaviye rağmen yanıt alınamayan 30 dakikadan daha uzun süren nöbetler status epileptikus olarak kabul edilerek tedavide üst basamağa geçilmeli, entübasyon planlanmalı, bu hastaların takip ve tedavi devamlılığı yoğun bakım ünitelerinde sağlanmalıdır.

Midazolam 0.2 mg /kg iv olarak başlanır. Yanıt yoksa propofol 1 mg /kg iv ya da ketamin 5 mg/kg/sa iv infüzyon şeklinde ya da fenobarbital 20 mg / kg olarak devam edilmelidir.

Kaynaklar

Aminoff, MJ. Douglas, VC. (2017). Nervous System Disorders. Michael W. Rabow (Ed.) Current Medical Diagnosis and Treatment (s.977-1050) , McGraw Hill Education

Bebek, N. Şirin, G. İşeri, Sibel Uğur. Epilepsiye Genetik Açıdan Bakış. İbrahim Öztura, Gülnihal Kutlu, İrsel Tezer, Kadriye Ağan ,Özlem Çokar (Ed.) Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi içinde (s. 35-45) İstanbul: Galenos Yayınevi.

Çakır, E. (2016). Tintinalli's Emergency Medicine Just the Facts. (Bülent Erbil, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri

Çiftçi, H. Çığsar, G. (2020). Epileptik Hasta ve Acilde Epilepsi. Başar Cander (Ed.), Acil Tıp Temel Başvuru Kitabı içinde (s. 1725-1732) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri

Kumral, E. (2017). Nörolojik Bilimler Kitabı. İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları

Kutlu, A. Baklan, B. (2021). Epilepside Tanı ve Ayırıcı Tanı. İbrahim Öztura, Gülnihal Kutlu, İrsel Tezer, Kadriye Ağan ,Özlem Çokar (Ed.) Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi içinde (s. 24-35) İstanbul: Galenos Yayınevi.

WHO (2023). Epilepsi. (<http://www.who.int.news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> adresinden 15.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.)

Servikal Eklem Pozisyon Hissi

Nursaç UĞURTAŞ¹

Propriosepsiyon

Propriosepsiyon, Latince "*Proprius*" "kendi başına olma" ve "*Ception*" algılama kelimelerinden türetilmiştir. Kişinin kendini hissetme ve algılama yeteneği anlamına gelir. Sherrington 1906 yılında propriosepsiyonu, eklemlerden, kaslardan, vestibuler sistemden merkezi sinir sistemine(MSS) gelen duyuların tamamı olarak nitelendirerek günümüzde kabul gören tanıma yakın bir tanımlama yapmıştır. Proprioepsiyon, kas içcikleri, tendon ve eklem reseptörlerinden duyuşal girdi alan, vücudu uzayda konumlandırma yeteneğini (eklem pozisyon hissi), hareketi algılama yeteneğini (kinestezi) içeren ve hareketi gerçekleştirecek uyarıya bilinçli ya da bilinçsiz cevap verme yeteneğinin kapsamlı tanımıdır. Proprioepsiyon, görsel bildirimin olmadığı durumlarda eklemlerin pozisyonunu algılamayı ve ayakta iken dengeyi korumayı sağlar.

Propriosepsiyon, bilinçli ve bilinç dışı olarak ikiye ayrılır(Johansson, 2000). Serebruma giden bilgiler bilinçli propriosepsiyonu oluşturur. Ekstremitelerin pozisyonu, baş/boyun pozisyonu, gövde pozisyonu ve vücut postürü hakkında bilinçli farkındalık sağlanmasında etkindir(İnal, 2017). Bilinçli propriosepsiyon günlük yaşam aktivitelerindeki eklem fonksiyonlarını düzenleyerek, fırlatma, koşma, zıplama, yürüme ve bir nesneye uzanıp alma gibi amaca yönelik hareketlerin kusursuz yapılmasını sağlar. Serebelluma giden bilgiler ise, bilinç dışı propriosepsiyonu oluşturur. Kas tonusu, kaslar arası koordinasyon, kasların kasılma şekli gibi kas fonksiyonlarını ve refleksleri düzenler. Ayrıca hareket sırasında vücudun gereksinimine uygun temel postürü idame ettirir. Bunun dışında dinamik ve statik olarak da propriosepsiyon ikiye ayrılabilir. Statik propriosepsiyon eklem bulundığı pozisyonun algılanmasıdır. Dinamik propriosepsiyon ise eklem hareketinin algılanmasıdır (Cinnioğlu, 2014). Spor hekimleri ve fizyoterapistler başta olmak üzere sağlık profesyonellerinin propriosepsiyonun önemine her geçen gün daha fazla vurgu yapmakta ve bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların sayısı daha da artmaktadır. Dokuda mikro travma ve deformasyonlarla başlayıp, değişik kas reflekslerine kadar uzayan ve temelde eklemlerin, ekstremitelerin korunması manasına gelen proprioseptif süreç, oluşabilecek yaralanmalarının önlenmesinde, mevcut yaralanmaların tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Uzmanlar uzun yıllar hangi egzersizlerin propriosepsiyona etkisi olup olmadığını araştırmışlar ve sonuç olarak bazı spesifik egzersizlerle proprioseptif düzey arttırıldığında, yaralanmaların daha hızlı ve daha etkin tedavi edilebileceğini belirtmişlerdir(Kaminski & ark., 2003; Verhagen & ark., 2004). Yaralanmalarda ve yaralanmaların önlenmesinde büyük öneme sahip olan bu sürecin uygun yöntemle ölçülmesi ve değerlendirilmesi son derece önem arz etmektedir. Bu sebeple propriosepsiyona yönelik yapılan çalışmalarda değerlendirme tekniklerinin yeri özeldir. Konuyla ilgili çok fazla çalışma yapılmış ve çeşitli test yöntemleri kullanılmıştır. Günümüz proprioepsiyon bilminde en geçerli ölçüm tekniklerinden biri Eklem Pozisyon Hissidir.

¹ Fizyoterapist, İstanbul Aydın Üniversitesi

Eklemler Pozisyon Hissi

Propriosepsiyonun temel bileşenlerinden eklem pozisyon hissi kavramı, ilk olarak 1557 yılında Julius Caesar Scaliger tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra 1862 yılında Charles Bell, "kas duyusu" terimini kullanarak beyin ve kaslar arasındaki ilişkiyi açıklayan ilk fizyolojik geribildirim mekanizmasını ortaya koymuştur (Todd, 2011). Eklem pozisyon hissi statik durumdaki eklem pozisyonu ile ilgilidir. Yavaş adapte olan tonik reseptörlerden Golgi tendon organı ve Ruffini sonlanmaları, hızlı adaptif ve yüksek eşik değeri olan Pacinian korpuskülleri eklem pozisyon hissi hakkındaki bilgileri spinal kord ve MSS'e gönderirler. Pacinian korpuskülleri (derin basınç reseptörleri) Golgi Tendon Organı'na yakın, cildin derin katmanlarına yerleşmiş, küçük, oval, katmanlaşmış ve mekanik uyarımlara oldukça hassas duyu korpuskülleri. Seri harekete ve derin basınca duyarlıdır (Colins, 2005). Yalnızca eklem hareketinin son pozisyonunda aktive olur ve eklem pozisyonu hakkında bilgi verir (Johansson, 2000). Yüksek iletim hızına sahip olan Golgi tendon organı, tendondaki gerilim miktarı ve değişikliklerin hızı ile ilgili afferent bilgileri spinal korda, kortekse ve serebelluma hızlı bir şekilde iletmekle görevlidir. Ruffini sonlanmaları ligamentlerde, eklem kapsülünde ve eklem çevresindeki deri katmanlarında yer alır. Derinin veya eklem kapsülünün uzun süreli gerilimine, yoğun gerilimine ve basınç sinyallerine karşı duyarlıdır. Eklem hareketlerinin son derecelerinde ve eklem aşırı hareketlerinde uyarılarak eklem pozisyonu hakkında bilgileri ve eklemlerdeki pozisyon değişikliklerini MSS'e taşır. Golgi tendon organları ve Ruffini sonlanmaları hareket tipinden bağımsız olarak eklem pozisyonundaki değişiklikleri algılar (Haldeman, 2004). Dolayısıyla proprioseptörleri içeren yapılar zarar gördüğünde, doğru olmayan ve uygunsuz bilgiler MSS'ye iletilir. Bu durum bireyin fonksiyonlarında bir düşüşe sebep olur (Çetinkaya, 2019). Proprioseptörler, aktif, pasif, dirençli birçok hareketin hızına, yönüne uygulanan kompresyon ve basınç kuvvetlerine, intrinsik veya ekstrinsik değişikliklere karşı duyarlı oldukları için hem vücut farkındalığı, denge ve postürün oluşturulmasında, korunmasında, hem de bozulan motor fonksiyonların iyileştirilmelerinde önemli rol oynarlar (İnal, 2017). EPH, doğru postürü sağlamaya, koordinasyonu geliştirmeye ve kazaları önlemeye yardımcı olan önemli bir fonksiyondur.

Servikal Eklem Pozisyon Hissi

Servikal omurga, duruş ve dengeyi kontrol etmede rol oynayan çok hassas bir proprioseptif sisteme sahiptir. Servikal bölge, omurganın diğer bölümlerine nazaran apofizyal eklemlerdeki mekanoreseptörler ve afferent lifler yönünden daha zengindir (Schafer, 1983). Servikal bölgedeki her gram kas için yaklaşık 200 adet kas içiğinin bulunmaktadır. Özellikle suboksipital bölgede, derin servikal kaslarda, suboksipital üçgende bulunan Superior ve Inferior Oblik Kapitis ve Posterior Rektus Kapitis kaslarında EPH'den primer sorumlu reseptör olan kas içiği daha yüksek yoğunlukta bulunur (Hacıömeroğlu, 2020). Bu sayı, her gramda 16 kas içiğinin bulunduğu başparmaktaki ilk lumbrikal ile karşılaştırıldığında servikal bölgedeki kas içiklerinin ne derece fazla olduğu net olarak görülmektedir (Treleaven, 2008). Servikal eklem pozisyon hissi (SEPH), görsel ipuçlarına dayanmadan servikal eklemlerin uzaydaki pozisyonunu algılama yeteneğini ifade eder. Bu, vücut postürünü sağlamak, denge, koordinasyon ve diğer hareketleri kontrol etmek için gereklidir. SEPH sinirler ve kasların iş birliği ile oluşur. Omirilikten beyne iletilen duyu bilgileri, beyin tarafından işlenir ve servikal kaslar aracılığıyla doğru hareketleri sağlamak için motor becerilere dönüştürülür.

Servikal bölgedeki bağlar, kaslar ve kemiklerdeki mekanik dejenerasyonlar propriosepsiyondaki kayıplardan sorumludur. Proprioseptif becerilerdeki bu kayıp, sensori-motor hasar, kas inhibisyonu, kas atrofisi ve kas yorgunluğuna neden olmaktadır (Treleaven, 2008). Aynı zamanda artmış kas yorgunluğu, servikal kas atrofisi, lif tipindeki değişiklik, yağ infiltrasyonu gibi dejeneratif değişiklikler de, propriosepsiyonu, eklem mekaniğini ve kas

iğciği duyarlılığını değiştirerek servikal afferent girişi etkileyebilir. Propriyoseptif girdi ve duyu-motor entegrasyondaki defekt sebebiyle duyu-motor kontrolü azalır ve servikal eklemlerdeki tekrar pozisyonlamada hatalar artar. Boyun ağrılı kişilerde, servikal afferent aktivite etkilenmektedir. Merkezi Sinir sisteminin pek çok seviyesindeki ağrının etkileri, kas iğciği hassasiyetini değiştirebilir ve servikal afferent girdinin modülasyonunu ve kortikal temsilini değiştirebilir (Thunberg & ark., 2001).Kronikleşmiş servikal ağrıda suboksipital kaslarda ve derin fleksör kas gruplarında meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler ve servikal mekanoreseptörlerdeki fonksiyon bozuklukları propriyosepsiyonu etkiler indirekt olarak da postüral kontrolü ve/veya dengeyi etkileyebilir(Şimşek & ark. 2018). Servikal bölge yaralanmalarına lokal ağrı, baş ağrısı, yayılan ağrı, uyuşukluk, görme bozuklukları, baş dönmesi ve dengede bozulma gibi bir dizi engelleyici semptom eşlik etmektedir. Servikal eklem pozisyon hissi zayıf olan bireyler baş ağrısı, boyun ağrısı ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede zorluk gibi durumlarla karşı karşıya kalabilirler. Üst servikal bölge mekanoreseptörlerinde kas iğciği alt servikal bölgeye nazaran daha zengindir. Bu nedenle üst servikal bölge problemlerinde denge, eklem pozisyon hissi ve görsel-vestibular iletişim daha fazla etkilenir(Hacıömeroğlu, 2020).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon alanında en sık kullanılan propriyosepsiyon ölçüm yöntemleri, eklem pozisyon hissidir. Bu testlerinin birçoğunda pozisyon, hareketin algılanma hızı ya da keskinliği test edilir. Günümüzde propriyosepsiyonun, dejeneratif eklem hastalıklarının ve kronik yaralanmaların etiyolojisinin anlaşılmasında ve yaralanmalardan korunmada, ağrıdan daha önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Değerlendirme Yöntemleri

Eklem pozisyon hissinin ölçmek için izokinetik sistemler ve üç boyutlu analiz sistemleri gibi teknolojik ve objektif ölçüm sağlayan sistemler geliştirilmiştir. Bunlara ek olarak klinik koşullarda ölçme ve değerlendirmede pratik yöntemlere duyulan ihtiyacı karşılamak adına lazer imleç yardımcı açılı tekrarlaması testi(LİYATT) vücutun çeşitli bölgelerinde tercih edilirken, servikal bölge için bunlar haricinde CROM cihazı ile de ölçümler yapılmaktadır. Lazer imleç yardımcı açılı tekrarlaması testi ve CROM cihazı hem akademik çalışmalarda hem de kliniklerde sık tercih edilen yöntemlerdir.

- **İzokinetik Sistemler:** Bu sistemler EPH ‘nin ölçümlerini objektif bir şekilde yapan cihazlardır. Bu cihazlar eklem hareket hızını sabit bir hızda tutarken eklemin farklı açılarda oluşturabildiği kuvveti ölçer. Eklem pozisyon hissi hatası, bireyin eklemine hareket ettirmeden önce ve hareketten sonra belirlediği açılar arasındaki fark olarak hesaplanır. İzokinetik sistemlerin avantajları; EPH’yi objektif ve hassas olarak ölçebilmesi, farklı hızlardaki kuvvet üretimini değerlendirebilmesi ve bireyin hem pasif hem aktif katılımıyla gerçekleştirilebilmesidir. Dezavantajları; cihazların pahalı ve karmaşık yapıda olması, kliniklerde uygulamada zorluklar çıkarması, pratik olmaması ve bireyin eklemine doğal olmayan bir paternde hareket ettirmesidir(Düzgün & ark., 2011).
- **Üç Boyutlu Analiz Sistemleri:** Bu sistemler EPH ölçümleri için kullanılan diğer cihaz grubudur. Eklem hareketini ve konumunu optik sensörler, elektromanyetik alıcılar aracılığıyla kaydederler. Eklemin ilk ve son pozisyonunun açıları arasındaki fark eklem pozisyon hissi hatası olarak kabul edilir. Üç boyutlu analiz sistemlerinin avantajları; EPH’ yi hassas ve objektif ölçmesi, eklem hareketini farklı açılarda ve yönlerde kaydedebilmesi ve bireyin aktif katılımı ile yapılabilir olmasıdır. Cihazların oldukça pahalı olması, klinisyenlere uygulamada pratiklik

sağlamaması, eklemın sensörler ve alıcılarla bağlanmasının gerekmesi dezavantajları arasındadır(Düzgün & ark., 2011).

- **Lazer İmleç Yardımlı Açı Tekrarlama Testi (LİYATT):** Bu test kliniklerde en sık tercih edilen testtir. Testte, eklem hareketi gerçekleştirilmeden önceki başlangıç pozisyonunun, hareketin sonunda tekrar edilmesi istenir. Lazer imleç eklemın üzerine hareket etmeyecek şekilde yerleştirilir ve sabitlenmiş panoda belirlenmiş noktayı işaret edecek şekilde ayarlanır. Bireyden belirlenen eklem hareketini gerçekleştirmesi ve hareketin sonunda eklemi yeniden ilk konumuna getirmesi istenir. Lazer ışığının ilk nokta ile son nokta arasındaki açısal fark eklem pozisyon hissi hatası olarak adlandırılır ve not edilir. Bu testin avantajları; klinikte kolay uygulanabilmesi, ucuz olması, basit araç gereçler ile uygulanabilir olması ve bireyin aktif katılımı ile yapıyor olmasıdır. Dezavantajları ise; testin güvenilirliğinin henüz yeterince kanıtlanamamış olması, sonuçların bireyin motivasyonuna ve odaklanmasına bağlı olması ve sadece tek bir eklem açısının değerlendirilebilir olmasıdır (Düzgün & ark., 2011).
- **CROM Cihazı:** Servikal eklem hareket açıklığı ölçüm cihazı (CROM), servikal omurganın sagital koronal ve horizontal düzlemlerde eklem hareket açıklığını ve eklem pozisyon hissini ölçmek amaçlı kullanılmaktadır. 3 gonyometreden oluşmuş başa takılan bir aparatdır. Pahalı olmaması ve klinikte pratik kullanım sağlaması açısından ve ölçüm hatalarını azaltması gibi özellikleri sebebiyle sık tercih edilen diğer bir ölçüm yöntemidir.

LİYATT ve CROM birbirine üstünlüğünü belirlemek adına yapılan literatür çalışmalarında sağlıklı bireylerde eş zamanlı olarak hem LİYATT hem de CROM cihazı ile ölçüm yapılmış ancak net sonuçlara ulaşamamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Sürelî Yayınlar

Collins D.F., Refshausge R.M., Todd G. & Gandevia S.C. (2005). Cutaneous receptors contribute to kinesthesia at the index finger, elbow and knee. *J Neuropsychol.* 94. pp.1699-1706.

Duray, M., Şimşek, Ş., Altuğ, F., & Cavlak, U. (2018). Effect of proprioceptive training on balance in patients with chronic neck pain. *Ağrı-Turkish Society of Algology*, 30(3), pp.130-137.

Düzgün İ., Şimşek İ.E., Yakut Y., Baltacı G. & Uygur F.(2011). Sağlıklı bireylerde açı tekrarlama testi ile omuz pozisyon hissinin değerlendirilmesi: bir pilot çalışma. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 22(3), s.240-244.

Kaminski, T. W., Buckley, B. D., Powers, M. E., Hubbard, T. J., Ortiz, C., & Mattacola, C. (2003). Effect of strength and proprioception training on eversion to inversion strength ratios in subjects with unilateral functional ankle instability. *British Journal of Sports Medicine*, 37(5), pp.410–415.

Kethüdaoğlu, M.O. & Demirdel, E. (2022). Sağlıklı Bireylerde Torakolumbal Fasya Gevşetme Tekniklerinin Eklem Hareket Açıklığı, Eklem Pozisyon Hissi ve Enduransa Etkilerinin İncelenmesi: Pilot Çalışma. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*. 9(1). pp.48-58.

Revel, M., Deshayes, A. & Minguet, M., (1991). Cervicocephalic kinesthesia sensibility in patients with cervical pain. *Arch Physical Med Rehab.* 72 (2), pp.88-91.

Thunberg, J., Hellström, F., Sjölander, P., Bergenheim, M., Wenngren, B. I., & Johansson, H. (2001). Influences on the fusimotor-muscle spindle system from chemosensitive nerve endings in cervical facet joints in the cat: possible implications for whiplash induced disorders. *Pain*, 91(1-2), pp.15-22.

Treleaven, J. (2008). Sensorimotor disturbances in neck disorders affecting postural stability, head and eye movement control. *Manual Therapy*, 13(1), pp.2-11.

Verhagen, E., Van der Beek, A., Twisk, J., Bouter, L., Bahr, R., & van Mechelen, W. (2004). The effect of a proprioceptive balance board training program for the prevention of ankle sprains: a prospective controlled trial. *The American Journal Of Sports Medicine*, 32(6), pp.1385–1393.

Kitaplar

Haldemann S., (2005). Principles and practice of chiropractic. Third edition. ABD: McGraw-Hill.

İnal H.S., (2017). Spor ve Egzersizde Vücut Biyomekaniği. Ankara: Hipokrat Kitabevi.

Kaya, D.,(2016). Proprioepsiyon. A.A. Karaduman & Ö.T. Yılmaz (Eds.), *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Cilt 1* (s.313-323). Ankara: Hipokrat Kitabevi.

Johansson, H. (2000). Peripheral Afferents of the Knee: Their Effects on Central Mechanisms Regulating Muscle Stiffness, Joint Stability, and Proprioception and Coordination. In S. M. Lephart, & F. H. Fu (Eds.), *Proprioception and neuromuscular control in joint stability* (s. 5-22). USA: Human Kinetics.

Schafer, R. C. (1983). Clinical biomechanics: Musculoskeletal actions and reactions. Baltimore, MD: Williams and Wilkins Publishers. Retrieved March 30, 2012.

Öktem, Ö. (2013). Duyu ve Hareket Sistemi. Davranışsal Nörofizyolojiye Giriş içinde (1.baskı s. 38-41). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Todd, T.A. (2011). Proprioception. In: J.S. Kreutzer, J. Deluca, & B. Caplan, (Eds.). Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York: Springer.

Diğer Kaynaklar

Çetinkaya, B., (2019). Servikal Spinal Manipülasyonun Eklem Hareket Açıklığı ve Eklem Pozisyon Hissi Üzerine Ani Etkisinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Bahçeşehir Üniversitesi, SBE.

Gerçek, H., (2021). Kronik Boyun Ağrılı Bireylerde Enstrüman Yardımlı Yumuşak Doku Mobilizasyon Yönteminin Ağrı ve Eklem Pozisyon Hissi Üzerine Akut Etkisi. Yüksek Lisans Tezi Ankara: Başkent Üniversitesi, SBE.

Hacıömeroğlu, Ç., (2020). Kronik Boyun Ağrısı Olan Olgularda Eklem Pozisyon Hissinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Medipol Üniversitesi, SBE.

Kaynak, H. (2018). Yeni Bir Ölçüm Yöntemi: Sporda Direnç Altında Aktif Eklem Pozisyon Duyusu Ölçümü. Doktora Tezi. Manisa: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, SBE.

Kethüdaoğlu, M.O. (2021). Kronik Boyun Ağrısında Eklem Pozisyon Hissinin Ağrı, Eklem Hareket Açıklığı, Kas Kuvveti, Hareket Korkusu, Fonksiyonellik ve Yaşam Kalitesi Parametreleri ile İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, SBE.

Physiopedia(2022).Proprioception. (10/06/2023 tarihinde <http://index.php?title=Proprioception&oldid=323406> adresinden ulaşılmıştır).

Tavsiye ediyorum (03/2014). Proprioepsiyon. (10/06/2023 tarihinde https://www.tavsiyeediyorum.com/makale_12345.htm adresinden ulaşılmıştır).

Ameliyat Sonrası Disfajinin Hasta Yaşamına Etkileri ve Hemşirelik Yönetimi

Sultan ÖZKAN¹
Ezgi ARSLAN²

GİRİŞ

Yutma insan vücudunda en sık yapılan aktivitelerden biridir: insan günde 580 ila 2000 kez yutar (Ekberg, 2012). Bununla birlikte, yutma yalnızca yeterli beslenme ve hidrasyonu sağlamak için hayati bir birincil işlev olmakla kalmaz, aynı zamanda yaşam kalitesine ve sosyal bütünleşmeye kesin olarak katkıda bulunur (Ekberg, 2012).

İnsanın hayatta kalabilmesi için kalori ve suya ihtiyacı olup beslenmesi şarttır. Maslow, insanın temel ihtiyaçlarından biri olarak ‘beslenmeyi’ tanımlamıştır (Maslow, 1943). Sağlıklı bir beslenmenin gerçekleştirilebilmesi için ‘yutma yeteneğinin’ sağlam olması ve kişinin kendi kendini besleyebilmesi gerekmektedir.

1.Yutmanın Fizyolojisi

Yutma, hem istemli hem de istemsiz fazları beraberinde içeren sensorimotor bir olaydır. Bu olay, belli zaman sırası içerisinde dudaklardan başlayarak ağız kısmında yer alan dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak ve boyun bölgesinde yer alan farinks, larinks, özofagus ve solunum kaslarının aktivasyonunu içerir. Bu yapıların yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) yer alan kraniyal sinirler de yutma olayında sıralı olarak çalışırlar. Kompleks bir olay olması ve birçok yapının yutma olayında görev alması nedeniyle yutma bozukluklukları serebral korteksten kraniyal sinirlere ve ağız-boyun alanında yer alan yapılarda bir hastalık nedeniyle ortaya çıkabilir (Ertekin ve ark, 2002).

Yutma olayı üç fazdan oluşur: Oral dönem, orofarengeal dönem ve özofageal dönem (Şekil 1). Yutmanın ilk fazı olan “oral dönem” istemli bir eylemdir. Bilinçli olma durumumuza bağlı olduğundan açlık, motivasyon, tat ile olan ilişkiler ve sosyal çevre gibi durumlardan etkilenir. Çiğneme işlevini de içine alan bu fazda; dilin çiğnenmiş ve hazır lokmayı uç kısımdan ortaya toparlayıp ağız boşluğunun arkasına göndermesi, dil ve dil tabanının yukarı yükselerek lokmanın dil ve sert damak arasına sıkışması ve gıda materyalinin farinkse ilerlemesi aşamasını içerir. Bu aşamalarda Suprahyoid-Submental Kaslar, Orbikülaris Oris ve Buccinator Kasları, çene kapatıcı kaslar ile V ve VII. Kraniyal Sinirler görev alır. Yutmanın orofarengeal fazında ise ağız boşluğu ve farenks görev almaktadır. Hem ağız boşluğu hem de farenks beslenme, çiğneme, yutma, fonasyon ve solunum işlevlerinde birlikte görev almaktadır. Bu fazda oral dönem istemli iken farengeal dönemin ise bir tür refleks veya sıralı otomatik kas yanıtı olarak görülmektedir. Bu noktada farengeal boşluğa lokmanın düşmesi ile yutma refleksi tetiklenir ve tetiklenmeden sonra tüm olaylar istemsiz olarak gerçekleşir, beyin sapının kontrolü altında oluşur. Bu süreçte herşeyden önce yutarken hava yolu korunur, bunun için ve farengeal istmusun kapanması, larenksin kapanıp yukarı çekilmesi gerekir. Yumuşak damağın geri

¹ Doç. Dr. Sultan ÖZKAN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

² Arş. Gör. Ezgi ARSLAN, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

hareketi nazofarenksi kapatır. Larenksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır. Bunun için submental/ suprahoid kasların kontraksiyonu ve larenksin yukarı çekilmesi söz konusudur. Dilin bir pompa gibi lokmayı farinks ve özefagusa itmesi ikinci önemli yaşamsal işlevdir. Bunun hemen arkasından farinks arkadan saran faringiyal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farinkste bulunan materyali süpürür, temizler ve özefagusa iter. Üst özefagiya sfinkter farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Üst özefagiya sfinkter fibroelastik yapıya ilaveten çizgili kastan oluşmuş olan bir yapıdır. Sfinkter kasına da "krikofaringiyal kas (CP)" adı verilir. Yutmalar dışında bu kas tonik olarak kasılıdır ve EMG olarak aktiftir. Yutma sırasında bu sfinkterin suprahoid kasların larinks yukarı çekmesi ile birlikte gevşediği ve elektromiyografi (EMG) aktivitesinin kesildiği görülür. Bu sırada sfinkter fizik olarak açılmıştır ve sonra bir "rebound" aktivite artışı ile sfinkter tekrar kapanır. Özefagiya dönem temel olarak otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve tamamen istem dışıdır, yutmanın en yavaş kısmını oluşturur (Ertekin ve ark, 2002).

2.Disfaji

Disfaji terimi, kötü ve düzensiz anlamına gelen Yunanca dis ve yemek anlamına gelen fag kökünden türemiştir. Hastanın şikayet edebileceği, yemek yemeyi ve yutmayı zorlaştıran herhangi bir hissi de tanımlar. Disfaji farklı ilerleme derecelerine sahip birçok farklı etiyojiye sahip bir semptomdur (Smithard, 2016).

Larenks, farenks ve özofagusu etkileyen hastalıkların semptomları sıklıkla yutmanın fonksiyonunda bozulma ile ortaya çıkar. Hipofarenkste solunum yolu ve sindirim yolunun geçişi, yutma ve solunum için kritik bir bölgedir: Yutma sırasında hava yolunun korunması sağlanamazsa aspirasyon meydana gelir. Ayrıca farinks sadece üst sindirim sisteminin bir parçası değil, aynı zamanda ses yolunun bir parçasıdır ve bu nedenle rezonansı ve artikülasyonu etkiler. Disfaji, yetersiz beslenmeye ve aspirasyon durumunda aspirasyon pnömonisi gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden pulmoner komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca disfajik hastaların yaşam kalitesi de bozulmaktadır (Ekberg ve ark. 2002). Bu nedenle disfajik hastanın yönetimi büyük klinik öneme sahip ve bilimsel ilgi odağı haline geldi. Disfaji ve diğer yutma şikayetleri kapsamlı bir teşhis prosedürünü gerektirir. Yalnızca altta yatan nedenin ve bireysel yutma patofizyolojisinin bilinmesi hastanın uygun tedavisini sağlar.

2.1.Disfaji Terminolojisi

Patofizyolojik yönleri ele almak için disfaji bir sendrom olarak kabul edilmelidir. Disfajiye bağlı olarak ortaya çıkan en önemli semptom tükürük, besin veya mide salgısının vokal kordlar seviyesinin altından hava yoluna girmesi olarak tanımlanan aspirasyondur. Disfajinin diğer bileşenleri salya akması, sızıntı, nazal penetrasyon, laringeal penetrasyon, retansiyon veya faringeal yetersizliktir. Yutma patofizyolojisi, yutmanın evreleri ile ilişkili olarak analiz edilir. Salya akması, ağızdan dökülme şikayetlerini, yani dudak kapanması tamamlanmadığında önden ağızdan yiyecek, sıvı veya tükürüğün düşmesi şikayetlerini tanımlar. Sızıntı, yutma refleksi tetiklenmeden önce dil kökü üzerindeki bolusun farinkse erken kaybı olarak tanımlanır. Sonuç olarak, aspirasyon riski oluşur. Yutma refleksinin gecikmeli tetiklenmesi nörolojik hastalıklarda (örn. inme) veya yutak yutması için tetik noktalarının kapsamlı cerrahi rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkar. Tükürük veya gıdanın tutulması (havuzlanması) ağız boşluğunda, valleküllerde veya hipofarenkste lokalize olabilir. Bu durumun temel nedenleri; kaslardaki azalmış kas tonusu, bozulmuş dil işlevi, faringeal kasların zayıflığıdır. Nazal penetrasyon (yetersizlik), burun içine gıda girişini tanımlar ve velofaringeal

kapanmanın tam olmamasından veya bolus geçişinin faringeal/özofageal durmasından ve ardından burun boşluğuna taşmasından kaynaklanabilir. Laringeal penetrasyon durumunda, yiyecek veya tükürük gırtlığa vokal kordlar seviyesine kadar ulaşır (Ekberg, 2012).

2.1.1.Globus Hissi ve Odinofaji

Disfaji, globus hissi veya odinofaji gibi diğer yutma şikayetlerinden ayırt edilmelidir. Odinofaji, üst solunum-sindirim sisteminin enflamatuvar veya tümörlü hastalıklarında (örneğin akut tonsillit, peritonsiller apse, epiglotit, hipofaringeal karsinom) meydana geldiği gibi ağrılı yutkunmayı tanımlar. Globus hissi (globus pharyngis), boğazda bir yumru veya dolgunluk hissi ve tükürük yutulduğunda rahatsızlıktır. Disfajinin aksine, gıdaların yutulması rahatsız edilmez. Semptom esas olarak tükürüğün yutulması sırasında ortaya çıkar ve yiyecekleri yutarken azalır veya kaybolur. Birçok hastada altta yatan bir neden bulunabilir, örn. gastroözofageal reflü hastalığı, özofagus motilite bozuklukları, hipertansif üst özofagus sfinkteri (krikofaringeal akalazya), tiroid bezi hastalığı, servikal omurga sendromu veya hiperfonksiyonel ses bozukluğu gibi. Globus hissi ve disfaji birlikte ortaya çıkabilir (Ekberg, 2012).

2.1.2.Aspirasyon

Tükürük, gıda veya gastrik sekresyonun vokal kordlar seviyesinin altından hava yoluna antero- veya retrograd girişi aspirasyon olarak tanımlanır. Disfajik hastalarda aspirasyonu ortaya çıkarmak veya dışlamak tanı prosedürünün ana amacıdır. Aspirasyonun varlığı/yokluğu ileri hasta yönetimini belirler. Öksürük refleksinin olmaması veya azalması durumunda, aspirasyon öksürüğe neden olmaz, ancak “sessiz” kalır (sessiz aspirasyon) ve hemen fark edilmez. Aspire eden hastaların yaklaşık %40'ı sözde sessiz aspiratörlerdir (Ekberg, 2012).

Yutma refleksinin tetiklenmesi olmadığında veya bozulduğunda, aspirasyon mevcut olabilir. Eksik laringeal kapanma ve/veya azalmış laringeal yükselme, örneğin vokal kord paralizinde veya parsiyel larenjektomi sonrası laringeal defektlerde olduğu gibi yutma sırasında aspirasyona neden olabilir. Azalmış faringeal peristaltizm, azalmış laringeal yükselme ve faringo-özofageal sfinkterin bozulmuş açılması muhtemelen yutkunmadan sonra aspirasyona neden olur. Aspirasyonun şiddeti sadece aspire edilen materyalin miktarı ve tipinden değil, aynı zamanda öksürük refleksinin varlığından ve istemli öksürme ve boğaz temizleme olasılığından da etkilenir (Ekberg, 2012).

Aspirasyonun derecelendirilmesi için çeşitli şiddet ölçekleri kullanılmaktadır. Rosenbek ve arkadaşlarının Penetrasyon-Aspirasyon Ölçeği (1996), 8 puanlık bir ölçeği tanımlamaktadır (Şekil 2). Aspirasyonun şiddeti, hava yoluna giren materyalin düzeyine ve bu materyalin dışarı atılıp atılamayacağına göre belirlenir. Bireysel aspirasyon toleransı büyük ölçüde değişir. Bazı hastalar bolusun %10'undan fazla aspirasyonu tolere ederken, diğer hastalarda tükürüklerinin aspirasyonundan sonra bile aspirasyon pnömonisi gelişir. Bu nedenle sadece aspirasyon değil, diğer ek risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri; beslenmeye bağımlı, ağız bakımına bağımlı, çürük diş sayısı, tüple beslenme, birden fazla tıbbi tanı, ilaç sayısı ve sigara gibi durumlar olabilmektedir (Ekberg, 2012).

Dünyada ve ülkemizde disfaji değerlendirmesinde en sık kullanılan Eating Assessment Tool (EAT-10), Türkçe geçerlilik güvenilirliği olan 10 sorudan oluşan ve hastaların kolaylıkla doldurabildiği kullanışlı bir ankettir. EAT-10 multidisipliner bir ekip tarafından geliştirilmiş ve oldukça yüksek iç tutarlılığa ve test-re test güvenilirliğine sahiptir (Ünlü ve Öçal, 2020).

SOYADI	ADI	CİNSİYET	YAŞ	TARİH										
AMAÇ: EAT-10 yutma problemlerini ölçmeye yardımcı olur. Tedavi seçenekleri için doktorunuzla konuşmanız sizin için önemli olabilir.														
A. TALİMATLAR: Puanları kutulara yazarak her bir soruyu cevaplayınız. Aşağıdaki problemleri hangi düzeyde yaşıyorsunuz?														
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 1 Yutma problemim nedeniyle kilo kaybettim. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> <td style="vertical-align: top;"> 6 Yutarken ağrı hissediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 2 Yutma problemim nedeniyle dışarıda yemeğe gidemiyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> <td style="vertical-align: top;"> 7 Yutma durumum yemek yemekten aldığım zevki etkiliyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 3 Sıvı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> <td style="vertical-align: top;"> 8 Yutarken yemekler boğazıma yapışıyor/takılıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 4 Katı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> <td style="vertical-align: top;"> 9 Yemek yerken öksürüyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 5 Hapları yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> <td style="vertical-align: top;"> 10 Yutmak bende gerginlik/stres yaratıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem </td> </tr> </table>					1 Yutma problemim nedeniyle kilo kaybettim. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	6 Yutarken ağrı hissediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	2 Yutma problemim nedeniyle dışarıda yemeğe gidemiyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	7 Yutma durumum yemek yemekten aldığım zevki etkiliyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	3 Sıvı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	8 Yutarken yemekler boğazıma yapışıyor/takılıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	4 Katı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	9 Yemek yerken öksürüyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	5 Hapları yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	10 Yutmak bende gerginlik/stres yaratıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem
1 Yutma problemim nedeniyle kilo kaybettim. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	6 Yutarken ağrı hissediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem													
2 Yutma problemim nedeniyle dışarıda yemeğe gidemiyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	7 Yutma durumum yemek yemekten aldığım zevki etkiliyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem													
3 Sıvı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	8 Yutarken yemekler boğazıma yapışıyor/takılıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem													
4 Katı besinleri yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	9 Yemek yerken öksürüyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem													
5 Hapları yutarken aşırı çaba sarfediyorum. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem	10 Yutmak bende gerginlik/stres yaratıyor. 0 = Problem yok 1 2 3 4 = Şiddetli problem													

Şekil 1. EAT-10 Ölçeği. Kaynak: Ünlü ECE, Öçal FCA. (2020). Disfajili Hastalarda Eating Assessment Tool (EAT-10) ile Objektif Bulgular Öngörülebilir mi? Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. DOI: 10.24179/kbbbbc.2020-75224. Erişim tarihi: 24.6.2021.

2.2.Disfajili Hastanın Klinik Belirtileri

Aspirasyon, disfajinin en tehdit edici semptomu olarak bilinir. Bozulmuş laringeal duyarlılık ve öksürük refleksinin olmaması nedeniyle, aspirasyon genellikle sessizce gerçekleşir. Bu nedenle hastanın yemek yerken öksürmemesi, aspirasyonu dışlamak için güvenilir bir “ipucu” semptom olarak kabul edilemez. Disfaji/aspirasyonun dolaylı ve doğrudan semptomları, disfaji ve aspirasyondan şüphelenmek için olası ipuçlarıdır. Doğrudan semptomlar, gıda ve sıvıların yutulması sırasında ortaya çıkarken, dolaylı semptomlar yutma ile doğrudan ilişkili değildir, ancak disfajiye bağlıdır. Dolaylı semptomlar arasında kilo kaybı, yutma bozukluğunun etkilerini yargılamak için güvenilir bir ipucu olarak kabul edilir, çünkü kilo genellikle beslenme durumu ile doğrudan ilişkilidir. Ateş, öksürük, bronşit veya pnömoninin sık görülmesi aspirasyonun klinik sonuçları olabilir. Ses (disfoni), konuşma (dizartri) ve dil (afazi) değişiklikleri nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğinden ihmal edilmemelidir. Ayrıca, üst solunum-sindirim sistemindeki anatomik ve fonksiyonel eksiklikler muhtemelen aynı zamanda disfoniye, rezonansın değişmesine (örn. Globus hissi, mide ekşimesi ve/veya kalp dışı göğüs ağrısı gastroözofageal reflü hastalığında veya özofagus motilite bozukluklarında sıklıkla bulunur. Tat değişiklikleri veya mukozal kuruluk, yutma işlevini ve oral alımdan alınan zevki bozar (Ekberg, 2012).

Aspirasyon nedeniyle yutma sırasında veya hemen sonrasında boğulma veya öksürme, uzun süreli yutma süresi, ağrı (odinofaji) veya yutma korkusu, disfaji ve aspirasyonun doğrudan semptomlarına aittir. Ayrıca, ağızdan gıda alımı sırasında duruştaki değişiklikler ve yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler (örneğin, bazı gıda tutarlılığından kaçınma) klinik farkındalığı

hak eder. Hastanın bildirebileceği diğer doğrudan semptomlar, salya akması, burun yetersizliği, yemek tükürme veya yetersizliktir. Tıkanma hissi sadece tümör, striktür, Zenker divertikülü, ağ veya servikal osteofit hastalarında değil, faringeal kas zayıflığı, yutma koordinasyon eksikliği veya özofagus motilite bozukluğu nedeniyle nörolojik hastalıklarda da ortaya çıkabilir (Ekberg, 2012).

2.2.1.Tarama, Tanılama, İleri Prosedürler ve Hasta Öyküsü

- *Tarama prosedürleri:* Çeşitli tarama protokolleri, kapsamlı bir yutma teşhis çalışmasına ihtiyaç duyan hastaları belirlemek üzere kullanılır. Tanılama prosedürlerinde altın standart mevcut değildir. Taramayı kimin yapacağına ve nasıl yapılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Gugging Swallowing Ekranı (Trapl ve diğerleri 2007), yarı katı, sıvı ve katı dokuları doğrudan yutma testinde kullanır. Bu testte ilk adım; tükürük yutma, uyanıklık, gönüllü öksürük ve boğaz temizlemeyi gözlemlemeyi içerir. Ayrıca Toronto Başucu Yutma Tarama Testi (TOR-BSST, Martino ve ark. 2009), su yutmadan önce ve sonra dilin hareketliliği ve ses kalitesi gibi dolaylı yönleri dikkate alır. Duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için iki testin kombinasyonu önerilmektedir. Lim ve ark. (2001) nabız oksimetresi ile birlikte bir su testinin aspirasyonu saptamak için uygun bir araç olduğuna inanırken, Leder (2000) SpO₂, kalp hızı veya kan basıncı değerlerindeki değişikliklerin aspirasyonun dolaylı objektif belirteçleri olarak kullanılmasının uygun olmadığı bildirilmektedir (Ekberg, 2012). Bunlara ek olarak Curtis ve Troche (2020) çalışmasında “Handheld Cough Testing” aracının disfajiye yüksek hassasiyetle tarayabildiği bildirilmektedir. Çalışmalarında Parkinson hastalığı olan hastalarda yutma fonksiyonlarını taramışlar ve bu aracın %90,9 duyarlılık ve %80 özgüllük durumuyla disfaji taramasında geçerli bir araç olduğu bildirilmiştir.
- *Tanılama prosedürleri:* Disfajili hastanın yönetimi için, ağız boşluğundan mideye yutmayı değerlendirmek için kapsamlı bir morfolojik ve fonksiyonel tanı prosedürü gereklidir. Disfajinin karmaşıklığını ele almak için disiplinler arası bir yaklaşım gereklidir. Çok sık olarak, disfajik hasta ilk önce kulak burun boğaz uzmanına başvurur, o da kapsamlı bir öykü aldıktan sonra üst solunum-sindirim sisteminin videoendoskopisini ve videoendoskopik yutma çalışmasını (yutmanın fiber optik endoskopik değerlendirmesi (FEES) (Langmore ve ark. 1988; Bastian) yapılmaktadır. Hastanın ihtiyaç ve bulgularına bağlı olarak, daha ileri tetkikler yapılmalı ve daha ileri tıbbi disiplinler (gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, nöroloji, cerrahi ve maksillofasiyal cerrahi gibi ilgili bilim dalları gibi) alınmalıdır.
- *Hasta Hikayesi:* Hasta geçmişi, teşhis çalışmasını optimize etmeye yardımcı olan değerli bilgiler sağlar. Hastadan şikayetlerini karakterize etmesi ve bunların başlangıç, zaman özelliklerini (aralıklı veya sürekli oluş) ve etkileyen faktörleri tanımlaması istenir. Ancak bolus kıvamının yutma üzerindeki etkisini bilmek önemlidir. Bozulmuş yutma refleksi ve koordinasyonsuz yutkunma olan nörolojik hastalarda sıvıların yutulması, iyi kontrol edilemedikleri için yarı katı veya katılara göre daha zordur. Obstrüktif hastalıkları (tümörler, darlıklar, ağ) olan hastalar genellikle katı gıdaların yapışmasını bildirirken, özofagus motilite bozukluklarından muzdarip hastalar hem sıvı hem de katı gıda ile yutma problemlerinden şikayet ederler. Hastanın oral alımını tahmin etmek için, son haftalardaki öğünlerinin ve kilosunun bir açıklaması değerli olabilir. Ayrıca, önceki hastalıklar ve tedaviler (ameliyat, radyasyon - genellikle yıllar önce) ve

ayrıca ilaçlarla ilgili bilgilerin elde edilmesi gerekir. Birçok ilacın (antipsikotikler, psikofamasötikler vb.) yan etkileri yutmayı bozabilir. Ses, konuşma ve dil değişikliklerinin dikkatle not edilmesi gerekir. Her şeyden önce, muayeneyi yapan kişi hastanın genel durumunu, beslenme durumunu (vücut ağırlığı), duruşunu, bilişsel ve duygusal durumunu da dikkate almalıdır.

- *İleri prosedürler:* Gerekirse daha ileri tanı yöntemleri kullanılır. Videoendoskopik ve videofloroskopik yutma çalışmalarının sonuçlarına bağlı olarak, özofago-gastroskopi, sonunda tümörlü lezyonları dışlamak veya özofagus fazındaki bozuklukları ortaya çıkarmak için birinci basamak bir tanı yöntemi olarak gerçekleştirilebilir. Sintigrafi, bolus geçişi ve aspirasyonun nicelleştirilmesini sağlar. Nörojenik disfajinin değerlendirilmesi için, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI), disfajiden sorumlu intrakraniyal lezyonları saptayabilir. (Empedans) pH ölçümü, şüpheli gastroözofageal (faringeal) reflü hastalığının teşhisi için altın standardı temsil eder. Farinksteki basıncı ölçmek için - özellikle faringo-özofageal segment cerrahisinden önce - (empedans) manometri önerilir, bu da intrabolus basınçlarının ve faringeal kontraksiyonun ölçülmesini sağlar.

3. Ameliyat Sonrası Disfaji

3.1. Oral ve Farengeal Tümör Cerrahisi Sonrası Yutma Fonksiyonu

- *Parsiyel dil rezeksiyonunun yutma üzerine etkisi;* yutma çıkarılan bölgenin büyüklüğüne bağlı etkilenir. Yutma üzerindeki etkiler genelde oral faz ile ilgilidir. Oral hazırlık süresinde ve oral geçiş süresinde uzama, besini lokma haline getirememeye, yutma sonrası ağız içi kalıntıyı temizlemede güçlük en önemli belirtileridir. Total glosektomili hastalarda ağız içinde artan kalıntı miktarı, yutma sonrası aspirasyon riskini daha da artırmaktadır (Furia ve ark, 2000).
- *Dil kökü rezeksiyonunun yutma üzerine etkisi;* dil kökü rezeksiyonları diğer oral rezeksiyonlara göre yutma fonksiyonunu daha fazla etkilemektedir. Dil kökü-yutak duvar teması yutma mekanizmasındaki en önemli hareketlerden biridir. Bozulduğunda besin üzerine aşağı yönlü uygulanacak basınç azalacağından etkili yutmanın gerçekleşmesi zorlaşacaktır. Dil kökü %25'ten daha fazla çıkarıldığında yutma refleksinin tetiklenmesi de bozulmaktadır. Dil kökü rezeksiyonlarında, vallecule ve yutak duvarı üzerinde oluşacak besin kalıntılarını temizlemek güçleşecektir. Bu durum şiddetli aspirasyona neden olabilir (Furia ve ark, 2000).
- *Ağız tabanı rezeksiyonlarının yutma üzerine etkisi;* rezeksiyon genioid ve miylohiyoid kaslarına uzanmadıkça yutma fonksiyonunu fazla etkilemez. Rezeksiyon ağız tabanı kaslarına ulaştığında hiyoid ve larinksin süspansiyonu, epiglottisin aşağı yönlü hareketi, hava yolu kapanışı bozulur. Priform sinüsler üzerinde kalıntı oluşur. Bu da yutma esnasında ya da sonrasında aspirasyonu tetikleyebilir. Mandibüla ve alveoler çizgideki bazı tümörler marjinal rezeksiyonlara neden olabilir. Segmental mandibüler rezeksiyonlar yutma etkinliğini, oral kalıntı miktarını ve çiğnemeyi etkilemektedir (Zuydam ve ark, 2000; Demir, 2010).

3.2. Larengeal Tümör Cerrahisi Sonrası Yutma Fonksiyonu

Larinks tümörlerinin cerrahi çıkarılması, yutma fonksiyonu üzerinde kalıcı olumsuz etkiler bırakmaktadır. Larinks cerrahileri; larinksin tamamının çıkarıldığı total larenjektomiler ve bir kısmının çıkarıldığı parsiyel larenjektomilerdir. Cerrahi şekillerinin yutma üzerindeki etkileri farklıdır. Cerrahi sonrası rekonstrüksiyon şekli de yutma performansını etkilemektedir (Demir, 2010).

Total larenjektomi sonrası yutma fonksiyonu; total larenjektomi genelde larinksin ilerlemiş tümöral durumlarında kullanılmaktadır. Cerrahi sonrası trakeözofageal fistül oluşmadığı sürece aspirasyon riski yoktur. Hastalardaki en önemli problem ses çıkarma ile ilgilidir. Bazı hastalarda total larenjektomi sonrası faringoözofageal segmentteki basınç azalması nedeni ile yutma bozukluğu şikâyetleri oluşabilmektedir. Bu hastalar yutma koordinasyonunu sağlamak için yutma frekansını artırma ihtiyacı duyarlar. İlave olarak dil kökü rezeksiyonu yapılan hastalarda oral kavite ve faringoözofageal bölgede lokmayı temizlemede güçlük ve takılma hissi ile karşılaşılabilir. Cerrahi sonrası yalancı epiglottis gelişimi, skarlı dokularda besin birikimi olabilir. Radyoterapi ve kemoterapi gibi ek uygulamalar hastaların var olan şikâyetlerinin artmasına neden olabilir (Demir, 2010).

Parsiyel larenjektomi sonrası yutma fonksiyonu; supraglottik larenjektomide standart supraglottik larenjektomi yöntemi ile epiglottis, ariepiglottik foldlar, yalancı vokal kordlar, tiroid kartilajın üst yüzeyi, gerçek vokal kordlar ile aritenoidler arasındaki boşluk çıkartılır. Hiyoid kemiğin korunması cerrahi sonrası yutma fonksiyonuna yardım eder. Supraglottik larenjektomi sonrası iki önemli hava yolu koruma mekanizması ortadan kaybolduğu için aspirasyon riski oldukça yüksektir. Hastaların %74'ünde aspirasyon görüldüğü rapor edilmiştir. Suprakrikoid larenjektomide ise genelde tümörlü dokunun supraglottik, glottik tutulum ile minimum infraglottik tutulumu olduğunda tercih edilen rezeksiyon şeklidir. Hiyoid kemik, krikoid kırık ve en az bir aritenoid korunduğundan cerrahi sonrası rekonstrüksiyonu sağlamak mümkündür. Bu hastalarda yutma güçlüğü dışında en sık karşılaşılan problem disfonidir (Lewin ve ark, 2008).

Hemilarenjektomi sonrası yutma fonksiyonu; Bir yalancı vokal kord, bir ventrikül, bir gerçek vokal kord çıkartılır. Genelde aritenoidler rezeksiyon dışı bırakılır. Hiyoid kemik, epiglottis ve aritenoidler korunduğundan operasyon yönüne yerleştirilen koruyucu doku ile hava yolunu kapatmak mümkündür. Çeşitli tekniklerle yalancı bir kord oluşturulabilir. Hemilarenjektomili hastalarda, supraglottik larenjektomiye oranla oral alıma geçiş daha kolaydır. Rezeksiyon aritenoid kırıkda kadar uzanırsa aspirasyon riski artar. Bu olgularda aspirasyon riski yaklaşık %91'dir (Demir, 2010).

3.3. Rekonstrüksiyon Şekli

Cerrahi rekonstrüksiyon tekniği yutma performansını etkilemektedir. Primer kapatma (rezeksiyon bölgesinden cerrahi kapatma ve aproksimasyon), deri grefti, pediküllü flepler, mikrovasküler serbest flepler en sık kapatma yöntemleridir. Rezeke edilen bölge ve rezeksiyon miktarı flep seçimini etkilemektedir. Araştırmalar, primer kapatma ve deri greftlerinin serbest flepler ve pediküllü fleplere oranla yutma fonksiyonu üzerinde daha pozitif etki yarattığını göstermektedir (Demir, 2010).

3.4. Trakea Cerrahisi Sonrası Disfaji

Konjenital veya kazanılmış hava yolu darlığı olarak bilinen laringotrakeal stenoz (LTS) cerrahisi sonrası yutma fonksiyonlarını negatif etkileyebilmektedir. LTS varlığında hastanın hızlı değerlendirmesi yapılmalı ve yapay bir havayolu sağlanmalıdır. Havayolu cerrahisinde amaç, uygun ventilasyonu sağlamaktır. Bu amaçla yapılan cerrahi müdahalelerde yutma

sırasında gerçekleşen bir takım fizyolojik süreçler etkilendiğinden yutma sırasında havayolunun kapatılmasında güçlükler ortaya çıkacaktır. Bu tip cerrahi geçirecek hastalarda ameliyat öncesi dönemde yutma fonksiyonlarının iyi değerlendirilmesi gerekir (Koçdor ve Koçak, 2018). Smith ve ark (1991) havayolu rekonstrüksiyonu sonrası stent konan çocuklarda postoperatif dönemde disfaji bildirmişlerdir. Disfajının sıklıkla operasyon sonrası stent yerinde olduğu müddetçe, kısa bir süre var olduğunu ortaya koymuşlardır. Stent çıkarıldıktan sonra yutma problemleri hızlıca düzelmektedir.

3.5. Tiroid Cerrahisi Sonrası Disfaji

Tiroidektomi sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan biri de yutma güçlüğüdür. Ameliyat sonrası 2 haftalık dönemde kendiliğinden iyileşmesi beklenir. Etiyolojisi belli olmamakla birlikte postoperatif lezyonlar, krikotroid kas travması veya enflamasyonu veya peritiroidal sinir hasarı ile ilişkilendirilebilmektedir (Özdemir ve İçöz, 2020). Krekeler ve ark'ın (2018) çalışmasında tiroidektomi geçiren hastaların ameliyat sonrası iki hafta sonra %80'inde yutma ile ilgili semptom bildirimi olduğu, altı hafta sonra %42 ve 6 ay sonra %17'sinin yutma semptomları bildiriminin devam ettiği bildirilmiştir.

4. Ameliyat Sonrası Disfajinin Yönetiminde Yutma Rehabilitasyonu

Baş-boyun kanserlerinde yutma terapisinin amacı hastayı sadece oral alıma geçirmek değildir. Mümkün olan en kısa sürede güvenli oral alımı sağlayıp, aspirasyonun olası etkilerini ortadan kaldırmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Hastalarda yutma bozukluğunun en önemli komplikasyonları; malnütrisyon, dehidrasyon, pnömoni ve buna bağlı kalıcı akciğer hasarlarıdır (Demir, 2010). Oral alıma geçiş zamanlaması konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Uygulanan tedavi şekli, bireysel özellikler ve egzersiz seçiminin oral alıma geçiş süresini etkilediği belirtilmiştir. Yutma terapisi, hastanın klinik tanı alması ile başlar. Kalan ya da zayıflaması öngörülen yapılar ile adaptasyonların geliştirilmesi için gereken uygun terapötik yaklaşımlar belirlenir. Literatürde operasyon öncesi yutma eğitimi alan hastaların eğitim almayan hastalara oranla daha çabuk oral alıma geçtikleri rapor edilmiştir (Pauloski, 2008). Operasyon öncesi rehabilitasyonun mümkün olmadığı durumlarda cerrahi ya da radyoterapi sonrası mümkün olan en erken dönemde terapi programına başlanmalıdır. Genelde operasyon sonrası 3.-5. günlerde basit dil ve dudak hareketleri verilir. Egzersizler dereceli olarak ilerletilir. Hedef yapılar test öncesi kuvvetlendirilir. Cerrahi tekniğe göre operasyon sonrası 10.-14. günlerde objektif test yöntemleri uygulanır. Bozuk olan yapılar belirlenir, uygun postüral adaptasyonlar ve gerekli kompensasyonlar saptanır. Egzersiz seçimi yapılır. Oral alıma geçiş mümkünse destek egzersizlerle yapılır, mümkün olmadığında oral olmayan beslenme yöntemlerine ve terapiye devam edilir. Testler hastadaki ilerlemeye göre belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır (Zuydam ve ark, 2000; Demir 2010).

Yutma tedavisi; koruyucu yöntemler, kompensatuar yöntemler ve spesifik rehabilitasyon yöntemleri olarak üçe ayrılır.

- *Koruyucu Yöntemler:* Operasyon öncesi oral ve yutak yapılarının, hareket açıklığı ve fonksiyonunun geliştirilmesi için yapılan egzersizleri, radyoterapi sonrası salya azalımının engellenmesinde kullanılan sekresyon artırıcı yöntemleri, trismus gibi bozuklukların gelişmemesi için kullanılan çene açıklığı egzersizlerini içerir (Mittal ve ark, 2003).
- *Kompensatuar Yöntemler:* Kompensatuar yöntemlerde amaç; lokmanın akış yönünü ve hızını değiştirerek aspirasyon riskini azaltmak veya önlemeye çalışmaktır. Yutma esnasında baş ve boyunun pozisyonundaki değişiklikler, lokmanın kıvam ve hacminde yapılan modifikasyonlar temel

kompanseasyonlardır. En sık kullanılan postüral adaptasyonlar; başın geriye pozisyonlanması, çenenin sternuma yaklaştırılması, başın geriye çekilmesi, başın etkilenen tarafa rotasyonu ve yan yatış pozisyonudur. Hemilarenjektomili hastalarda cerrahi yönüne baş rotasyonu etkili olabilirken, dil kökü rezeksiyonlarında çenenin sternuma yaklaştırılması yutmayı kolaylaştırabilir. Lokmanın hacminde yapılan değişikliklerin yutma çalışmaları esnasında aspirasyon riskini %81 oranında azalttığı saptanmıştır. Lokmanın büyüklüğü ve yoğunluğundaki değişikliklerin de aspirasyon riskini azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. Oral duyu kaybı olan hastalarda yüksek hacimli besinler yutma refleksinin başlamasını kolaylaştırabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda aspirasyon riskini azaltmak için daha sık yutkunma ihtiyacı doğar. Bu hastalarda küçük hacimli besinler daha etkilidir. Baş-boyun kanserli hastalarda yutmayı kolaylaştırmada, eksik yapıyı kompanse etmede ağız içi protezler kullanılabilir. Maksiller şekillendirme protezleri; damak yüksekliğini azaltmaktadır. Bu protezlerle dil-damak teması sağlanabilir böylelikle ağız içindeki kalıntı miktarı da azaltılabilir. Damağa ait patolojilerde cerrahi sonrası oral ve nazal bölge arasındaki ayrımı sağlamak için tıkaç şeklinde protezler kullanılabilir. Bu protezlerle besinin nazal kaviteye kaçışı önlenir. Ağız içi basınç yeniden sağlanabilir. Kompanse edici yöntemler başka tekniklerle de birleştirilebilir. Aynı hastada birkaç postürün birleşimi ve lokmanın modifikasyonu kullanılabilir. Bireysel farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda bu yöntemlerin kullanımı objektif değerlendirme yöntemleri ile belirlenmedikçe tehlikeli olabilir (Pauloski ve ark, 2000; Mittal ve ark, 2003; Demir, 2010).

- *Spesifik Terapi Yöntemleri:* Amaç; yutma fizyolojisini değiştirerek yutma esnasında oral faz ve yutak kontrolünü arttırmak ve yapıların duysal ve nöromusküler bozukluklarını düzeltmektir. Hastaya özel terapötik egzersiz programları ve spesifik yutma manevraları kullanılır (Demir, 2010).

Baş-boyun kanserli bir hastada rehabilitasyon hemşiresinin yaklaşımları aşağıdaki gibidir (Kırca ve ark, 2018);

- Ayrıntılı sağlık öyküsü ve fizik muayenenin yapılması,
- Hastanın hastalığa ve tedaviye uyumu, baş etme yöntemleri, çevresel faktörler, bilişsel ve duyu durumu, aile dinamikleri ile iletişim kurma durumu açısından değerlendirilmesi,
- Kanserlin lokalizasyonu ve tedavi ile ilişkili gelişebilecek semptomların belirlenmesi, kontrolü (ağrı, trismus, yorgunluk vb.),
- Preoperatif ve postoperatif fonksiyonlarının değerlendirilmesi (ses-konuşma, kozmetik, yutma, beslenme, ağrı vb.),
- Hasta ve ailesinin tedavinin merkezinde yer almasının sağlanması ve eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi (trakeostomi bakımı, evde egzersizlerin yapılması),
- Hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi (kilo kaybı, iştahsızlık, tat değişimi, bulantı/kusma, antropometrik ölçümlerin yapılması, kalori ihtiyacının hesaplanması vb.),
- Özbakım gereksinimlerinin belirlenmesi ve öz yeterliliğin değerlendirilerek geliştirilmesi,

- Maksimum bağımsızlık seviyesine cesaretlendirme, hastanın sürekli desteklenmesi ve zaman ayrılarak hastanın dinlenilmesi,
- Optimum fonksiyonun sağlanması için egzersiz programlarının uygun şekilde diğer disiplinlerle iş birliği içerisinde yaptırılması,
- Komplikasyonların önlenmesi.

5. Ameliyat Sonrası Disfajinin Hasta Yaşamı Üzerine Etkileri

Ameliyat sonrası disfaji sıklıkla globus hissi, boğulma, psikolojik stres ve düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanır (Krekeler ve ark, 2018).

5.1. Sosyal ve Psikolojik Yönler

Orofaringeal disfajinin komplikasyonları arasında aspirasyon pnömonisi, yetersiz beslenme, dehidrasyon ve psikososyal iyilik hali üzerindeki etki yer alır. Buna ek olarak hastalar, hastaya bakanlar ve sağlık profesyonelleri disfajinin psikososyal yönlerini farklı şekilde algılamaktadır (Ekberg, 2012).

Hastalarda sosyal olarak kabul edilebilir bir şekilde yiyip içmemekten kaynaklanan utanç, sosyal izolasyona yol açar. Azalmış benlik saygısı, korku, kaygı, hayal kırıklığı ve depresyon yaşanabilir. Özellikle daha kısıtlı diyetler ve enteral beslenmeye geçilmesi durumunda yeme alışkanlıkları bozulabilir. Zamanla hastalar, bazıları için faydalı, bazıları için olumsuz olabilecek bir dizi başa çıkma stratejisi bulur (Ekberg, 2012).

Hastaya bakanlar ise rol ve sorumluluklarındaki değişikliklerle başa çıkmak zorundadır; bunlara tepki olarak afektif semptomlar ortaya çıkabilir. Hastanın ve hastaya bakanların periyodik olarak yapılacak multidisipliner ve bütünsel bir değerlendirmesi, danışmanlığın kişiselleştirilmesi, beceri geliştirme programları ve diğer hastalarla etkileşimler dahil olmak üzere klinik uygulamaya yönelik çıkarımlar tartışılması önerilmektedir. Sadece yutma uzmanlarından değil, psikologlardan da oluşan multidisipliner bir ekibin bu süreci yönetmesi gereklidir. Anksiyete ve depresyon belirtileri için çeşitli tarama araçları mevcuttur. Bunların arasında, geçerliliği doğrulanmış 14 maddelik bir anket olan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS), hastane ortamında afektif semptomların psikolojik bir ölçümü olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Zigmond ve Snaith 1983; Bjelland ve ark. 2002).

5.2. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, “bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemleri bağlamında ve kendi yaşamlarıyla ilişkili olarak yaşamdaki konumlarına ilişkin algıları” olarak tanımlanmaktadır (WHOQOL, 2005). Tanımdan da anlaşılabilceği üzere yaşam kalitesi algısı, bireyden bireye değişkenlik göstermektedir. Hasta, sağlık personeli ve hastanın primer bakıcısının yaşam kalitesi üzerine farklı görüşleri olabilmektedir. Bu bağlamda yaşam kalitesinin değerlendirmesi zor olabilir. Ekberg ve ark (2002) çalışmasında, disfaji sorunu yaşayan bireylerin %41’inin yemek yerken kaygı ve panik yaşadığı, %36’sının ise başkalarıyla yemek yemekten kaçındığı bildirilmiştir. Ancak disfajinin yaşam kalitesi üzerine büyük bir etkisi bulunmaktadır (Jones ve ark, 2018). Yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına göre ise orofaringeal ve laringeal disfajinin yaşam kalitesine üzerine negatif etkisi olduğu bildirilmiştir (Nyugen ve ark, 2005; Leow ve ark, 2010). Disfajili hastaların yönetiminde yaşam kalitesi ele alınması gereken bir konudur.

5.3. Etik Yönler

Özellikle kanser ameliyatları (dil, farenks, larenks) sonrası kişilerde disfaji ortaya çıkabilmektedir. Tıbbi bakım etik ve ahlaki sorunlarla doludur. Bu noktada disfajili hastaların bakımında da klinik durum değiştikçe farklı etik ve felsefi yaklaşımlar uygulanabilmektedir. Birçok zaman bu tartışma konuları beslenme sağlanması söz konusu olduğundan duygusal, sosyal, ahlaki, etik, manevi, dini, hukuki, aile ve sağlık personelleri yönünden birçok yönü içinde barındırır (Krishna, 2011). Birçok konu üzerinde tartışma ve değerlendirmelerin gerçekleştirilmesi etik karar verme sürecinin en önemli parçasıdır.

Disfajinin yönetiminde beslenme, aspirasyon gibi fizyolojik sorunların çözümünün yanı sıra hastanın sosyal, kültürel, dini beklentilerine uygun klinik kararlar alınmalıdır. Klinik karar ama süreçlerinde her bir karar iyi düşünmeyi ve karar sürecinde hekim-hemşire-hasta ailesiyle birlikte tartışmayı gerektirebilmektedir (Ekberg, 2012).

5.4. Hasta ve Ailesi Üzerine Etkileri

Disfajinin başlangıcı sadece hastalar üzerinde değil aynı zamanda aileleri üzerinde de sosyal ve psikolojik bir etkiye sahiptir. Hastaya bakım verenler, disfajinin yönetimine kesinlikle katılırlar. Bu nedenle, hasta ailesinin bakıma katılması gereklidir. Serel Arslan ve ark. (2017) yakın zamanda disfajisi olan ve olmayan nörolojik hastaların bakım verenlerinin kaygı düzeylerini inceledikleri çalışmada disfajili nörolojik hastaların bakım verenlerinin, disfaji şiddeti, beslenme türleri, yeme ve içme bağımlılığı durumu ve disfaji süresinden bağımsız olarak, hem anlık hem de uzun süreli anksiyete açısından, disfajisi olmayan nörolojik hastalara bakanlardan daha yüksek anksiyete düzeyine sahip olduklarını bulmuşlardır. Nund ve ark (2014) yaptığı çalışmada disfajili bireylere bakım verenler tarafından üstlenilen ek roller arasında problem çözücü, ev yöneticisi veya 'ebeveyn', beslenme uzmanı, şef ve yaşam koçunun yer aldığını bildirmektedir.

Hastaya bakım verenler, yemek boyunca hastayı sürekli gözlemlemenin yanı sıra gıda tutarlılığı değişiklikleri ve vücut konumlandırmasını kontrol etmek zorunda olan disfaji bakımı ve yönetiminden birincil sorumlu olurlar. Bakım verenler, tıbbi komplikasyonları önlemek için yeterli beslenme ve sıvı alımı konusunda endişe duyabilirler. Bu sorumlulukların yanında boğulma korkusu da ek bir endişedir. Bu, daha fazla zaman planlamak, alışveriş yapmak ve yemek pişirmek için zaman harcamayı gerektirir. Ayrıca, bakıcılar genellikle iki ayrı yemek hazırlamak zorunda kalabilir ve bu da diğer faaliyetler için günlük yaşamda zaman kısıtlamasına yol açabilir (Ekberg, 2012).

Bakım verenler, disfaji ile uğraşırken yeterli bakım ve problem çözme konusunda yetersiz hissedebilirler. Ayrıca, bazen hastalar, yutma güvenliği için uygun olmasalar da en sevdikleri yemekleri talep edebilir ve onlara sunulabilir, bu da bakıcıları korkutan ve onları rahatsız eden ciddi disfaji semptomlarına neden olabilir (Johansson ve Johansson 2009).

Hastaya bakım verenler, hasta yiyemezken, istediklerini yiyebilecekleri için suçluluk duygusu yaşayabilirler. Bu nedenle, partner ne yediğini görmemesi için ya kendi kendine yiyebilir ya da kendi yiyecek seçimlerini bastırabilir (Penner ve ark, 2012; Johansson ve Johansson 2009; Nund ve ark, 2014).

Yemek zamanları aile etkileşimleri için ortam sağlar. Yemek yerken insanlar genellikle farklı tat duyumlarını kelimelerle veya tatlandırıcı ifadelerle ifade ederken, sosyalleşirken zevk belirteçleri konuşmanın bir parçasıdır. Kahvaltı saatini paylaşmak veya birlikte kahve içmek gibi bazı rutinler, bazı ilişkilerde yerleşik bir rutini temsil edebilir (Ekberg, 2012).

6. Ameliyat Sonrası Disfajide Hemşirelik Yönetimi

Ameliyat sonrası disfajide hasta yönetimi NANDA-I'e göre Şekil 4'te kavram haritası şeklinde özetlenmiş olup temel başlıklar şöyle ele alınabilir:

- Disfajinin yönetiminde destekleyici hemşirelik müdahaleleri önemlidir. Bu müdahalelerde hasta bakımı bütüncül olarak ele alınmalıdır: Ağrı, yetersiz beslenme, aspirasyon, enfeksiyon, nefes darlığı ve sıkıntı gibi (Carpenito ve Erdemir, 2012).
- Orofaringeal disfaji durumunda yutmanın oral hazırlık, oral ve/veya farengeal fazları etkilenir. Özofagus fazı bozulursa özofagus disfajisi görülür. Disfaji türleri birbirini etkileyebileceğinden ağız boşluğundan mideye kadar olan sistemin kapsamlı değerlendirmesi yapılmalıdır (Ekberg, 2012). Disfajiyi etkileyen ilaçların varlığı yönünden hasta hikayesi sorgulanmalıdır (Malagelada ve ark, 2015).
- Komplikasyonların yönetimi çok önemlidir. Bu bağlamda, tedavi seçenekleri düşünüldüğünde aspirasyon riskinin belirlenmesi kilit bir unsurdur (Malagelada ve ark, 2015). Basit çareler olabilir önemli – örneğin diş problemlerini düzeltmek için protez dişler, sıvıların ve gıda maddelerinin dokusundaki değişiklikler veya bolus hacmindeki bir değişiklik yapma gibi. (Malagelada ve ark, 2015).
- Baş ve boyun tümörlerinin rezeksiyonu sonrası konuşma ve yutma rehabilitasyonu esastır. Genel olarak, daha büyük cerrahi kusurlarla sonuçlanan cerrahi prosedürler, konuşma ve yutmada daha büyük eksikliklere neden olur. Spesifik eksiklikler, tümörün birincil bölgesine ve kanseri yok etmek için kullanılan cerrahi prosedüre dayanmaktadır. Uygun, etkili bir rehabilitasyon planı, konuşma ve yutma bozukluğunun kapsamlı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesine bağlıdır. Rehabilitasyon planı, yönetime yönelik güçlü bir disiplinler arası ekip yaklaşımıyla kolaylaştırılır. Tedavi öncesi değerlendirme ve planlama, en azından cerrah, radyasyon onkoloğu, tıbbi onkolog, diş hekimi veya maksillofasiyal protez uzmanı, konuşma patoloğu, hemşire, diyetisyen ve sosyal hizmet uzmanı dahil olmak üzere tüm hasta bakım ve rehabilitasyon ekibini içermelidir (Ekberg, 2012).
- Hareket açıklığını, hassasiyeti, kas elastikiyetini ve mobilitayı güçlendirmek ve sürdürmek için egzersiz protokolleri radyasyon tedavisinin başlangıcından önce başlatılmalı ve iyileşme döneminde devam edilmelidir. Bu tür egzersizler, yutma sırasında orofaringeal fizyolojiyi iyileştirebilir, bu da oral geçişin artması, faringeal klirens, hava yolu koruması ve çoğu durumda aspirasyonun azalması veya olmaması ile sonuçlanır. Geç şiddetli disfaji nadirdir, ancak ortaya çıktığında, genellikle standart cerrahi olmayan rehabilitasyon çabalarına dirençlidir (Ekberg, 2012).
- Baş ve boyun kanserli hastalar, hastalıklarının tanı ve tedavisiyle ilişkili çok sayıda, sıklıkla ciddi psikolojik ve işlevsel sorunlarla karşı karşıyadır. Bu sorunlara yönelik hastaların durumu değerlendirilmeli ve gerekli girişimler planlanmalıdır (Ekberg, 2012).
- Bakıcı deneyimini anlayarak, sağlık profesyonelleri toplumda disfaji ile yaşayanlarda hayati bir rol oynayan bakıcıları dahil etmek ve desteklemek için daha iyi bir konumda olacaklardır. Bakım verenlerin disfaji hizmetlerinin doğrudan alıcıları olarak dahil edilmesi, bakıcıların pratik ve psikososyal

ihtiyaçlarının karşılanmasını sağlayacak ve evde yaşayan disfajisi olan kişiler için en uygun bakımın sağlanması (Howells ve ark, 2021).

- Disfajinin yönetiminde erken ve geç herhangi bir müdahalenin fayda-zarar değerlendirilmesi iyi yapılmalıdır. Herhangi bir müdahalenin yararı sadece hastaya bakan kişi yararı olarak değil aynı zamanda hasta konforu da düşünülerek yapılmalıdır (Fine, 2006). Disfajinin tüm etik yönleri dşnelerek kanıt temelli uygulamaların hastaların kültür ve değer sistemlerine uygun olarak tercihleri doğrultusunda verilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda hemşireler disfaji yönetiminde riski anlama ve yönetme adına bilgi, tutum ve becerilerini geliştirmelidir. Temel etik ilkelere bağlı kalarak hastanın zihinsel yeterliliği varsa tedaviyi reddetme hakkı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın ve hastanın primer bakım vericisinin yaşam kalitesi değerlendirilmelidir (Ekberg, 2012).

NANDA-I

Yutmada Bozukluk

Tanım: Katı veya sıvı besinleri ağızdan mideye istemli olarak geçirebilme yeteneği azalan bireydeki durum

İlişkili Faktörler:

- Patofizyolojik
- **Tedavi ile ilişkili (Ağız, boğaz, çene ve/veya burnun cerrahi rekonstrüksiyonuna bağlı)**
- Durumsal
- Maturasyonel

MAJOR: Yutma güçlüğü kanıtının gözlenmesi ve/veya besinlerin oral kavitede birikmesi, boğulma, nefesin kesilmesi, yutma öncesi öksürme, sıvı/besin alımından sonra öksürme, öğürme-tıkanma

MINOR: Heceleri karıştırarak belirsiz konuşma, burundan gelen bir sesle konuşma, ağızdan su/salya akması, regürjitasyon, kusma, çiğnemenin olmaması

Amaç: Kişi yutma yeteneğinde bir iyileşme olduğunu bildirecektir.

Genel Girişimler:

- Yutma durumunu değerlendirme
- Rehabilitasyon
- Aspirasyon riskini önleme
- Beslenmenin düzenlenmesi

- Değerlendirme ve önerilen bakım planı için bir **konuşma ve yutma terapisti ile görüşme**
- Bireyde yutma bozukluğu olduğu konusunda tüm personeli uyarma, yatağın başına **uyarı işareti koyma**

Aspire etmeye ilişkin önlem alma:

- Beslemeye başlamadan önce, bireyin uyanıklık ve tepki düzeyinin yeterliliğini, ağız kontrolünü, öksürme/ öğürme refleksini ve kendi tükürüğünü yutabilme durumunu değerlendirme
- Aspiratörü kullanıma hazır ve ulaşılabilir durumda bulundurma
- Doğru pozisyon verme
- Sandalyede dik (60-90 derece) ya da olanak varsa yatağın yanında ayaklarını sarkıtarak oturtma
- Pozisyonu yemekten 10-15 dakika önce verme ve yemek sonrası 10-15 dakika pozisyonu sürdürme
- Özofagusun açıklığını korumak için başı orta hatta 45 derece kadar öne doğru eğme
- Her defasında, ağızındakini yutana kadar, sözel ifadelerle hastanın dikkatini yutma işlemine vermesini sağlama
- Küçük miktarlarla başlama ve her bir aşamayı geçtikçe yavaş yavaş artırma

- **Bireyin besini yutabildiğinden emin olunabilecek yer olan ağzın arka tarafına yerleştirme**
- **Koyu sekresyonları azaltma**
- **Buz parçalarından suya, daha sonra, aspirasyon tehlikesi azaldığı zaman besinlere geçme**
- **Yavaş yavaş, besinlerin yutulduğundan emin oldukça beslemeye devam etme**
- **Birey ve aileye yutmayla ilişkili diyeti açıklama**
- **Pipetli içeceklerin kullanımından kaçınma**
- Vücut hidrasyonunu (aldığı, çıkardığı, deri turgoru, mukoz mebranları) izleme
- Gerekli oldukça ağız bakımı verme
- Obstrüksiyon durumunda **acil girişimleri aileye öğretme** (Hemlich manevrası)
- **YAŞAM KALİTESİNİ DEĞERLENDİRME**

Sonuç ve Öneriler

Yapılan cerrahi prosedürler, yutma performansını olumsuz yönde etkileyebilmekte ve hastalarda disfajiye neden olabilmektedir. Disfaji ameliyat sonrası dönemde nadir görülen bir sorun olmayıp ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.

Sonuç olarak:

- Ameliyat sonrası dönemde yutma bozukluklarını geçerli ve güvenilir yöntemlerle yapılması,
- Hastalara ve hasta ailesine bütüncül yaklaşımı benimseyerek disfajili hastaların fizyolojik, psikolojik, sosyal ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi,
- Disfajiyle ilgili komplikasyonların önlenmesi,
- Disfajili hastalara ve hasta ailelerine eğitimler planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesi,
- Yutma rehabilitasyonuna yönelik danışmalık verilmesi,
- Yutma rehabilitasyonu ile ilgili multidisipliner ekip olarak çalışılması,
- Konuya ilişkin klinik rehberlerin oluşturulması, uygulanması ve değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Carpenito LJ, Erdemir F. (2012). *Hemşirelik tanıları: El kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri.
2. Cho JG, Byeon HK, Oh KH, Baek SK, Kwon SY, Jung KY, Woo JS. (2020). Objective assessment of postoperative swallowing difficulty through ultrasound in patients undergoing thyroidectomy. *Dysphagia* 35(2): 253-260.
3. Curtis JA, Troche MS. (2020). Handheld cough testing: a novel tool for cough assessment and dysphagia screening. *Dysphagia* 35(6): 993-1000.
4. Demir N. (2010). Baş-Boyun Kanserlerinde Yutma Rehabilitasyonu. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 3 (1): 97-104.
5. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. (2002). Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia* 17(2):139-146.
6. Ekberg, O. (Ed.). (2012). *Dysphagia: diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media.
7. Fine RL. (2006). Ethical issues in artificial nutrition and hydration. *Nutr Clin Pract* 21: 118-125.
8. Furia CL, Carrara-de Angelis E, Martins NM, Barros AP, Carneiro B, Kowalski LP. (2000). Video fluoroscopic evaluation after glossectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126(3): 378-83.
9. Hsiang CC, Chen AWG, Chen CH, Chen MK. (2019). Early postoperative oral exercise improves swallowing function among patients with oral cavity cancer: a randomized controlled trial. *Ear, Nose & Throat Journal* 98(6): 73-80.
10. Howells SR, Cornwell PL, Ward EC, Kuipers P. (2021). Living with Dysphagia in the Community: Caregivers “do whatever it takes.”. *Dysphagia* 36(1): 108-119.
11. Johansson AE, Johansson U. (2009). Relatives' experiences of family members' eating difficulties. *Scand J Occup Ther* 16:25-32. doi:10.1080/11038120802257195.
12. Kırca K, Kutlutürkan S. (2018). Baş-Boyun Kanseri Hastalarda Rehabilitasyon Hemşireliği. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri*, 10(1).
13. Koçdor P, Koçak İ. (2018). Trakea Cerrahisinde Ses ve Yutma Fonksiyonları. Ercan S, editör. *Trakea Cerrahisi*. Ankara: Türkiye Klinikleri p.15-9.
14. Krishna L. (2011). Nasogastric feeding at the end of life: a virtue ethics approach. *Nurs Ethics* 18:485-494.
15. Küçük EÖ, Kapucu S. (2021). Hemşirelerin Disfaji Yönetiminde Kanıta Dayalı Rehber Kullanımına Yönelik Deneyimleri (Nitel Bir Çalışma). *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 8(1): 35-42.
16. Leow LP, Huckabee ML, Anderson T, Beckert L. (2010). The impact of dysphagia on quality of life in ageing and Parkinson's disease as measured by the swallowing quality of life (SWAL-QOL) questionnaire. *Dysphagia* 25(3):216-220.
17. Lewin JS, Teng MS, Kotz T, Fried MP, Chen W. (2003). Speech and swallowing rehabilitation of the patient with head and neck cancer. *UpToDate*.

18. Lewin JS, Hutcheson KA, Barringer DA, May AH, Roberts DB, Holsinger FC, et al. (2008). Functional analysis of swallowing outcomes after supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck* 30(5):559-66.
19. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, Le Mair A. (2015). World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia—global guidelines and cascades update September 2014. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(5): 370-378.
20. Maslow AH. (1943). A theory of human motivation. *Psychol Rev* 50: 370–396.
21. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, et al. (2003). Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(5):1219-30.
22. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al. (2005). Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(3):772–778.
23. Nund RL, Ward EC, Scarinci NA, Cartmill B, Kuipers P, Porceddu SV. (2014). Carers' experiences of dysphagia in people treated for head and neck cancer: a qualitative study. *Dysphagia* 29:450–458. doi:10.1007/s00455-014-9527-8.
24. Özdemir M, İçöz G. (2020). Tiroid ve paratiroid cerrahisi komplikasyonları. Akyıldız MM, editör. Cerrahi Komplikasyonlar, Önlenmesi ve Komplikasyon Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri p.24-31.
25. Pauloski BR. (2008). Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 19(4):889-928.
26. Penner JL, McClement S, Lobchuk M, Daeninck P. (2012). Family members' experiences caring for patients with advanced head and neck cancer receiving tube feeding: a descriptive phenomenological study. *J Pain Symptom Manag* 44:563–571. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.10.016.
27. Sarı M, Binnetoğlu A. (2014). Larenks Kanseri Cerrahisinin Komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J. E. N. T. Special Topics* 7 (1): 29-35.
28. Serel Arslan S, Demir N, Karaduman AA (2017). The anxiety level of caregivers of neurological patients with dysphagia. *Dysphagia* 32(4):570–574. doi:10.1007/s00455-017-9801-7.
29. Smithard DG. (2016). Dysphagia: a geriatric giant? *Med Clin Rev* 2: 5. doi:10.21767/2471-299X.1000014.
30. Tang Y, Shen Q, Wang Y, Lu K, Wang Y, Peng Y. (2011). A randomized prospective study of rehabilitation therapy in the treatment of radiation-induced dysphagia and trismus. *Strahlenther Onkol.* 187(1):39-44.
31. Ünlü ECE, Öçal FCA. (2020). Disfajili Hastalarda Eating Assessment Tool (EAT-10) ile Objektif Bulgular Öngörülebilir mi? *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. DOI: 10.24179/kbbbbc.2020-75224. Erişim tarihi: 24.6.2021.
32. Vaiman M, Krakovski D, Gavriel H. (2007). Swallowing before and after tonsillectomy as evaluated by surface electromyography. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 137(1): 138-145.

33. WHOQOL (1995). World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): a position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 41: 1403–1409.
34. Zuydam AC, Rogers SN, Brown JS, Vaughan ED, Magennis P. (2000). Swallowing rehabilitation after oropharyngeal resection for squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38(5):513-8

İnsülin Direnci Mekanizmaları

Sami BAHÇEBAŞI¹

Giriş

İnsülin pankreas bezinden salgılanan 51 aminoasitten oluşan peptit yapıda enerji metabolizmasının en önemli hormonudur. Glukoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler.

İnsülin pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılar, beta hücrelerinin yaşamını ve proliferasyonunu düzenler. Beyinde tokluk hissinin oluşmasına, ruh halinin düzenlenmesine ve kolesterol sentezine aracılık eder. Endotelde nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazodilatasyon yapar.

Barsaklardan emilen glukozun % 60'ı kas dokusu tarafından, %30'u karaciğer tarafından ve % 10'u yağ dokusu tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca dolaşıma yağ dokusundaki lipoliz sonucu oraya çıkan yağ asitleri ve gliserol karışmakta, kas dokusundan glukoz oksidasyonu sonucu oluşan laktat, piruvat ve proteoliz sonucu oluşan aminoasitler karışmakta bu ürünler karaciğer tarafından alınıp glukoneogeneizde kullanılmaktadır.

Zorunlu glukoz kullanan hücreler santral sinir sistemi hücreleri, kan elemanları ve düz kas dokusu hücreleridir. Glukoz hücrelere glukoz taşıyıcılarla taşınmaktadır. Değişik dokularda çok farklı glukoz taşıyıcıları tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Glukoz Taşıyıcıları

GLUT-1	Beyin, böbrek, eritrosit, plasenta	Glukoz alınması
GLUT-2	Karaciğer, pankreas beta hücre, ince barsak, böbrek	Glukozun hızlı alınması ve salınması
GLUT-3	Beyin, böbrek, plasenta	Glukoz alınması
GLUT-4	Kalp, iskelet kası, yağ dokusu	İnsülin aracılı glukoz alınması
GLUT-5	İnce barsak	Glukoz Emilimi
SGLT-1	İnce barsak ve böbrek	Aktif glukoz alınması ve Emilimi
SGLT-2	Böbrek	Aktif glukoz alınması ve Emilimi

İnsülin hücrelerde etkisini insülin reseptörüne bağlanarak göstermektedir. İnsülin reseptörünün hücre membranının dışında alfa ve hücre membranında beta olmak üzere iki alt ünitesi mevcuttur. İnsülin reseptöre alfa ünitesinden bağlandığında beta ünitesi aktive olur ve hücre içinde bir dizi yolların aktive olmasına sebep olarak hücre büyümesini, protein-lipid

¹Uzm.Dr.Sami BAHÇEBAŞI, Kayseri Şehir Hastanesi

metabolizmasını etkiler ayrıca GLUT-4 içeren veziküllerin hücre membranına transloke olmasını sağlayarak glukozun hücreye alınmasını sağlar.

Kas dokusunda insülin protein sentezini ve büyümeyi uyarır. Hücrenin atrofiye gitmesini ve otofajiyi baskılar. GLUT-4 vasıtasıyla glukozun kas hücresine girişini sağlar.

Yağ dokusunda insülin lipogenezi uyarır, lipolizi baskılar ve GLUT-4 vasıtasıyla glukozun yağ dokusu hücresine alınmasını sağlar.

Karaciğerde insülin glukoneogenezi baskılar, glukojen sentezini artırır, lipogenezi artırır. GLUT-2 aracılığıyla alınan glukozun karaciğerde eliminasyonunu sağlayarak ve glukoneogenezi inhibe ederek glukozun karaciğerden GLUT-2 aracılı salınmasını engeller. (Petersen&Shulman,2018)

İnsülin direnci başlangıçta diyabetli hastalardaki çok fazla insülin gereksinimi olması olarak tanımlanmıştır. Güncel olarak insülin direnci diyabet olmasa da insülinin metabolik etkileri olan kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımına aracılık etmek, karaciğerden glukoneogenezi inhibe etmeye yanıtın, duyarlılığın azalması olarak tanımlanmaktadır. Beklenen biyolojik etkisini göstermesi için daha fazla doz gereksinimi olması, diyabetli hastaları ketozisi önlemek için 200 üniteden fazla doz ihtiyacının olması olarak da tanımlanmaktadır.

İnsülin direnci metabolik sendrom, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve obeziteyle ilişkili olup kardiyovasküler hastalıkların riskini de artırmaktadır. (Park& Gautier& Chon,2021)

İnsülin direnci santral sinir sisteminde enerji dengesini bozarak beyin gelişimini bozmakta ve Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Arterlerde arteroskleroza sebep olup hipertansiyon riskini artırmakta ve kalpte kardiyomiyopati yapmaktadır. Abdominal obeziteye bağlı proinflatuar sitokinlerin salınmasına ve sonuçta vücutta metabolik bir inflamasyona yol açmaktadır. Akciğer, uterus, serviks, kolon, özafagus, pankreas, böbrek ve prostat kanseri riskini artırmaktadır. Kas dokusundaki lipotoksisiteye bağlı glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskini artırır. Böbreklerde hiperfiltrasyon ve kronik böbrek hastalığına sebep olmaktadır. Karaciğerde lipotoksisite ve inflamasyona bağlı yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatit, sonunda siroz riskini artırmaktadır. Jinekolojik bozukluklardan adet düzensizliği, androjen üretiminde artma ve polikistik over sendromuyla (PCOS) ilişkilidir. (Li&ark,2022).

Diyabet gelişiminde insülin sekresyonunda azalma veya etkisinde azalma esas rolü oynamaktadır.

Epidemiyoloji

İnsülin direnci Amerikada 20 yaş üstü erişkinlerin % 24'ünü etkilemekte ve çok sık görülmektedir. Çocuk yaş grubunda da pediatrik obezite ve tip 2 diyabet gelişiminde hızlı bir yükseliş görülmektedir. (Freemane&Pennings,2022)

Patofizyoloji

İnsülin direncinden esas olarak karaciğer, kas dokusu ve yağ dokusu sorumludur. Kas dokusundaki immün aracılı inflamatuvar değişikliklerin ve aşırı serbest yağ asiti yükünün ektopik lipid birikimine sebep olarak insülin direncinin kas dokusundan başladığı varsayılmaktadır. Kas dokusu tarafından kullanılamayan glukoz karaciğere dönmekte ve de novo lipogenez artmakta, dolaşımdaki serbest yağ asitleri artmakta, bu durumda ektopik yağ birikimi ve insülin direncine yol açmaktadır.

Yağ dokusundaki lipoliz insüline çok duyarlıdır. Adipoz dokuda insülin direnci olduğunda (özellikle visseral adipoz dokuda) insülin aracılı lipoliz inhibisyonu olmamakta ve

dolaşımdaki serbest yağ asitleri artmaktadır. Artan serbest yağ asitleri karaciğer ve kas dokusunda intraselüler lipid artışı yapmakta ve metabolizmayı bozmaktadır.

Kas dokusunun kullanacağından daha fazla glukoz alındığında karaciğere alınarak de novo lipogeneze kullanılır. Trigliserit ve serbest yağ asidi üretimi artar. Bu durum da karaciğer, kas ve yağ dokusunda ektopik yağ birikimine sebep olur.

Kas dokusunda insülin direnci olduğunda glukoz uptake azalır. Glukoz metabolizma ürünü olan pirüvat ve kas yıkımı sonucu oluşan aminoasitler karaciğere giderek glukoneogeneze kullanılır.

Karaciğerde insülin direnci olduğunda glikojenoliz inhibisyonu olmamakta, hepatik glukoz üretimi artmaktadır, glukojen sentezi azalır, de novo lipogeneze artar. Bu durum sonunda tokluk şekerinin artmasına yol açar. Glukotoksosite ayrıca insülin direncine katkıda bulunur. (Freemani&Pennings,2022)

Etyoloji

Genetik ve edinsel sebeplerle insülin direnci gelişebilir (Tablo 2).

Tip A insülin direnci anti-insülin antikorlarının olmadığı genellikle orta yaştan önce ortaya çıkan ağır bir tablodur.

Tip B insülin direnci anti-insülin antikorlarının olduğu durumdur.

Her iki durumda hiperglisemi, ovaryan virilizasyon ve akantozis nigricansla karakterizedir.

Tablo 2. İnsülin direnci sebepleri

Genetik	Edinsel
Miyotonik distrofi	Aşırı yağ dokusu disfonksiyonu
PCOS	Yaşlanma
Ataksi telenjiyektazi	Dengesiz beslenme
Lipodistrofi	İlaçlar (steroidler, proteaz inhibitörleri, anti-adrenerjikler, atipik antipsikotikler, insülin)
Werner sendromu	Tuzlu beslenme
Tip A insülin direnci	Glukoz toksisitesi
Tip B insülin direnci	Lipotoksosite (dolaşan serbest yağ asitlerine bağlı)

Sınıflama

Prereseptör sebepler: Anormal insülin mutasyonları, anti-insülin antikorları

Reseptör düzeyindeki sebepler: Reseptör sayısında azalma, insülinin reseptöre bağlanmasındaki bozukluklar, insülin reseptör mutasyonları, insülin reseptörünü bloke eden antikorlar

Postreseptör sebepler: Sinyal iletiminde defektler, GLUT4 mutasyonları

Teorik olarak GLUT4 mutasyonları insülin direnci sebebi olarak düşünülse de GLUT4 geninde polimorfizm nadirdir. (Olatunbosun,2020)

Semptom, hikaye ve fizik muayene bulguları

Sık idrara çıkma, susama hissi, kilo alma, hipertansiyon, tatlı-tuzlu gıdalara karşı iştahın artması, yorgunluk, el-ayakta uyuşukluk, adet düzensizliği ayrıca boyun arkasında, koltuk altı ve kasık bölgesinde koyu renkli kuru renk değişikliği olması (akantozis nigrigans) insülin direncini düşündürür.

Hikayede hipertansiyon, prediyabet, tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve polikistik over hastalığı olması insülin direnci açısından riski göstermektedir.

Fizik muayenede antropometrik ölçüler özellikle abdominal obezite olması insülin direnci açısından değerlidir. Bel çevresinin kadınlarda 89 cm, erkeklerde 102 cm üzerinde olması abdominal obezite ve visseral yağlanma açısından anlamlıdır. Vücut kitle indexi (VKİ) kilo/boy^2 olarak hesaplanmaktadır. VKİ 18,5-24,9 kg/m^2 arası normal kilolu, 25-29,9 kg/m^2 hafif artmış kilo, 30-39,9 kg/m^2 obez ve 40 kg/m^2 ve üstü morbid obez olarak tanımlanmaktadır.

Tansiyon ölçümü, kardiak muayene, ksantelezm, deri ksantomları, kılınma artışı ve akantozis nigrigans açısından değerlendirme yapılmalıdır. (Olatunbosun,2020)

Laboratuvar ve tanı

Açlık plazma glukozu, HgA1c ve OGTT (oral glukoz tolerans testi) prediyabet ve diyabet tanısı açısından yapılmalıdır. Hipoglisemi de insülin direncinin göstergesi olabilir. Açlık insülin ölçümü HOMA indeksi için yapılabilir. Rutinde önerilmemektedir, araştırmalar için kullanılmaktadır.

Lipid profilinde trigliserit yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü insülin direncinin bir göstergesidir. Hiperürisemi (ürik asit yüksekliği) metabolik sendromun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Mikroalbuminemi endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir.

Homosistein düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir ve artışı ateroskleroza gösterir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinin artışı insülin direnci sendromlarıyla ilişkilidir. PAI-1 düzeyleri obezite, bel kalça oranı, hipertansiyon, insülin düzeyleri, glukoz, trigliserit ve LDL ile koreledir. PAI-1 artışı fibrinolizi bozmakta ateroskleroz riskini artırmaktadır. Fibrinojen arışı da endotel disfonksiyonunu göstermekte ve insülin direncinde artmaktadır.

İnsülin direncini ölçmek için altın standart yöntem öglisemik insülin klemptekniğidir. Hastanın bir kolundan sabit dozda insülin infüzyonu diğer kolundan % 20 dextroz infüzyonu başlanıp kan şekeri normal seviyelerine gelince dextroz klempleniyor. Bu dönemde ölçülen plazma insülin ve glukoz infüzyon oranı $<5\%$ olmalıdır. Bu oran yüksekse insülin direncini düşündürmektedir. Bu tekniğin yapılması çok zor ve pahalı bir tekniktir.

HOMA-IR (Homeostatic model assessment for insülin resistance): Açlık glukozu (mg/dl)X açlık insülin (mikroU/ml)/405. Bulunan değer 2'nin üzerinde olması insülin direncini gösterir.

QUICKI (quantitative insülin sensitivity check index): $1/\log(\text{açlık glukozu}) + \log(\text{açlık insülin})$

Bulunan değer 0.339 altında olması insülin direnci için anlamlıdır. (Park& Gautier& Chon, 2021)

Klinik pratikte bu skorum sistemleri kullanılmamakta araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

Kahverengi yağ dokusu ve insülin direnci

Kahverengi yağ dokusunun azalması, visseral beyaz yağ dokusunun artışı insülin direnciyle bağlantılıdır. Beyaz yağ dokusu daha çok enerji depolanması için kullanılırken kahverengi yağ dokusu termogenez yoluyla enerji harcanması için kullanılmaktadır. Beyaz yağ dokusu da visseral beyaz yağ ve subkutan yağ dokusu olarak ayrılmaktadır. Ayrımın sebebi gen ekspresyonları, immün hücre infiltrasyonları ve metabolik etkilerinin farklı olmasıdır. Beyaz yağ dokudan salınan sitokinlere adipokin adı verilirken kahverengi yağ dokusundan salınan sitokinlere batokin denmektedir. Adipokin ve batokinler karaciğerdeki lipogenez ve glukoz çıkışı, kas dokusunun glukoz alınması ve kullanılmasını düzenlemektedir.

Kahverengi yağ dokusundaki termogenez glukozu kullanmakta ve lipidleri oksidize ederek sistemik toksisitesini azaltmaktadır.

Obeziteye bağlı beyaz yağ dokusunda oluşan lipoliz sonucu yağ asidi ve gliserol aşırı artmaktadır. Yağ asidi ve gliserol karaciğerde glukoneogenezi ve glukoz çıkışı artırır. Yağ asitleri ayrıca kas dokusundaki insülin direncini de artırır. (Czech,2020)

Ektopik lipid hipotezi

İnsülin direnci bazı zayıf insanlarda da görülürken obezlerin bir kısmında görülmemektedir. Bu durum hayvan modellerinde araştırılmıştır ve sebep olarak karaciğer ve kas dokusunda ektopik lipid birikimi olduğu görülmüştür. İnsülin direnci olan zayıf ratlarda karaciğer ve kas dokusunda ektopik lipid birikimi görülürken insülin direnci olmayanlarda lipid birikimi görülmemiştir. Yine obezite ve insülin direnci olan ratlarda lipid depolanması daha çok karaciğer, kas dokusu ve visseral beyaz yağ dokusunda olurken insülin direnci olmayan obez ratlarda lipid depolanması subkutan beyaz yağ dokusunda olmaktadır. Lipid depolanmasının subkutan beyaz yağ dokuda olması fizyolojik olarak uygunken karaciğer ve kas dokusunda lipid depolanması fizyolojik olmayıp metabolik olarak da zararlı bulunmuştur ve ektopik lipid birikimi olarak tanımlanmıştır. (Petersen&Shulman,2018)

Yaşlanma ve insülin direnci

İskelet kasında yaşlanmayla beraber mitokondrial disfonksiyon, intramiyoselüler lipid birikimi, inflamasyon, oksidatif stres, protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) ekspresyonunda artış, endoplazmik retikulum stresi, otofajinin azalması, sarkopeni ve Renin Anjiyotensin Sisteminin (RAS) aktivasyonu sonucu insülin direnci oluşmaktadır.

Mitokondri yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler iskelet kası yaşlanmasının önemli göstergelerindendir. İskelet kası yaşlanmasıyla mitokondri sayısı azalır, mitokondrial füzyon ve fizyonda değişiklikler olur, mitokondri boyutu artar ve daha yuvarlak hale gelir, mitokondri matriksinde vakuolizasyon ve kristalarda kısalma meydana gelir. Fonksiyonel olarak yaşlanmayla mitokondri sentez ve oksidatif kapasitesinde ciddi azalma oluşmaktadır. Yaşlanmayla iskelet kasına alınan oksijen miktarı, ATP üretimi ve mitokondrial protein sentezi azalmaktadır. Mitokondri sayısı ile kas insülin duyarlılığı pozitif ilişkilidir. Mitokondri fonksiyonları bozulduğunda reaktif oksijen radikalleri artmakta bu durum da insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine sebep olmaktadır.

Intramiyoselüler lipid yaşlanmayla beraber artar. Özellikle seramid ve diaçil gliserol (DAG) bu lipidleri oluşturur. Lipid birikiminin sebebi yaşlanmayla oluşan mitokondrial disfonksiyon sonucu oksidatif fosforilasyonun ve beta oksidasyonun azalması, buna bağlı da lipidlerin yıkımında bozulma olmasıdır. İntamiyoselüler lipid artışı insülin sinyal yollarını bozarak ve inflamatuvar faktörleri (TNF alfa, Toll like reseptor-2, IL-1beta) artırarak insülin direncine sebep olmaktadır.

Endoplazmik retikulum (ER) hücrede proteinlerin sentezi, paketlenmesi ve taşınmasında rol alan önemli bir organeldir. Yaşlanmayla kas dokusunda ER stresi artmaktadır. Bu durum da miyosit içinde katlanmamış protein birikimine yol açar. Bu proteinler inflamasyona ve lipid birikimine sebep olup hücre içi insülin sinyal yollarını bozarak insülin direnci yaparlar.

Otofaji yeni ve sağlıklı hücreler oluşturmak için hasarlı hücrelerin, proteinlerin, organellerin vücuttan temizlenmesidir. Yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinlerin yıkımı, hasarlı organellerin temizlenmesi ve hücre içi patojenlerle savaşta önemli rol oynar. Yaşlanmayla giderek iskelet kası otofaji-lizozomal yolak kapasitesi azalmaktadır. Bu azalma hücre içi anormal proteinlerin birikimine, oksidatif hasarda artışa ve insülin direncine sebep olmaktadır.

Yaşlanmayla oluşan musküler atrofi zamanla kas kitle ve fonksiyonunu azaltarak sarkopeniye sebep olur. 40 yaşından sonra her 10 yılda bir kas kitlesinde %8 azalma olurken, 70 yaşından sonra her 10 yılda bir kas kitlesinde %15 azalma olmaktadır. İskelet kası kitlesi ve boyutunda düzenleyici olarak miyostatin önemlidir. Miyostatin arttığında kas kitle ve boyutu azalmaktadır. Yaşlanmayla miyostatin düzeyleri artmaktadır.

Yaşlanan iskelet kasında renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktive olmaktadır. Aktivasyon sonucu Anjiyotensin II oluşmaktadır. Anjiyotensin II klasik yolla AT1 reseptörlerini uyarıp aktive ederek hücre proliferasyonu, hipertrofi, apoptotik yanıt ve ROS üretimini artırmaktadır. Alternatif yolla anjiyotensinojen ACE2 enzimiyle anjiyotensin 1-7'ye parçalanır. Anjiyotensin 1-7 Mas reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon, anti-fibrotik ve anti-inflamatuar etkiler oluşturmaktadır. Klasik yol aktivasyonu inflamasyon ve oksidatif stresi artırmaktadır. ACE inhibisyonu çalışmalarda insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Alternatif yolun inhibe edilmesiyle insülin direnci oluşmaktadır. . Yaşlanmayla iskelet kasında klasik yol aktive olurken alternatif yol inhibe olmaktadır.

Egzersizle yaşlanmayla oluşacak insülin direnci önlenabilir. (Shou& Chen& Xiao,2020)

Yağ dokusu inflamasyonu

Genetik ve çevresel faktörlerle adiposit hiperplazisindeki defekt sonucu insülin direnci oluşmaktadır. Aşırı beslenme sonucu hiperplaziye uğrayamayan adipositler hipertrofiye uğrar. Hipertrofi sonucu adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu olur, proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Zamanla adipoz dokuda fibrozis başlar. Hipertrofi aynı zamanda lipolize sebep olarak iyi adipokinler olan FAHFA (Fatty Acil Esters of Hydroxy Fatty Acid) ve adiponektinin azalmasına, inflamatuvar da kötü adipokinlerin, yağ asidi ve lipidlerin artışına yol açar. Açığa çıkan bu lipid ürünleri metabolik dokularda ektopik lipid birikimine sebep olarak lipotoksositeye katkıda bulunur. Lipotoksositeye bağlı karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci pankreas dokusundan daha fazla insülin salgılanmasına sebep olarak hiperinsülinemi oluşturur.

Obeziteye bağlı adipoz dokuda meydana gelen hipertrofi adipoz doku makrofajlarını aktive eder. Aktif makrofajlardan TNF alfa, IL6 salgılanır. Bu inflamatuvar sitokinler karaciğer ve kas dokusundaki reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerde insülin direnci oluşturur. Yağ dokusundaki lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asidi ve lipidler karaciğer ve kas dokusunda toksik lipidlere, diaçil gliserol (DAG) ve seramidlere dönüşerek insülin direncine katkıda bulunur.(Petersen&Shulman,2018)

Tedavi ve korunma

İnsülin direncinden korunma ve tedavide hayat tarzı değişikliği esastır, onaylanmış özel bir ilaç tedavisi yoktur. Hayat tarzı değişikliği sağlıklı diyet çeşitleri uygulamak ve fiziksel egzersizle olmaktadır.

Diyette düşük kalorili besinler tercih edilmeli, karbonhidrattan uzak durulmalı, yüksek lifli besinler, vitamin içeren besinler, sağlıklı yağlar ve proteinler tercih edilmelidir. Sağlıklı diyet ve haftada en az 5 gün boyunca 30 dakika egzersizle kas hücreleri aktive olmakta AMPK aktivitesi artmakta, TCB1D1 inaktive olmakta ve hücre membranına GLUT4 translokasyonu artmakta bu durum kas dokusuna glukoz girişini artırarak insülin hassasiyetini artırmaktadır.

Obez bireylerde kilonun %5-7 kaybedilmesi diyabet gelişimini %60 oranında azaltmakta ve geciktirmektedir.

Klinik çalışmalarda sinbiyotik tedavilerin barsak mikrobiyotasını geliştirerek insülin direncini azaltabileceğini göstermiştir.

Bazı farmakolojik ajanlar tip 2 diyabetten korunma ve insülin direnci tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları biguanidler (metformin), tiazolindionlar (pioglitazon) ve GLP-1 reseptör agonistleridir (liraglutid).

Metformin dünya çapında tip 2 Diyabet ve polikistik over sendromunda (PCOS) en fazla kullanılan ajandır. Metformin insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini artırarak, glukojen sentezini artırarak ve GLUT4 aktivitesini artırarak insülin direncini azaltmaktadır. Adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin re-esterifikasyonunu uyarak lipolizi inhibe eder dolaylı yoldan yağ dokusundaki insülin direncini azaltır.

Glukagon like peptide 1 (GLP1) reseptör agonistleri: GLP1 barsaktan glukoz uyarısıyla salınan pankreas adacık beta hücrelerinde GLP1 reseptörlerini uyarak insülin salgılanmasını sağlayan endojen hormondur. GLP1 reseptör agonistleri makrofajların immün cevabını baskılayarak insülin direncini azaltmaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde liraglutid, eksenatid, semaglutid onaylanmış ve kullanılmaktadır.

Pioglitazon matür adipositlerde PPAR-gama aktivasyonu yaparak GLUT4, adiponektin artışına yol açarak, inflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, IL-6 ve leptini azaltarak insülin duyarlılığını artırır. Pioglitazon yağ dokusunda lipid depolanmasını artırır, karaciğer ve kas dokusundaki ektopik lipid birikimini azaltarak insülin direncini iyileştirir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçla hipoglisemi, kemik kırığı riski, kilo alma ve bulantı gibi yan etkiler oluşabilmektedir.

Sodyum glukoz cotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2) böbrek proksimal tübülünden glukoz emilimini inhibe etmektedir. Dapaglifozin, empaglifozin ve kanaglifozin tip 2 diyabet tedavisinde onaylanmıştır. Pankreas beta hücre koruyucu etkileri ve insülin direncini kırıcı etkileri vardır. (Li&ark,2022).

Bu tedaviler insülin direncini azaltsa da hiçbirisi insülin direnci tedavisi için onaylanmamıştır, Obezite için GLP-1 reseptör agonistleri onaylanmıştır. İnsülin direnci tedavisi ve insülin direncinden korunmada diyet ve egzersiz esas yerini korumaktadır.

Cerrahi

Obezite cerrahisinde uygulanan bariyarak işlemler olan sleeve gastrektomi, gastrik band ve gastrik bypass ameliyatları ciddi yağ dokusu kaybı sağlayarak insülin duyarlılığını artırmaktadır. (Freemani&Pennings,2022)

KAYNAKÇA

Andrew M. Freeman ; Nicholas Pennings . Insulin Resistance (2022). NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

Jian Shou, Pei-Jie Chen and Wei-Hua Xiao (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. Shou et al. Diabetol Metab Syndr (2020) 12:14 <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>

Max C. Petersen and Gerald I. Shulman (2018). MECHANISMS OF INSULIN ACTION AND INSULIN RESISTANCE. Physiol Rev 98: 2133–2223, 2018 Published August 1, 2018; doi:10.1152/physrev.00063.2017

Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie and Hanmei Xu (2022). REVIEW ARTICLE OPEN Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Signal Transduction and Targeted Therapy (2022) 7:216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>

Michael P. Czech (2020). Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. MOLECULAR METABOLISM 34 (2020) 27e42. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.12.014>

Samuel T Olatunbosun (2020). Insulin Resistance. [emedicine.medscape.com. https://emedicine.medscape.com/article/122501-print](https://emedicine.medscape.com/article/122501-print)

So Young Park, Jean-François Gautier, Suk Chon (2021). Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. Review. Diabetes Metab J 2021;45:641-654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220> pISSN 2233-6079 · eISSN 2233-6087

Pnömomediastinum

İlter AĞAÇKIRAN

Pnömomediastinum mediastende normalde olmayan serbest hava bulmasıdır (Mason, 2005). Sınıflandırılmaya baktığımızda spontan ve sekonder olmak üzere iki ana başlık altında inceleyebiliriz. Spontan pnömomediastinum travma, enfeksiyon gibi bir durum olmaksızın mediastende hava olmasıdır. Nadir görülür. Son zamanlarda spontan pnömomediastinumun oluşmasında kokain, marihuana, metamfetamin gibi keyif verici maddelerin kullanımı ek bir faktör olarak kabul edilmektedir (Perna,2010). Sekonder pnömomediastinum iatrojenik, travmatik ve travmatik olmayan olarak sınıflandırılabilir. İatrojenik olarak pnömomediastinum olan durumlar genellikle mekanik ventilatörün yüksek basınçla oluşur. Bunun yanı sıra, entübasyon, endoskopik girişim, santral venöz girişimler ve göğüs, abdomen cerrahileri sonrasında görülebilir. Travmatik pnömomediastinum genellikle penetran göğüs veya abdomen yaralanması sonrasında görülebilir. Travmatik olmayan pnömomediastinum ise genellikle enfeksiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı ya da astım krizi sırasında aşırı öksürme sonrası oluşabilir. Bunun dışında çocuklarda doğum esnasında, sporcularda genellikle ani hava basıncı değişimleri sonrasında, dalış yapanlarda, akciğer kisti ya da bronşektazisi olanlarda, zehirli duman soluyanlarda ve yabancı cisim ile hava yolunun tıkanması sonucu hava hapsi olan kişilerde pnömomediastinum riski artmıştır (Kouritas& ark., 2015).

Patofizyolojisi net olarak açıklanamamakla birlikte ilk olarak alveolün rüptüre olmasına bağlı bronş çevresinde sızan hava mediastene doğru kaçmasıyla oluştuğu düşünülmüştür (Macklin&Macklin, 1944). İlerleyen zamanlarda intestinal perforasyonlarda retroperitoneal alandan ve dış çekimi sonrasında retrofaringeal alandan havanın mediastinal alana doğru hareket etmesi sonucuyla da pnömomediastinum görülmüştür. Bazı vakalarda spinal kanalda hava olduğu görülmüştür. Buna spontan pnömoraşi denilmektedir. Spontan pnömoraşi varlığı pnömomediastinumun daha şiddetli bir klinik tablonun olduğunu düşündürmektedir. Spontan pnömoraşi spontan pnömomediastinumda sekonder pnömomediastinuma göre daha yaygın görülmektedir (Behr& ark., 2018).

Hastalar genellikle göğüs ağrısı olarak başvururlar. Ağrı karakteri retrosternal olup, nefes alıp verdikçe artan bir ağrı olur. Ağrıyla birlikte yutma güçlüğü, nefes darlığı, ateş, çene ağrısı görülebilir. Nefes darlığı pnömomediastinumun sağ atriya bası oluşturarak tansiyon pnömomediastinum oluşturmasıyla oluşur. Çene ağrısı dış çekimi sonrası pnömomediastinum olan hastalarda görülmektedir. Ateş nadir görülür ve düşük dereceli olur. Ateşin sebebi hava kaçağının sitokin salınmasına bağlı olur. Fizik muayene bulguları olarak en sık subkutanöz amfizem görülür. Subkutanöz amfizem hastaların % 45 'inde görülmektedir (Iyer, 2009). Hastalarda bunun dışında Hamman bulgusu saptanabilir. Hamman bulgusu, prekordium üzerinde kalp sesiyle eş zamanlı duyulan çıtırtı sesidir ve genellikle apex ve sol sternal kenarda duyulur ve pnömomediastinum için patognomiktir. Taşikardi, takipne ve anksiyete de eşlik edebilir. Malign pnömomediastinumda mediastende bulunan trakeal tıkanmaya ya da venöz geri dolaşıma (sağ atriya) bası oluşturarak tamponand oluşturması durumudur. Mortalite oranı oldukça yüksektir.

Göğüs direk grafisinde mediastinal organların çevresinde serbest havanın olması tanı koymada yardımcı olur. Pnömomediastinum eşlik eden pnömotoraks, pnömoperitoneum veya subkutanöz amfizem varlığında daha da belirgin olarak görülebilir. Bazı küçük pnömomediastinumlar direk grafide gözden kaçabilir. Bilgisayarlı tomografi iki durumda kullanılabilir. Birincisi küçük pnömomediastinumların tanısının konulmasında, ikincisi de eşlik eden olası özefagus rüptürünün lokalizasyonu açısından fikir verir. Bilgisayarlı tomografide mediastinit, plevral efüzyon ya da perikardiyal efüzyonda rahatlıkla görülebilir. Olası özefagus rüptürleri için kontrastlı grafiler çekilmesi düşünülmüş ve bilgisayarlı tomografiye göre üstün olmadığı ortaya konulmuştur (Wu& ark., 2013). Pnömomediastinum tanısında manyetik rezonans görüntülemesinin rutin kullanımda yeri yoktur. Ultrasonografik görüntüleme yapılabilir, fakat yeterince veri oluşmamıştır.

Spontan pnömomediastinumlarda hasta yatak istirahati ve analjeziklerle tedaviye devam edilmelidir. Bu gibi durum varlığında solunum fonksiyon testlerinden kaçınılmalıdır. Sekonder pnömomediastinum tedavisinde asıl amaç altta yatan sebebin tedavisidir. Mekanik ventilatörün basıncına bağlı oluşmuşsa alveol koruyucu bir basınçla mekanik ventilatöre devam edilmelidir. Cerrahi nadir olarak yapılmaktadır. Özefagus perforasyonu ya da trakea rüptürü varsa cerrahi denenebilir. Hayatı tehdit eden pnömomediastinum varlığında mediastinoskopi yapılabilir. Malign pnömomediastinum varlığında mediastinal drenaj tüpü konulabilir. Özefagus perforasyonu varlığında hızlıca mediastinit ve sepsis gelişebileceğinden hasta yakın takip edilip, geniş spektrumlu antibiyotikler verilmelidir.

Kaynaklar

Behr G, Mema E, Costa K, Garg A. Proportion and Clinical Relevance of Intraspinal Air in Patients With Pneumomediastinum. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Aug. 211 (2):321-326.

Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patients. *Mayo Clin Proc* 2009;84:417-21.

Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Lampaki S, Kioumis I, Pitsiou G, Papaiwannou A, Karavergou A, Kipourou M, Lada M, Organtzis J, Katsikogiannis N, Tsakiridis K, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P. Pneumomediastinum. *J Thorac Dis*. 2015 Feb;7(Suppl 1):S44-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.11. PMID: 25774307; PMCID: PMC4332083.

Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine* 1944;23:281–358.

Mason R. Chapter 72: Pneumomediastinum and mediastinitis. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th edn. Elsevier Health Sciences, 2005.

Wu CH, Chen CM, Chen CC, Wong YC, Wang CJ, Lo WC, et al. Esophagography after pneumomediastinum without CT findings of esophageal perforation: is it necessary?. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Nov. 201(5):977-84.

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı Igrt Sistemlerinin Görüntüleme Bileşenlerinin Kalite Temini

Esin GÜNDEM

1.Giriş

Son yıllarda kanser tedavisinde geleneksel olarak kullanılan görüntüleme sistemleri ile tümör hacimleri fonksiyonel ve biyolojik tanımlanabilmiş, Radyoterapide Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT), Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) ve Stereotaktik Body Radyoterapi (SBRT) gibi kompleks tedavi tekniklerinin gelişmesiyle de homojen doz dağılımları elde etmek mümkün olmuştur. Bununla birlikte tedavi sırasında hasta anatomisinde ve pozisyonunda kesin olmayan bilginin neden olduğu belirsizlik, tümör hacmine çok iyi uyum sağlayan doz dağılımına sahip IMRT ve SBRT gibi tedavi modaliteleri görüntü rehberliğinde yapılmasını gereklilik haline getirmiştir (Verellen 2007). Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Imae Guided Radditherapy-IGRT), yeni tedavi modalitelerinin olası klinik faydalarını kullanabilmek için gerekliliktir. IGRT tedavideki belirsizlikleri bulup, düzelterek tedavi paylarını azaltmamıza olanak sağlar. Genel olarak, tedavinin hemen öncesinde ve tedavi sırasında, tedavinin yapıldığı odada yapılan görüntüleme işlemini temsil eder ve tedavi hacminin doğru şekilde tanımlanması varsayımını temel alır. Görüntüleme yöntemleri tümörü tanımlamak ve şeklini belirlemek için kullanılmasının yanı sıra tedavinin doğruluğunu sağlamak için rehber olarak kullanılır ve sadece IGRT'nin parçası değil asıl tanımıdır (Verellen 2007).

Görüntü rehberliği, fonksiyonel ve biyolojik görüntüleme ile tanımlanan hedef hacmin ve alt hacimlerin IMRT ve SBRT'deki gibi yüksek dozlar verilirken hedef lokalizasyonun kesin olarak belirlenmesine olan ihtiyaç için ortaya çıkmıştır. IGRT Sistemleri, hasta set-up'ında görüntülemenin kullanıldığı eski tekniklerden farklıdırlar, set-up'daki sapmaları doğru şekilde hesaplamak ve düzeltmek için planlamadan gelen referans görüntüler ile tedavi sırasında veya hemen öncesinde görüntüleme sistemi ile elde edilmiş verilerin doğru olarak eşleştirmesini yapabilen özel bilgisayar donanımlarını kullanır (Verellen 2007, ACR Guideline 2009).

2.Görüntü Rehberliği Teknolojisi

Görüntü Rehberliğindeki Radyoterapi Sistemleri, görüntüleme teknolojileri ve Radyoterapide (RT) sistemlerine entegrasyonuna göre çeşitli tasarımlarda üretilmişlerdir. Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT sistemleri RT'de yaygın kullanılan cihazlardır.

Bu sistemler, mevcut Lineer Hızlandırıcının Gantrisine monte edilmiş;

(a) Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (EPID)

(Gantri ve karşısına yerleştirilmiş Flat –Panel Dedektör)

(b) Cone-Beam Computed Tomography (CBCT)

(Konvansiyonel X-ışını tüpü ve karşısına yerleştirilmiş Flat –Panel Dedektör)

olmak üzere iki tür görüntüleme sistemi ile donatılmıştır (Khan 2010).

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT sistemler, yaygın olarak tek diagnostik kV X-ışını kaynağına sahiptir aynı zamanda tedavide kullanılan MV X-ışını ile portal görüntü alabilmek mümkündür. Bu sistemlerde, tedavi demetine dik yönde kV X-ışını tüpü ve tüpün karşısında görüntüleyici olarak Amorf Silikon (a-Si) panel detektör bulunur. X-ışını tüpü ve a-Si panel robotik kol yardımı ile görüntüleme pozisyonuna ya da geri yerine otomatik olarak yerleştirilebilir. Lineer hızlandırıcının gantrisinin karşısına yerleştirilmiş ikinci a-Si panel detektör (Electronic Portal Imaging Device-EPID) ile terapötik X-ışını (MV X-ışını) kullanılarak portal görüntüleme yapılabilir. Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT sistemlerinin avantajı EPID ile MV portal görüntü veya CBCT ile hacimsel görüntü alınarak tedavinin hemen öncesinde hasta tedavi pozisyonunda iken set-up'da gerekli olan düzeltmelerin yapılmasına olanak sağlamasıdır.

2.1. Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı

Elektronik portal görüntüleme cihazları (Electronic Portal Imaging Device-EPID), hasta tedavi masasında iken tedavi alanının elektronik portal görüntüsünü oluşturan sistemlerdir (AAPM 1987, IAEA 2007). EPID'lerle görüntü oluşturulurken lineer hızlandırıcının megavoltaj (MV) tedavi demeti kullanılır. EPID'ler, tedavi sırasında hastadan geçen foton akısını elektronik olarak yakalayarak görüntünün dijitalleştirilmesine olanak sağlayan bileşenlerdir. EPID hızlı bir şekilde tedavinin doğrulanmasını sağladığı için radyografik filmin yerini alabilen iyi bir araçtır. Günümüzde ticari olarak kullanımı mümkün olan EPID sistemlerinde Aktif Matris Düzlemsel Panel Görüntüleyici (Active Matrix Flat Panel Imagers-AMFPI) kullanılmaktadır. Bu sistemlerin temelini hidrojenlendirilmiş amorf silikon (a:Si-H) oluşturur (Gündem, E. 2011).

2.2. Cone-Beam Computed Tomography

Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) görüntüleme sistemleri; radyografik, floroskopik ve hacimsel görüntü alabilme yeteneğine sahiptir. Yaygın kullanılan Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT sistemlerinde kilovoltaj (kV) X-ışını ile görüntüleme yapabilir ve iyi yumuşak-doku kontrastına sahip olduğu için tercih edilmektedir. X-ışını tüpü lineer hızlandırıcının merkezi eksenine göre 90° açılarak açılıp kapatılabilen bir kol üzerine monte edilmiştir. Görüntüler X-ışını tüpünün karşısına yerleştirilmiş EPID görüntüleme bileşeninde olduğu gibi AMFPI flat panel detektör alanı ile oluşturulur. CBCT gantrinin 180° veya daha fazla rotasyonu ile çoklu düzlemlerden planar görüntülerinin toplanmasını içerir. Üç boyutlu hacimsel görüntüler bu çoklu radyografik görüntülerin bilgisayar tarafından kullanılarak tekrar yapılandırılması ile elde edilir(Gündem, E. 2011).

3. Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde Kalite Temini

Kalite Temini (KT) prosedürleri, cihazın ve görüntüleme sistemlerinin yazılım ve donanım olarak fonksiyonelliğinin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliği sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. KT prosedürleri, belirli kabul edilebilirlik kriterleri ve tolerans düzeyleri ile doğrulanmalı, özel araçlar ve fantomlar kullanarak belirtilen parametrelerin periyodik ölçümlerini içermelidir. Genel olarak her klinik, kullandığı cihazlarını iyi tanımalı, cihazın kullanım özelliklerine ve uluslararası protokollere göre günlük, aylık ve yıllık KT prosedürleri tanımlayıp periyodik uygulamalıdır.

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde kalite temin uygulamaları, Güvenlik, Geometrik Doğruluk, Görüntü Performansı ve Yazılımın Tescili gibi kısımlarından oluşmalıdır. Bu sistemler hastaya ekstra doz verilmesine neden olur bu nedenle KT parametresi olarak dozimetrik testlerde ilave edilmelidir. Genellikle KT testlerinin ayrıntıları, sıklıkları ve

toleransları kliniğe ait teknik ekipmana ve bunların klinik kullanımına bağlıdır. Sonuçta, bunları uygulamak sertifikalı medikal fizikçinin sorumluluğundadır.

3.1. Güvenlik

3.1.1. Güvenlik Sistemleri

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde Güvenlik Testleri Lineer Hızlandırıcıların rutin KT'lerinde olduğu gibi tüm bileşenlerin fonksiyonelliği (Çalışıyor/Çalışmıyor) kontrol edilerek yapılmalıdır.

3.1.1.1. İnterlocklar

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde EPID ve CBCT bileşenlerine ait interlock'ların hepsinin görüntüleme fonksiyonlarını durduracak şekilde fonksiyonel olduğu kontrol edilmelidir. Sistem çalışır durumda iken görüntüleme fonksiyonlarına ait interlock, acil durum ve giriş kapısı butonlarına basılıp sistemin çalışmasını engelleyip engellemediği test edilmelidir. Detektörün kapanması veya açılması işlemlerinin yarım kalması durumunda da mevcut olan sesli touchguard sisteminin test edilmeli, sesli uyarının fonksiyonel olduğu kontrol edilmelidir. İnterlockların testlerine ait sıklık ve tolerans durumları Tablo.1 ile verilmiştir.

Tablo.1. İnterlock Testlerine ait sıklık ve tolerans tablosu

İnterlock	Sıklığı	Toleransı
İnterrupt butonu	Günlük	Fonksiyonel
Acil Durum botunu		
Giriş kapısı butonu		

3.1.1.2. Çarpışma Engelleyici Sistemi

Çarpışma Engelleyici sistemlerinin çarpışma durumunda çalışıp çalışmadığı test edilmelidir. Çarpışma Engelleyici sistemler aktifken MV dedektör paneli, kV dedektör paneli ve X-ışını tüpü bileşenlerinin hareketlerinin durdurulduğu test edilir. Bu testler farklı gantry açılarında yapılmalıdır. Bu testler haftalık olarak yapılmalı ve fonsiyonel olmalıdır.

3.2. Geometrik Doğruluk

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde Güvenlik Testlerinin en önemli kısmını geometrik parametrelerin KT'i oluşturur. Çünkü sistemin temel görevi planlamadaki ile hasta/hedef pozisyonunun aynı olmasını sağlamak eğer değilse tekrar pozisyonlanmasına izin vermektir.

3.2.1. Görüntüleme Alanı Kolimasyonu kontrolü (kV-MV)

Görüntüleme alanının kolimasyonu, dedektör panelinin ışınlanan boyutunun limitasyonuna, saçılanları azaltarak görüntü kalitesini iyileştirmeye ve hastanın efektif dozunu azaltmaya yardımcı olur. Bu test ile görüntüleme alan boyutunun, ekrandaki gösterge ile uyumlu olup olmadığı kontrol edilmelidir. Klinik kullanımdaki protokolün temsil ettiği alan boyutu, panel doğru pozisyondayken ölçülmelidir. Yanlış kolimatör kullanıldığında

interlockların kullanıcıyı engellediği kontrol edilmelidir. Bu test yıllık olarak yapılmalı ve ölçüm sonuçları 2 mm'lik tolerans sınırı içinde kalmalıdır.

3.2.2. Tedavi ve Görüntüleme Eşmerkezinin Çakışıklığının Kontrolü

Tedavi ve Görüntüleme Eşmerkezinin Çakışıklığının Kontrolü ile IGRT sisteminin eşmerkezinin tedavi eşmerkezi ile çakışıp çakışmadığı kontrol edilir. Pratikte standart olarak hasta, simülasyonda ve tedavide duvara monte tedavi eşmerkezi ile çakışan ortogonal lazerlerle pozisyonlandırılır. Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinin doğruluğu, tedavi eşmerkezinin doğru lokalize edilme yeteneğine bağlıdır. Tedavi eşmerkezi, kolimatör, gantry ve masa dönme merkezi ile demet ekseninin kesişimlerinin ağırlık merkezi olarak tanımlanabilir. Bu test günlük ve aylık olarak uygulanan iki temel ölçüme dayanır. Günlük olarak yapılan test ile eşmerkezi kontrol etmek için kullanılan fantom ile Günlük çabuk kontrol yapılır. Daha detaylı aylık ölçümde ise bu amaçla özel dizayn edilmiş bir küp Fantom kullanılarak yapılmalıdır. Bu test için diğer fantomların olmadığı durumda Lineer Hızlandırıcı eşmerkez ayarlaması için kullanılan fantom kullanılabilir. Günlük ve aylık testlerin toleransı 2 mm'dir.



Şekil.3.2.2.1.Özel dizayn edilmiş fantomunun ortagonal lazerlerle set-up'ı (GEAH Radyasyon Onkolojisi)

3.2.3. Demet ve Panel Hizalanması

Görüntüde bozulma olmasını veya artefaktları önlemek için ışın ve detektör karşılıklı hizalanmalıdır. KT testleri yapılırken Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerin eşmerkezi ile panelin merkezinin çakışıklığı ve Görüntüleme bileşenine ait ışın ekseninin detektör düzlemine dik olduğunu kontrol edilmelidir. Yıllık olarak yapılması gereken bu testin toleransı 1°'dir.

3.2.4. Görüntü Kaydı ve Masa Düzeltme Doğruluğu

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinin görüntüleme bileşenlerinde görüntüleme yapıldığında yazılım ile hastayı doğru olarak tekrar pozisyonlandıran bir masa düzeltmesi hesaplanır. Bu yapılan düzeltmenin doğruluğunun kontrol edilmesi sistemin doğru çalışması için çok önemlidir. Objenin görüntü tabanlı geometrik pozisyonu ve tedavi masası için mekanik düzeltme doğruluğu IGRT yazılımı tarafından sağlanan görüntü kayıt uygulamaları: 2 Boyutta (2D/2D) ve 3 Boyutta (3D/3D) kontrol edilmelidir. Bu test haftalık yapılmalıdır ve toleransı 2 mm ve rotasyon düzeltmesi yapılmışsa 1°'dir.

3.3. Görüntü performansı

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde görüntüleme bileşenlerinin görüntü kalitesi, görüntüleme için kullanılan cihazın performansına bağlı olduğundan cihazın mekanik ve dozimetrik kontrolleri ilgili protokollerde tanımlanan testlere göre kontrol edilmeli ve tolerans ve sıklık değerlerine uygun ayarlanmalıdır. Testlerin bazılarında görsel denetim yapılabilir, ama bu subjektiftir. Temel değerler oluşturmak ve görüntü analizini, görüntü değerlendirilirken gözlemciler arası değişkenliği en aza indirmek için aynı kişiler yapmalıdır. Görsel denetim gerektiren testler için de aynı kişinin değerlendirmesi aynı nedenden dolayı önemlidir. Ayrıca X-ışını çıkışı ve görüntü kalitesi arasındaki ilişki kabulde ve kullanımda sürekli kontrol edilmelidir.

3.3.1. Planar Görüntüleme (MV Görüntüleme)

Planar Dörüntüleme sistemleri yaygın olarak Elektronik Portal Görüntüleme Cihazı (Electronic Portal Imaging Device-EPID) olarak isimlendirilir. EPID’de kullanılan flat-panel sistemleri sinyal ofseti ve kusurlu pikselleri düzeltmek için kalibre edilmelidirler. EPID için protokollerle tanımlanmış olan periyodik kalibrasyonları gereklidir ve görüntü kalitesini iyileştirmek için rutin KT işlemlerine dahil edilmelidir. Kalibrasyonlar rutin kullanımda en iyi görüntü kalitesini oluşturabilmek için EPID’in her görüntülemeye kullanılacak olan karakteristiklerini ve düzeltme faktörlerini sağlar. Kalibrasyon için Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT cihazının EPID bileşeninde servis tarafından “Offset Kalibrasyonu” ve “Gain Kalibrasyonu” yılda en az bir kez yapılmalı ve yazılımın kullanması için sisteme yüklenmelidir. Protokollerde tanımlanmış olan KT testleri klinik olarak kullanılan her bir görüntü konfigürasyonu için yapılmalıdır.

3.3.1.1. Uzaysal Doğruluk

Bu test ile EPID’in Uzaysal Doğruluğu kontrol edilmelidir. Tedavi Planlama Sisteminden (TPS) elde edilen plana ait Dijital Olarak Yapılandırılmış Görüntüler (Digitally Reconstructed Radiography -DRR) ile EPID görüntülerini doğru eşleştirmek için bu görüntüler tedavi eşmerkezine belli bir mesafede kalibre edilmeli ve ölçeklendirilmelidir. Bu ölçeklendirme temel olarak iki dikey yönde (AP/LAT) ve SSD=100 cm eşmerkezde yapılmalıdır. Ayrıca Planar görüntülerin ölçeklendirilmesi çeşitli gantry açıları ve detektör mesafeleri için kontrol edilmelidir. Bu test yıllık olarak yapılması gerekir ve tolerans 2 mm’dir. Bu test için boyutları bilinen ve doğrulanabilen obje kullanılabilir.

3.3.1.2. Uzaysal Ayırma Gücü

Bu test ile EPID’in Uzaysal Ayırma Gücü kontrol edilmelidir. EPID sisteminin görüntü kalitesini değerlendirmek için kullanılan en temel yöntem “Las Vegas Fantomunun” kullanılmasıdır. Las Vegas Fantom kabul testlerinde ve sonra rutin kalite kontrol testlerinde kullanılır. Las Vegas Fantom sadece görsel değerlendirme imkanı sunduğu için yeterli değildir ve tam olarak uzaysal ayırma gücünü test etmemektedir. Firmaların üretmiş olduğu Las Vegas fantomları standart olmadığı için verilerin klinikler arası karşılaştırması mümkün değildir ayrıca Las Vegas fantomu ile yapılan görsel değerlendirme subjektiftir ve gözlemciye bağlıdır. Bu da sonuçları tartışmalı yapmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak için ise nümerik değerlendirme amaçlı özel dizayn edilmiş EPID fantomlar kullanılmalıdır. Bu fantomlarla planar görüntü alınarak Uzaysal ve Kontrast Ayırma Gücü, Gürültü, Kontrast-Gürültü Oranı, Homojenite, Modüler Transfer Fonksiyonu (MTF) gibi görüntü kalitesi nümerik olarak değerlendirilebilmelidir. Yıllık olarak yapılan bu testte tolerans MV görüntü için 0,6 çç/mm olmalıdır.

3.3.1.3. Kontrast Ayırmagücü

Bu test ile EPID bileşeninin Kontrast Ayırma Gücü kontrol edilmelidir. Yıllık olarak yapılması gereken bu test için tolerans; 7 mm çaplı obje için % 1,2 (MV- görüntüleme) ve 8 mm çaplı obje için % 3 (kV- görüntüleme) olarak kabul edilmiştir. MV görüntüleme için, bu test Kontrast-Gürültü Oranı ölçümü ile yer değiştirilebilir.

3.3.1.4. Gürültü/ Kontrast-Gürültü Oranı

Bu test ile EPID bileşeninin görüntüdeki Gürültü/ Kontrast-Gürültü Oranı kontrol edilmelidir. Yıllık olarak ölçülerek, tolerans kurulum değerlerine göre % 10 tolerans sınırları içinde kalmalıdır.

3.3.1.5. Görüntü Homojenitesi

Bu test ile EPID bileşeninin Görüntünün Homojenitesi kontrol edilmelidir. Yıllık olarak yapılması gereken bu test için tolerans kurulum değerlerine göre % 10'dur.

3.3.2. Hacimsel Görüntüleme (kV Görüntüleme)

Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerinde kullanılan Hacimsel Görüntüleme bileşenleri genellikle Cone Beam Bilgisayarlı Tomografi (Cone-Beam Computed Tomography- CBCT) olarak bilinir. CBCT ile hacimsel ve floroskopik görüntüleme yapmak mümkündür. CBCT'de Görüntü performansı X-ışını tüpünün performansına bağlı olduğundan, X-ışını tüpünün kararlılığı yıllık kontrol edilmelidir. Hacimsel ve floroskopik görüntüleme için doz ölçümleri, gantiye monte sistemlerde kabul ve kullanım aşamasında yapılmalıdır. X-ışını çıkışı (output) referans doz hızı mGy/mAs olarak referans alan boyutunda eşmerkezde havada sayısal ölçülmelidir. Görüntüleme sisteminin çıkış lineeritesi çeşitli akım (mA) ve ışınlama zamanında (ms) toplam mAs'ın fonksiyonu olarak görüntüleme sisteminin kabulünde ve kullanım sırasında ölçülmelidir. Floroskopik görüntüleme modu için doz hızının mGy/mAs olarak, tek ışınlama ölçümü ve floroskopik görüntülemelerde görüntü toplama tekniğinin (mAs, saniye başına frame sayısı) fabrika ayarlarına göre tanımlanması gerekmektedir. Bu testler yıllık olarak yapılmalı ve sonuçlar kurulum değerlerine göre % 20 tolerans sınırları içinde kalmalıdır.

3.3.2.1. Görüntü Kalitesi Testleri

Hacimsel görüntülemenin görüntü kalitesi için Uzaysal Doğruluk, Uzaysal ve Kontrast Ayırmagücü, Gürültü, Kontrast-Gürültü Oranı, Homojenite, Modüler Transfer Fonksiyonu (MTF) gibi görüntü kalitesi nümerik olarak değerlendirilmelidir. CBCT sisteminin, rutin kullanımında en iyi görüntü kalitesini oluşturabilmek için kalibrasyonu yapılmalıdır. Kalibrasyon EPID' de olduğu gibi rutin kullanımda en iyi görüntü kalitesini oluşturabilmek için CBCT'nin karakteristiklerini ve düzeltme faktörlerini sağlar. Kalibrasyon için Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT cihazının CBCT bileşeninde servis tarafından "Kazanç Kalibrasyonu Testi" yılda en az bir kez yapılmalı ve yazılımın kullanması için sisteme yüklenmelidir. Üretici firmalar CBCT kabul testleri için CATHPAN-600 fantomu kullanmaktadırlar. Rutin kontrollerde de aynı fantom kullanılır. Ayrıca özel dizayn edilmiş fantomlar da bu amaçla kullanılabilir.

3.3.2.1.1. Uzaysal Doğruluk

Bu test ile CBCT'nin Uzaysal Doğruluğu kontrol edilmelidir. Tedavi Planlama Sisteminden (TPS) elde edilen plana ait Dijital Olarak Yapılandırılmış Görüntüler (Digitally Reconstructed Radiography -DRR) ile CBCT görüntülerini doğru eşleştirmek için bu

görüntüler tedavi eşmerkezine belli bir mesafede kalibre edilmeli ve ölçeklendirilmelidir. Bu testin yıllık olarak yapılması gerekir ve tolerans 2 mm'dir.

3.3.2.1.2. Yüksek Kontrast/Uzaysal Ayırma gücü

CBCT görüntüleme bileşeninin Yüksek Kontrast Ayırma Gücü/Uzaysal Ayırma Gücü kontrol edilmelidir. Hacimsel görüntülemesi yapılan fantomun Yüksek Kontrast Ayırma gücü ile ilgili bölgesinin görüntüleri değerlendirilir. kV-CBCT için en az 0,6 -0,7 çç/mm görünür olmalıdır. Yüksek Kontrast/Uzaysal Ayırma Gücünü temsil eden Modülasyon Transfer Fonksiyonunu (MTF) hesaplamak için bir yazılım görüntü analizi de gerçekleştirilebilir. Görüntülemeye olabilecek saçılma sonuçları etkileyecektir; bu nedenle test, cihazın kurulum değerlerine ölçümündeki ile aynı koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Yıllık olarak ölçülmeli ve tolerans 0,1 çç/mm'dir.

3.3.2.1.3. Kontrast/ Düşük Uzaysal Ayırma gücü

CBCT görüntüleme bileşeninin Kontrast/Düşük Kontrast Ayırma Gücü kontrol edilmelidir. Hacimsel görüntülemesi yapılan fantomun Kontrast/Düşük Kontrast Ayırma gücü ile ilgili bölgesinin görüntüleri değerlendirilir. LDPE ve polistiren için Hounsfield Unit (HU) numaraları kullanılarak Düşük Kontrast Ayırma gücü hesaplanır. Yıllık olarak ölçülmeli ve tolerans kurulum değerlerine göre % 10 tolerans sınırları içinde kalmalıdır. Bu test, gözlemci ve ölçüm koşullarına bağlı olduğundan, görüntülerin istatistiksel analizine dayanmalı veya birden fazla kişi tarafından görsel olarak yapılmalıdır. Ayrıca bu testin yerine nümerik değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan Kontrast-Gürültü Oranı ölçümü yapılabilir.

3.3.2.1.4. Gürültü

Hacimsel görüntüdeki gürültü kontrol edilmelidir. Hacimsel görüntülemesi yapılan fantomun Homojenite ile ilgili bölgesinin görüntüleri değerlendirilir. Bu görüntülerden aksiyel kesitte 4 perifer 1 merkezde Region İnterest (ROI) çizilir ve buradaki HU numaraları okunarak Gürültüye karar verilir. Yıllık olarak ölçülerek, tolerans kurulum değerlerine göre % 10 tolerans sınırları içinde kalmalıdır.

3.3.2.1.5. Görüntü Homojenitesi

Hacimsel görüntünün Homojenitesi kontrol edilmelidir. Hacimsel görüntülemesi yapılan fantomun Homojenite ile ilgili bölgesinin görüntüleri değerlendirilir. Bu görüntülerden aksiyel kesitte 4 perifer 1 merkezde Region İnterest (ROI) çizilir ve buradaki HU numaraları okunarak Homojeniteye karar verilir. Yıllık olarak ölçülerek, tolerans kurulum değerlerine göre % 10 tolerans sınırları içinde kalmalıdır.

3.3.2.1.6. HU Doğrusallığı

Hacimsel görüntünün HU doğrusallığı kontrol edilir. Hacimsel görüntülemesi yapılan fantomun farklı homojenite bölgelerine sahip kısmının görüntüleri değerlendirilir. Hava, Teflon, Su ve Polietilen gibi farklı homojenitelerin ilgili ROI'lerindeki HU değerleri önerilen değerlerle karşılaştırılır ve değerlendirilir. Bu test yıllık yapılmalı tolerans kurulum değerlerinden daha kötü olmamalıdır.

3.4. Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT Sistemlerindeki Görüntüleme Yöntemlerinin Doza Katkısı

Planar veya hacimsel farklı IGRT uygulamaları için görüntüleme parametreleri ve ilgili dozlar AAPM TG-75 e göre dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Her görüntüleme işlemi için tüm görüntüleme hacminin ve görüntüleme dozlarını doğru olarak bilmek önemlidir. Görüntüleme hacminin tedavi hacminden büyük olduğu unutulmamalı ve değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya verilen dozun referans değerleri, klinik kullanımdaki tüm protokoller için Lineer Hızlandırıcı Tabanlı IGRT sisteminin devreye alınması sırasında ve bu protokollerin her modifikasyonunda ölçülmelidir.

3.5. Yazılımın Tescili

IGRT ekipmanlarında hem manuel hemde otomatik hizalama araçları kullanılabilir. Bu araçların avantajları ve limitasyonları vardır. Hizlama sonuçlarının doğruluğu ve tekrarlanabilirliği klinikte elde edilmiş olan görüntülerle test edilmelidir. Bununla ilgili tavsiyeler AAPM TG-142 ve TG-226 de belirlenmiştir.

3.6. Sistem Donanımı

IGRT sistemi testleri için geliştirilen birçok ticari KT fantomu vardır ve uygun fantom IGRT uygulaması için temel olarak düşünülmelidir. Bu fantomlar ve test araçları tavsiye edilen test prosedürlerinde sıklıkla belirtilmiştir. Kullanıcı klinikte bulunan farklı IGRT sistemlerinin doğruluğu ve hassasiyetini sağlamak için test ekipmanlarını doğrulaması zorunludur. KT fantomları ve araçları ölçüm parametrelerinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlamalıdır. KT araçları aşağıda belirtilen IGRT karakteristiklerini değerlendirebilmelidir.

- Görüntü kalitesi
- Uzaysal Doğruluk
- Tedavi ve görüntü izomerkezlerinin uyumu
- Masa hareketlerinin doğruluğu
- Görüntüleme dozu

Görüntüleme sistemleri, modern radyasyon tedavisi tekniklerinde 3 boyutlu hasta anatomisini ve hassas hedef lokalizasyonunu belirlemek için kullanılmaktadır. Bu sistemler hastanın güvenliğinin yüksek olması ve tedavinin doğruluğu açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle görüntüleme sisteminin kalitesi düzenli ve rutin olarak temin edilmeli ve kliniklerde kapsamlı kalite protokolleri uygulanmalıdır. Görüntü kalitesinin değerlendirilmesi, rutin kalite temin protokolünün önemli bir parçasıdır. Görüntüleme sisteminin görüntü kalitesi, demet enerjisi, doz hızı ve görüntü kalibrasyon faktörleri gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle bu parametrelerin her biri için temin edilmelidir. Diğer önemli bir parametre de görüntüleme dozudur. İyonlaştırıcı radyasyonun tüm tıbbi kullanımlarında olduğu gibi, IGRT sistemleri için de hasta maruziyet dozunun dikkatle yönetilmesi gerekir.

Kaynaklar

The American College of Radiology Guideline. Practice Guideline for Image Guided Radiotherapy (IGRT). 2019.

American Association of Physicists in Medicine Report No. 24. Radiotherapy Portal Imaging Quality. 1987.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 58. Clinical use of electronic portal imaging. Medical Physics. 28(5); 712-734 2001.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 135. Quality Assurance for Robotic Radiosurgery. Medical Physics, Vol. 38, No. 6, 2011.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 66. Quality assurance for computed-tomography simulators and the computedtomography-simulation process. Med. Phys. 30 (10) 2003.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 142. 2009. Quality assurance of medical accelerators. Medical Physics. 36(9); 4197-4212.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 148. KT for helical tomotherapy. Med. Phys. 37 (9) 2010.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 179. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based Technologies. Med. Phys. 39 (4), April 2012.

American Association of Physicists in Medicine Task Group 75. The Management of Imaging Dose During Image-Guided Radiotherapy. Med. Phys. 34 (10) 2007.

Khan, F.M. 2010.The Physics of Radiation Therapy, Fourth Edition.

Gündem. E.,”Utilization Of Image Guided Radiation Therapy (IGRT) Systems In Patient Treatment And Quality Assurance” Master Thesis Ankara University Graduate Sch. of Nuclear Sci. Dept. of Med. Phys.2011.

Verellen, D.. 2007. Radiotherapy & Imaging. European Oncological Disease.

Xing, L.,Thorndyke, B.,Schreibmann, E.,Yang, Y., Li, T., Kim, G., LUXTON, G.,and Koong, A.2006. Overview of Image –Guided Radiation Therapy. Med.Dosi. 31(2), 91-112.

Kim et al. Clinical commissioning and use of the Novalis Tx linear accelerator for SRS and SBRT. Journal of Applied Clinical Medical Physics, volume 13, number 3, 2012.

Swiss Society of Radiobiology and MedicalPhysics Member of EFOMP and IOMPSBN. Quality control of medical electron accelerators. Recommendations No. 11. 2003.

Swiss Society of Radiobiology and Medical Physics Member of EFOMP and OMPSBN. Quality assurance of gantri-mounted image guided radiotherapy systems. Recommendations No. 16. 2010.

Genital Travmalar

Dudu ALPTEKİN¹
Sevban ARSLAN²

Giriş

Hayatı tehdit eden sağlık problemleri arasında önemli bir yer kaplayan travmalar ve travmaya bağlı hasarlar; çocuk ve genç yaş ölümlerinin en önemli sebepleri arasındadır. Travma vakaları arasında ürogenital sistem travmaları % 10 civarında olmakla birlikte en çok etkilenen organ ise %15 ile böbreklerdir. Çoklu travma olaylarında daha çok karın içi travmalarla beraber görülmektedir (Morey & Dugi, 2012).

Dış genital travma nadirdir ancak yıkıcı uzun süreli fiziksel, psikolojik ve fonksiyonel yaşam kalitesi sonuçlarına neden olabilir. Bu nedenle, tedavi planlanırken, hasarı zamanında teşhis edebilmeli ve gecikmiş yeniden yapılandırma prensiplerini bilmelidir. Toplumda, genital travma yaklaşık % 45 penetran,% 45 künt ve% 10 yanıklar ve endüstriyel kazalardır. Genital travma yönetiminin en önemli amacı genital fonksiyonu ve kozmetiği korurken, uzun vadeli sekelleri en aza indirmektir. Erkeklerin genitoüriner travmalara maruziyeti da çok gibi görünse de üriner yaralanmaya eşlik eden yaralanmalarda kadınlar daha ön sıralardadır. Erkeklerde yaralanmanın tek taraflı olduğu künt genital yaralanmalar genellikle araç dışı kazalar ve korunmasız yapılan spor faaliyetlerinde daha çok görülmektedir (Akbulut & Tunç, 2016).

Genel bilgiler

Hastaneye yatırılan hastaların genitoüriner travmatik yaralanma görülme sıklığı %2.2 ile %10.3'dür. Bu yaralanmalardan 1/3 ila 2/3 kadarı eksternal genital yaralanmalar ile ilişkilidir (Morey & Dugi, 2012). Erkekler de kadınlara oranla genital travma görülme sıklığı daha yüksektir. Bunun nedenlerine bakıldığında anatomik olarak farklılıkların yanı sıra şiddete bağlı travma, araç dışı kazalar ve ağır spor faaliyetlerinin etkili olduğu görülmektedir. Yanısıra toplum içi şiddetin artması, ateşli silahla yaralanma, çarpma ve darbe nedeni ile olan yaralanmalarda son yıllarda olan artışlar da etkilidir (Akbulut & Tunç, 2016, Allen,Morey & Dugi,2016).

Her yaş grubunda görülebilen genitoüriner travmalar daha çok 15-40 yaş erkeklerde görülmekte, %5 hasta grubu ise 10 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Genitoüriner travmaların çoğunluğunu künt travmalar ve penetran lezyonlar oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre künt yaralanmalar daha sık görülmekle birlikte yakın organ yaralanmaları ile birlikte görülen travma kadınlarda daha fazla görülmektedir (Jill & Jack, 2006).

Bilateral skrotal veya testiküler yaralanmalar künt travmaların içindeki en yaygın olarak erkeklerde görülmekte, penetran yaralanmalarda ise her iki cinsiyette travma sonrası yakın organ yaralanmaları benzer oranda görülmektedir (Jill & Jack, 2006, Wessells & Long, 2006).

¹ Dr.,Çukurova Üniversitesi. Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

² Prof.Dr, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Patofizyoloji

Genital travmanın uygun bir şekilde tedavisi için travmanın nedeni değerlendirilmeli, araç kazası durumunda başka yaralı olup olmadığı, hayvan, araç ve silah gibi yaralanma olması durumlarını değerlendirmek ve birlikte bulunan lezyonların potansiyel riskini belirlemek gerekir (Tekgül & ark, 2016).

Künt travma

Künt travmalar en yaygın görülen genitoüriner travmalar arasındadır. Bu konu ile ilgili yapılan sınıflamada;

1. Testisin epifasyal ayrılması ve dislokasyon
2. İnternal yerinden ayrılma

Künt travma genellikle skrotumda olmakla birlikte travma testiküler dislokasyona sebep olmaktadır. Testis bilateral dislokasyonun olguların %25' inde görüldüğü bildirilmiştir. Dislokasyonla birlikte testiküler parçalanma skrotuma künt travma olan hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Testisin inferior pubik veya simfize karşı travmatik, şiddetli kompresyonu ile oluşabilir, testisin tunica albuginea'sında parçalanmaya yol açabilir (Tekgül & ark, 2016).

Erkeklerde ereksiyon halinde bulunan penise doğrudan yapılan bir darbe penil kırığa yol açabilir, sıklıkla eşle cinsel ilişki sırasında olur ve penil kırıkların yaklaşık %60'ından sorumludur.

Kadınlarda künt travma sonrası genitoüriner yaralanmalar daha az görülmektedir. Literatür incelendiğinde travmatik bulbar hematom insidansının vaginal doğumlardan sonra 310 doğumdan 1'i olduğudur. Non-obstetrik vulvar hematom sıklığı ise daha da azdır ve birkaç olgu bildirilmiştir. Goldman ve ark. vulva ve vajinadaki künt yaralanmaların %30 pelvik travma, %25 cinsel ilişki, %20 cinsel tecavüz ve diğer künt travmaların ise %15 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Tekgül & ark, 2016).

Penetran travma

Eksternal genital penetran travma diğer organ yaralanmaları ile birlikte görülmektedir. Çocuklarda, penetran yaralanmalar çoğunlukla beşik tipi düşmeler veya keskin nesneler üzerine düşmelere bağlı genital deride laserasyonlar nedeni ile oluşmaktadır. Günümüzde toplumlarda şiddet eğilimlerindeki artış travma insidansını arttırmakta genitoüriner yaralanmalarında bununla birlikte artmasına sebep olmaktadır (Tekgül & ark, 2016).

Risk faktörleri

Risk faktörlerine bakıldığında; genital travmaya doğrudan yada dolaylı olarak sebep olabilecek bir çok spor dalının olduğu görülmektedir. Özellikle savunma temelli sporlar yada temasın yakın olduğu spor dallarında koruyucu önlemlerin alınmaması doğrudan genitoüriner travma sebebi olabilmektedir. Araç dışı trafik kazaları, bisiklet ve motor bisiklet sürüşleri ve hız tutkusuda bu risk grubuna dahil olmaktadır. Bunların dışında çocuklarda görülen oyun oynama sırasında yaralanma (park, oyuncakların bazıları gibi), transseksüellerde ve bazı psikotik hastalarda genitoüriner travmalar görülmektedir (Tekgül & ark, 2016).

Tanı

Genital travmanın incelenmesi kaza hakkında bilgilere ve klinik muayeneye gereksinim duyar. Taciz edici bir olay genital yaralanma ile ilişkili olabilir, araştırma hastanın kişisel cinsel ilişkilerinin gizliliğini korumalıdır. Şüpheli olgularda spermatazoa tespiti için vajinal sürüntü

ve diğer örneklemeler alınır. Penetran yaralanmalarda veya ateşli silah yaralanmalarında penetran nesne ile ilgili bilgilerin araştırılıp bulunması veya yaralanmada rolü olan silah, giren kurşunun giriş mesafesi, kalibresi ve yapısını belirten numarası da faydalıdır. Mutlaka idrar tetkiki gereklidir; genital travmada makro veya mikro hematüri olması, erkeklerde retrograd üretrografiye gerektirir. Kadınlarda üretral ve mesane yaralanmasının olup olmadığının belirlenmesinde fleksibl veya rigid sistoskopi önerilir.

Genital travması olan ve vaginal introitusta kan olan kadın hastalarda, menstrüal kanamaya bağlı olmayabileceği tekrarlar söylenmeli fakat vaginal yaralanma şüphesinin ortadan kaldırılması için daha ileri tetkike gereksinim duyulmalıdır. Tam bir vaginal inspeksiyon gereklidir, ağrı nedeni ile çoğunlukla bu inceleme sedasyon ile veya genel anestezi altında yapılmalıdır (Tekgül & ark, 2016).

Erkeklerde görülen genitoüriner travmalar

Penis yaralanmaları

Anatomik yapısı gereği travmalara maruziyeti oldukça fazla olabilen penis; Künt travmalardan flask penisin mobil olması ve korpus kavernozum yapısından dolayı çok etkilenmemektedir. Ancak bu durum penetran travma yaralanma oranlarını düşürmemektedir (Darren, Bryk & Lee, 2016, Koifman & ark., 2010).

Penil fraktür

Künt travmaya maruz kalan penisin ereksiyon halinde iken korpus kavernozum bütünlüğünü sağlayan tunika albuginea'daki yırtılmadır (laserasyondur). Görülme durumlarına bakıldığında cinsel ilişki sırasında sıklıkla oluşabileceği ortaya konmuştur. Bazı geleneklerde ereksiyon sonlandırmak için penisin bükülmesi, uyku esnasında erekte penis üzerine dönme veya düşme, mastürbasyon sırasında da oluşabilmektedir. Penil kırıklarına % 10-22 arasında komşu organ yaralanmaları eşlik edebilir (Koifman & ark., 2010, Darren, Bryk & Lee, 2016, Koifman & ark., 2010).

Fraktür bulgularında; kırılma sırasında bir çok olgu ses oluştuğunu bildirmiştir. Ereksiyon durumu yok olmakta, morarma ve ağrı oluşmaktadır. Travma sonrası yırtılma buck's fasyasını aşmazsa hematoma sadece penis shaftını ilgilendirmekte ve bu görüntü "patlıcan deformitesi" olarak adlandırılmaktadır. Yırtılma buck's fasyasının bütünlüğünü bozarsa travmanın boyutu skrotum, perine ve suprapubik bölgeye uzanabilir. Tunika albugineadaki yırtılma ve bu alanda hematomun daha yoğun olmasından dolayı genellikle penis kırılmanın aksi yönüne doğru eğilir (Koifman & ark., 2010).

Tanı koymak için öykünün alınması, fizik muayene, ultrasonografi ve MR kullanılmaktadır. Cinsel ilişki sırasında oluşabilen damar yaralanmalarının (kopmalarının) penis fraktürü ile benzer klinik bulgular oluşturabileceği akılda tutulmalı ve değerlendirilmelidir. Anatomik bütünlüğün zarar görmediği, yalnızca hemotom bulgusunun olduğu durumlarda soğuk uygulama ve non-steroidal antienflamatuar (NSAID) ilaçlar ile takip edilebilir (Simhan & ark.,2012).

Tanı konulduktan sonra kırık penil kesinlikle eksplore edilmeli ve yırtık cerrahi olarak onarılmalıdır. Anatomik bütünlüğün zarar görmediği, yalnızca hemotom bulgusunun olduğu durumlarda soğuk uygulama ve non-steroidal antienflamatuar (NSAID) ilaçlar ile takip edilebilir. Kısmi üretra yaralanmaları yerleştirilen üretral kateter üzerinden onarılabilir. Tam üretral kopma var ise üretra uygun şekilde mobilize edilerek gergin olmayan bir anastomoz

yapılmalıdır. Postoperatif dönemde geniş spektrumlu antibiotikler ve NSAID tedaviye eklenmeli en az 1 ay cinsel ilişki yasaklanmalıdır (Koifman & ark., 2010, Simhan & ark.,2012).

Penetran penis yaralanmaları

Çoğu zaman ateşli silah yaralanması gibi nedenlerden meydana gelen penetran penis yaralanmaları genellikle cerrahi müdahaleyi gerektirmektedir. Ateşli silah yaralanmalarında silahın özelliği de sorgulanmalıdır. Cerrahi müdahalenin amacı; hızlı eksplorasyon, dokuların bol bol irigasyonu, yabancı cisim varlığında cerrahi alandan cismin uzaklaştırılması, nekrotik alanların temizlenmesi, uygun antibiyotik kullanımı ve insizyonun alanının kapatılmasıdır (Tekgül & ark, 2016).

Cerrahi sonrası yapay ereksiyon sağlayarak penil bütünlük ve fonksiyon kontrolü sağlanır. Herhangi bir şekilde eğrilik var ise plikasyon sütürleri ile eğrilik düzeltilmelidir. Defektin primer olarak kapatılmadığı durumlarda greft uygulaması yapılabilir. Eşlik eden üretral yaralanması olduğu zamanlarda üretroplasti yöntemleri ile primer olarak onarılabilir, ilk seansta onarım mümkün olmadığı durumlarda ise suprapubik üriner diversiyon yapılarak üretra onarımı ikinci aşamaya bırakılabilir. Penis derisindeki elastisite sayesinde cilt defekti primer olarak kapatılabilmektedir. Mümkün olmadığı durumlarda cilt greftleri ile kapatılabilir (Tekgül & ark, 2016, Darren, Bryk & Lee, 2016, Koifman & ark., 2010).

Penil Amputasyon

Penil amputasyon vakalarını genelde psikiyatri hastalarında ve transseksüellerde kendilerine zarar ver me şeklinde yapılan amputasyon veya başkaları tarafından şiddet veya cezalandırma sonrasında görebiliriz. Bazı vakalarda ise travma sonrası amputasyon cerrahi olarak gerçekleştirilebilmektedir.

Transseksüel vakalarında bir yıldan uzun süren hormone tedavisi ve karşı cins olarak yaşamını devam etmek isteyenlerde reimplantasyon hastanın isteği ile de yapılmayabilir. Bunun dışında olan vakalarda reimplantasyon cerrahisi mutlaka uygulanmalıdır. Her iki durumda da mutlaka psikiyatrik danışmanlık alınmalıdır. Ampute olmuş doku ya da organ uygun şartlarda ve hızlı şekilde taşınmalıdır. Distal parça serum fizyolojik (SF) ile temizlenmeli, SF ile ıslatılmış steril spanç içerisine yerleştirilerek birinci plastik kaba (torba) konulmalı, bu kapta içerisinde buz veya yarı erimiş buz (ice-slush) olan daha büyük ikinci kap içerisine konmalı, penil dokunun buz ile direkt teması önlenmelidir. Uygun şartlarda hızlılığı yapılmadan iletilen doku 6 saat içerisinde başarı ile reimplantasyon yapılabilirken, uygun hazırlık ve taşıma ile reimplantasyon 16-24 saat içerisinde mümkün olmaktadır (Tekgül & ark, 2016, Darren, Bryk & Lee, 2016, Koifman & ark., 2010).

Skrotal Yaralanmalar

Skrotal travma sonrası; dislokasyon, testis yaralanması ve scrotal alanda hemotom görülebilir. Skotal travmalarının büyük bir kısmını künt travmalar oluşturmaktadır. Araç içi ve dışı trafik kazaları sonrası testiküler dislokasyon görülmekte ve olguların ¼'ünde bilateral dislokasyon olarak görülmektedir (Simhan & ark., 2012).

Dislokasyon varlığında testis el ile skrotumdaki anatomik yerleşmesine indirilmeli ve sonrasında orşiopeksi ameliyatı planlanmalıdır. Eğer testis el ile olarak skrotuma yerleştirilemiyorsa acil orşiopeksi cerrahisi uygulanmalıdır. Literatür de erken cerrahi ile % 90 olguda testis korunmuş, geçikmiş cerrahi gerektiren olgular ise % 45-55 oranında orşiektomi

ile sonlanmıştır. Testiküler parçalanma olgularında travma ile başlayan ani ağrı, bulantı, kusma ve senkop görülebilir. Takiben skrotumda şişlik ve ekimoz oluşur. Skrotumdaki şişlik, ekimoz ve hematomun derecesi testisteki travmanın ciddiyeti ile orantılı olmayabilir. Ciddi ekimoz ve hematom olmaksızın testiküler parçalanma olabileceği gibi parçalanma olmaksızın testiküler kontüzyonda ciddi hematom, ekimoz görülebilir (Tekgül & ark, 2016) .

Penetran travmalar cerrahi müdahale ile tedavi edilmeli, işlem sırasında anatomik yapılar mutlaka kontrol edilmelidir. 2000’li yıllara kadar penetran testiküler travmalarda organ korunma oranları (künt travmalara göre oldukça düşük) %32-65 iken, 2008-2009 yıllarındaki ki çalışma sonuçlarına göre bu oran %75 ‘lere çıkmıştır (Tekgül & ark, 2016, Koifman & ark., 2010).

Kadın genital yaralanmaları

Kadın genital travmalarına daha çok cinsel istismar sonrası karşılaşılabılır. Genital travması olduğu düşünülen bireylerde mutlaka öykü sırasında bu göz önünde tutulmalıdır. Bireyin mahremiyetine hassas yaklaşımda bulunulmalı, multidisipliner yaklaşımla birlikte derhal adli süreçte başlatılmalıdır (Lucas & ark., 2102).

Çok sık olamayan künt vulva travması genellikle hematom gelişmiş şekilde hastaneye başvurur. Yaralanmaya eşlik eden organ yaralanması varlığı gözardı edilmemeli, ileri tanı yöntemleri kullanılarak müdahale edilmelidir. Eşlik eden başka bir yaralanma ve hematom yok ise tedavide soğuk uygulama ve NSAID hasta taki edilmelidir. Hematom varlığında ise cerrahi müdahale gerekebilir (Andrew , Chang & Steven, 2013).

Genital ısırılmalar

Erkeklerde daha sık karşılaşılan genital ısırılmalar insan yada hayvan ısırması şeklinde karşımıza çıkabilir. Hastaneye başvuran bireylerin yara yeri hemen yıkanmalı ve gerektiği durumlarda debridman ve primer onarım uygulanmalıdır. Antibiyotik tedavisi ve kuduz şüpheli durumlarında hiperimmunglobulin ve aşılama süreci başlatılmalı, hayvan karantinaya alınmalıdır. İnsan ısırılmaları kontamine yara kabul edilmekte ve sıklıkla primer kapatılması önerilmemektedir. Ampirik antibiotik tedavi olarak Amoxicillin+klavulinik asit kullanılabilir (Tekgül & ark, 2016).

Genital yanıklar

Genital ve perine yanıkları bir yanık merkezine ihtiyaç duyar, nadiren tek başına görünür ve tipik olarak vücudun diğer bölgelerini içerir. Sadece genital bölge, toplam vücut yüzey alanının % 1'ini oluşturur ve çalışmalar, perineal yanıkları olan tüm hastalarda ortalama% 21 ila % 56 arasın da olduğunu göstermiştir. Periyodik yanıkların ilk tedavisi tüm giysilerin çıkarılması, hızlı ve agresif sıvı ve elektrolit replasmanı ve yeterli idrar çıkışını izlemek için foley veya suprapubik tüp yerleştirme. Değerlendirme, tam bir fizik muayene, idrar tahlili ile laboratuvar değerlendirmesi, tetanoz profilaksisi, intravenöz antibiyotik ve yanığın kapsamı ve derinliğinin bir tahminini içerir. Yanıklar, yaralanma mekanizmasına ve yaralanma derinliğine göre tedavi edilmelidir. Genital yanıklar, yoğun bakım ünitesine veya yanık ünitesine çok yakın gözlem ve başvuru gerektirir (Kesiktaş, Tabakan, 2106, Özer, 2106, Zor, Alhan & İskender, 2010).

Termal yanıklar

Genitallerin termal yanıkları esas olarak alevden kaynaklanır, fakat aynı zamanda kaynayan su veya yağ (haşlanma ile) yoluyla da oluşur. Genital yanıklar tipik olarak debridman olmaksızın tedavi edilebilen birinci derece ve ikinci derece yanıklardır ve genellikle topikal antimikrobiyal merhem, genellikle% 1 gümüş sülfadiyazın gerektirir. Genital üçüncü derece yanıklar derhal cerrahi müdahale ile tedavi edilmelidir, çünkü konservatif tedavi sadece enfeksiyon insidansının artmasına, daha uzun iyileşme süresine ve hastane yatışlarına ve yanık izi kontraktürüne neden olur (Kesiktaş, Tabakan, 2106, Özer, 2106, Zor, Alhan & İskender, 2010).

Elektrikli yanıklar

Yanıkların derinliği ve derinliği yanıltıcı olabileceğinden, elektrik yanıkları yıkıcı olabilir. Hasar genellikle yüzeyde açıkça görülebilenin ötesindedir ve derinin ve çevredeki yapıların kapsamlı bir keşfi, hasarın boyutunu değerlendirmek için garanti edilir. Elektrik yanıkları için kapsamlı bir çalışma, herhangi bir ilgili mesane, rektum, pelvik organ veya iskelet hasarı için sistoskopi, sigidosidoskopi, vajinal spekulum muayenesi (varsa) ve pelvik radyografi ile yapılan muayeneyi içerir. Hemoglobininüri ve miyo-globininüri için akut böbrek hasarına neden olabileceğinden idrar tahlili yapılmalıdır (Kesiktaş, Tabakan, 2106).

Kimyasal yanıklar

Kimyasal yanıklar, giysinin uzaklaştırılması ve bol miktarda steril su ile agresif yıkama ile yönetilmelidir. Ancak, yapışan giysileri çıkarılmamalıdır. Maruziyetin korunması ve kimyasalın konsantrasyonu, hasarın derecesi ile doğru orantılıdır. Nötralize edici ajan aranması gerekli değildir, zaman bu hastalar için önemli olduğu için; yanıkların çoğu en iyi steril su irigasyonu ile yapılır (Özer, 2106).

Üretra travmaları

Üretra travmaları; travmanın oluş biçimi ve etkindiği bölgeye göre sınıflandırılır. Erkek üretrası, ürogenital diyafram tarafından ayrılan posterior (prostatik ve membranöz segment) ve anterior (bulbar ve pendüler segment) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kadın üretrası ise yalnızca posterior üretradan oluşur. Üretral yaralanmaya komşu organ yaralanmaları da (rektum, vajen, mesane gibi) eşlik ediyorsa “kompleks yaralanma” olarak sınıflandırılır (Allen,Morey & Dugi,2016).

Günümüzde görülen üretra travmalarının nedenlerine bakıldığında sıklıkla iyatrojenik neden karşımıza çıkmaktadır. Böyle durumlarda eşlik eden intraabdominal yaralanma ihtimali yüksektir (%80-90). Günümüzde, radyoterapi ve prostat cerrahisi gibi iyatrojenik posterior üretra yaralanmaları da giderek artan bir problemdir(Allen,Morey & Dugi,2016).

Üretral yaralanmaların tedavi yönetiminde etkilenen üretra bölgesi, travma nedeni ve eşlik eden organ yaralanmalarının belirlenmesi önemlidir. Posterior üretral yaralanmaların büyük çoğunluğu (%72) pelvis kırıklarına bağlıdır. Çoğunlukla motorlu araç kazaları, düşme ve iş kazaları sonucunda meydana gelirler. Üretral travmalar tek başına genellikle yaşamı tehdit etmese de pelvis kırıklarına eşlik eden torakal yaralanmalar, abdomen ve spinal kord yaralanmaları hayatı tehdit edebilir (Tekgül & ark, 2016).

Üretral travmanın en yaygın iki komplikasyonu, üretral striktürlerin gelişimi ve erkeklerde impotans riskidir. İmpotans gelişmesinin nedeni, penisin kavernöz cisimleri, kan damarları ya da bu bölgeyi besleyen sinirlerin hasar görmesidir. Üretral yaralanmalarında öncelikli bakım girişimi, üretral ya da suprapubik kateter ile drenajının oluşturulmasıdır. Bazı durumlarda üretranın derhal primer cerrahi onarımı önerilirken, diğer taraftan da cerrahi uygulamadan, üretral kateter etrafında iyileşme olup olmadığını görmek için 2-3 hafta beklemek tercih edilmelidir.

Bekleme döneminde, birey, enfeksiyon gelişimi ve devam eden idrar ekstravazasyonu için izlenmiş olmalıdır ((Tekgöl & ark, 2016).

KAYNAKÇA

- Akbulut MF., Tunç HM. (2016) Ürogenital travmalar. Türkiye Esru Asistan El Kitabı. İstanbul Tıp Kitapevi. 297-99.
- Allen, F & Morey,AF & Dugi III. (2016) Genital and lower urinary tract trauma chapter 88 . Campbell's 4.Urological Trauma. EAU Guidelines uroweb
- Andrew, J, Chang, MD & et al. (2013). Advances in diagnosis and management of genital injuries , Urol Clin N Am 40 ,427–438
- Darren, J. Bryk & Lee, CZ.(2016) Guideline of guidelines: a review of urological trauma guidelines, BJU Int . 117: 226–234 wileyonlinelibrary.com
- Jill ,C & Jack, W (2006) Diagnosis and management of testicular ruptures. Urologic Clinics of North America , Genito Urinary Trauma.111-116
- Kesiktaş, E, Tabakan, İ (2016). Genital bölge yaralanmaları:elektrik yanıkları. turkiye klinikleri journal of plastic surgery special topics, 5.3: 55-59.
- Koifman, L, Barros R, & et al. (2010). Penile fracture: diagnosis, treatment and outcomes of 150 patients. Urology ; 76: 1488–92
- Lucas, PA, Page & et al. (2012). The impact of genital trauma on wounded servicemen: Qualitative study, Injury, Int. J. Care Injured 45 (2014) 825–829 Urology
- Morey, AF & Dugi, DD. (2012) Genital and lower urinary tract trauma. Campbell Walsh Urology. 10th ed. Phila- delphia: Saunders Elsevier. p 2495-509.^[1]_[SEP]
- Özer, F. (2016). Özel bölge yanıkları. Türkiye Klinikleri Journal of Plastic Surgery Special Topics, 2016, 5.2: 45-50.
- Simhan, J, Rothman & Canter D (2012). Gunshot wounds to the scrotum: a large single-institutional 20-year experience. BJU Int; 109: 1704–7^[1]_[SEP]
- Tekgül, S.,Türkeri, L, Esen, A. & Alıcı B.(2016) Ürogenital travmalar ürolojik cerrahi derneği üroloji masaüstü başvuru kitabı, ankara Sis Kitapevi. 309-342
- Wessells, H & Long, L. (2006) Penil and genital injuries urologic. Clinics of North America , Genito Urinary Trauma; 117-126.
- Zor, F, Alhan, D &İskender, S. (2010). Özel bölge yanıkları. Türkiye Klinikleri Journal of Plastic Surgery Special Topics, 2010, 2.1: 78-84.

Hemşirelerin Afetlere Hazır Oluş Durumlarının Önemi

Nurhan BİNGÖL¹
Ayşe Saba YALÇIN²

Giriş

İnsanların yaşamını aksatan, pek çok alanda kayıplar yaratan ve toplumları olumsuz etkileyen doğal veya insan kaynaklı olaylara afet denilmektedir (Yalçın, 2018). Afetler genel olarak “doğal” ve “insan kaynaklı” şeklinde sınıflandırılır. Hemen her gün dünyada can ve mal kayıplarının yaşandığı büyük doğal afetler meydana gelmektedir. (Yavaş, 2005). Başlıcaları deprem, heyelan, sel baskını, çığ vb. afetlerdir (Ersöz, 2013). Önceden tahmin edilememesi ve sonrası yaşanan çaresizlik nedeniyle farklı stres tepkilerine yol açabilen deprem, beklenmedik bir anda meydana gelerek bireyler üzerinde şok etkisi yapabilen, duygusal, bilişsel ve sosyal sorunlara yol açabilen psikolojik anlamda bir travma, sonuçları ile toplumu derinden etkileyen doğal bir afettir (Yalçın, 2012)

Kimyasal sızıntılar, çeşitli kazalar, yangın, patlama, nükleer savaş, elektrik şoku vb. çeşitli istenmeyen olayların sonucunda insan kaynaklı afetler ortaya çıkmaktadır (Vijayan Iyer & Mastorakis, 2006; Cavallo, Treadway & Funaro, 2010). Birleşmiş Milletler doğal afetleri seller, fırtınalar, kuraklıklar, orman yangınları, yüksek ısı gibi hidrometeorolojik afetler, depremler, tsunamiler, volkanik patlamalar gibi jeofiziksel afetler ve salgın hastalıklar halinde görülen biyolojik afetler olarak sınıflandırmaktadır. Endüstriyel kazalar, ulaşım kazaları gibi kendiliğinden ya da insanlar nedeni ile gelişebilen teknolojik afetler (Moe & ark., 2007), kısa, orta ya da uzun süreler içinde etkiler oluşturabilir (Akın, 2012).

Afetlerden kaçınılamadığından toplumlar, korunmak için önlemler almaktadır. Tehlikelerle, mücadele konusunda sivil savunma, acil durum yönetimi ve afetlere hazırlık, planlama, olay anında hızlı müdahale, etkili uygulama ve iyileştirme süreçlerini kapsayan afet yönetimi sistemleri oluşturulmuştur (Akyel, 2007; Işık & ark., 2012).

Afetler bireysel ve toplumsal düzeyde pek çok zararlı sonuçlara, ülkelerde ekonomik gelişme sürecinin aksamasına yol açmaktadır (Yılmaz, 2003). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm ülkelerde bu konuya hazırlıklı olmanın önemi ve etkin stratejilerin belirlenmesi konusunda uyarılarda bulunmuştur. Afet hazırlığı, afet öncesinde yapılması gereken planlama, uygulama halkın konuya ilişkin bilgilerle eğitilerek bilinçlendirilmesi gibi faaliyetlerin sürekli olarak devam ettirildiği bir süreçtir (Şahin, 2009).

Afetlerde Hemşirelik

21.Yüzyılda yaşanan afetler, sağlık hizmetlerinin ve bu konuda hemşireliğin rolünün öneminin anlaşılmasına yol açmıştır. Hemşirelerin afet yönetiminde aktif rollerini gerçekleştirmeleri için hazır oluş düzeyleri, bilgileri ve teknolojiyi takip etme durumları önemlidir. Afetler aniden ortaya çıktığından, bu konuda en iyi yol, afet gerçeği ile yaşamayı öğrenmek ve erken önlemler ile planlamayı yaparak uygulayabilmektir. Afetlerin olumsuz

¹ Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

² Psk. Dr., Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Emekli Öğretim Görevlisi

etkilerinin azaltılmasına yönelik olarak planlanan çalışmalarda yeni gelişmeler ile bu doğal ve insan kaynaklı olaylar arasındaki ilişkiler iyi kavranmalı, riskleri azaltabilmek için en uygun yöntemler kullanılmalıdır (Çakır, 2007).

Deprem gibi acil durumlar, sağlık hizmetleri ve özellikle hemşireler hızlı ve etkin bir şekilde müdahale ederek, yaralıların tedavi edilmesi ve yaşamsal destek sağlanması konusunda kritik bir rol oynamaktadır.

Acil Tıbbi Müdahale: Deprem sonrasında afetzedelerin gereksinimlerini karşılayabilmek hemşirelerin önemli bir görevidir. Hemşireler, ilk yardım uygulamalarıyla yaralılara müdahale eder, kanamaları durdurur, solunum desteği sağlar ve yaşamsal fonksiyonları izler. Ayrıca, tıbbi malzemelerin yönetimi ve acil ilaç tedavisi gibi konularda da aktif rol alır (Ardıç, 2023).

Hastane ve Acil Servis Yönetimi: Deprem sonrasında hastaneler ve acil servisler genellikle yoğun bir şekilde kullanılır. Hemşireler, hastaların kabulü, triyaj işlemleri ve kaynakların etkin bir şekilde kullanılması gibi konularda yönetim rolü üstlenir. Hastaların önceliklendirilmesi ve tedavi planlaması gibi kararların alınmasında hemşirelerin deneyimi ve bilgisi büyük önem taşır (Yıldırım, Bozbek & Urfa, 2022).

Psikososyal Destek: Deprem, afetzedeler üzerinde ciddi psikolojik etkilere neden olabilir. Hemşireler, hastaların ve ailelerinin psikososyal destek ihtiyaçlarını karşılamada önemli bir role sahiptir, stres altında çalışan diğer sağlık personelinin de psikolojik ihtiyaçlarını destekleyerek, moral ve motivasyon sağlar (Şavur & Arslan Tomas, 2010).

Halk Sağlığı ve Hastalık Kontrolü: Deprem sonrasında, hemşireler, halk sağlığı konularında eğitim ve danışmanlık hizmetleri sunarak, hijyen uygulamalarını teşvik eder ve salgın hastalıkların önlenmesi ve kontrolünü sağlar. Aynı zamanda, aşı kampanyaları ve sağlık taramaları gibi önleyici sağlık hizmetlerinin düzenlenmesinde de aktif rol oynar (Cangöl Söğüt, 2023).

Afetlerde Hemşirelik Algısı

Algı, kişilerin uyarınları duyu organları ve hisleri ile anlam vererek yorumlamasıdır. Zaman içinde yeni yaşantılar bireyler arasında bir olay ya da duruma karşı algılama farklılıklarına neden olabilir (Bakan & Kefe 2012). Afet bilgisi, kişinin uygulayabildiği bilgileri, algılanan afet bilgisi de kişinin konuya ilişkin duygulara verdiği anlamdır. Yaşamda bireyin bilgileri ile algılarının dengede olmadığı pek çok konu olabilmektedir. Afetler konusunda da yeterli bilgi düzeyine sahip bir hemşire, eğer bu travmatik yaşantılar karşısında kendini yönetmekte güçlük yaşıyor ise kendine olan güveni yeterli olamayacağından afet anında ve sonrasında bilgilerini uygulamada başarısız olabilir. Afet yönetiminde istenmeyen böyle bir durumla karşılaşmamak için hemşirelerin afetlere karşı algılarının güçlendirilmesi önemlidir. Uygulamalı afet eğitimlerine düzenli olarak katılım sağlandığında hemşireler travmatik yaşantılara karşı hazır oluş düzeylerini yükseltebilecektir. Yeterince bilgilendirilmemiş ve uygulamalara katılamamış hemşireler stres yönetimindeki başarısızlık ile afetlerde yardımcı olamayacaklardır. Bu nedenle uygulamalı afet eğitimlerinde güncel bilgilerin verilmesi, davranış değişikliği meydana getiren yöntemlerin kullanılması ve uygulamalarda katılıma özen gösterilmesi önemlidir. Bu şekilde afet eğitimleri almanın hemşirelerin afetlere karşı bakış açılarını, hazır oluş düzeylerini artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Tercan, 2015). Aldıkları eğitimler ile korku ve panik duyguları oluşturan afet gibi durumlara kendilerini hazır durumda hisseden hemşireler kendilerine güvenli yaklaşımı kullanırlar.

Hemşireler, bu süreçte desteklenerek başarılı olduklarını gördükçe, bilgi ve beceri düzeylerini arttırmalarının önemini anlayarak, bu durumu etkili iletişim becerileri ile devam ettireceklerdir (Çelik, 2010).

Hemşirelerin Afetlere Hazır Oluş Durumlarının Önemi

Afetlerde, insanlar tarafından en çok gereksinim duyulan ve başarısı sağlık hizmetleri içinde önemli rolü olan hemşirelerin konuya ilişkin algıları, hazır olma durumları ve konuya hızlı müdahale davranışları afet yönetiminde önemlidir (Veenema, 2006). Ancak konuya ilişkin yapılan çalışmalarda tüm hemşirelerin, afete hazırlık ve kurtarma faaliyetlerine katılarak afet öncesinde, olay anında ve daha sonra sağlık hizmetlerinin sunulmasında yeterli olmadığı, afet eğitimleri ile bilgilerinin artırılması gerektiği sonuçları ifade edilmiştir (Jennings Sanders, 2004; Fung, Loke & Lai, 2008). Sağlık elemanlarının içinde sayı olarak fazla olan hemşireler, afetlere hazırlıklı olma, anında müdahale ile uygulamalara katılma, afet sonrası bakım ve tedaviyi gerçekleştirme, birey ve toplumun sağlığının korunup geliştirilmesi için çevrelerine yönelik önlemleri alma görevleri ile afetlerle mücadelede önemli bir yere sahiptir (Fung, Loke & Lai, 2008; Thomas & Inglesby, 2011; Pourvakhshoori & ark., 2017).

Yapılan çalışmalarda, günümüzde birçok ülkede hemşirelerin, oluşabilecek afetlere karşı hazır olmalarının ve konuya ilişkin bilgi ve becerilerinin afet yönetimindeki önemi gösterildiğinden bu konuya yönelik bilgilerinin artırılarak, afetlerin tüm evrelerinde görev almaları gereği vurgulanmıştır (Zarea & ark., 2014). Bu nedenlerle afet konusuna hazırlık ve gerekli uygulamaların nasıl yapılacağı hemşirelikte temel bir konudur (Olchin & Krutz, 2012). Sağlığı korumak, uzun süreli hastalıklarda sıkıntıları azaltabilmek, afetlerde yardımcı olabilmek için aktif olarak çalışmaları gerekmektedir (Altun, 2005). Alana ilişkin sahip olunan bilgi ve becerilerin, planlı ve ortamlara uyabilen kullanımı ve çalışmaların diğer sağlık elemanları ile işbirliği içinde yürütüldüğü afet hemşireliğinin amacı, afeti yaşamış olan bireylere bu hizmetleri başarı ile sunarak onları en iyi sağlık düzeyine ulaştırabilmektir (Cox & Briggs, 2004). Hemşirenin bu konudaki başarısı, hazır olma durumuna, geçmiş yaşantılarına, bilgilerine ve sorumluluklarını gerçekleştirme heyecanına bağlıdır.

Hemşirelerin, aniden meydana gelerek bireylerde zihinsel psikolojik sosyal yönlerden karışıklık yaratan afetlerle mücadele edebilmek için, konuya ilişkin bilgilerinin güncel tutulması ve uygulamalar ile pratik yapmaları önemlidir. Böylelikle, afete verilen ilk tepki sürecinde, hemşireler güçlü şekilde müdahalede bulunabilecektir (Cox & Briggs, 2004). Ancak afetlerde hemşireliğin bu önemli rolü konusundaki araştırmalar ve modeller yeterli sayıda değildir (Çelik, 2010).

Hemşirelerin afetler konusundaki sorumlulukları;

- Afet öncesi hazırlık,
- Afet anı ve
- Afet sonrasını kapsayan üç aşamada incelenir (Demirtaş, Sezer & Ergun, 2013).

Afet Öncesi Hazırlık; Aşamasında, konuya ilişkin hazırlık algılarını değerlendirerek, afet yaşanan bölgede uygulama planlarını ve kurumunun konuya yönelik etkinliklerine katılarak sorumluluklarını gerçekleştirmelidir. Her insanın kişiliği farklı olduğuna göre, örneğin deprem gibi doğal afetlere gösterilen tepkilerin de ayrı olacağını bilerek davranmalı, sağlık elemanları ile birlikte, bütüncül olarak çeşitli eğitimler ve afet uygulamaları ile halkın farkındalığını artırmalıdır.

Afet Anı; Olay anında kurumda ise konuya ilişkin görevlerini gerçekleştirmeli, acil bakım ve tedavi gereksinimleri için ilaç ve malzeme kontrolü yapmalıdır. Afetlere gösterilen

tepkiler farklı olsa da olayın psikolojik etkilerinden kurtulmak mümkün olduğundan afetten etkilenen halka duygusal, sosyal, bilişsel sorunlarında destek olabilmelidir.

Afet Sonrası; Afet bölgesinde, ölüm oranını azaltmak, öncelikli tedavi ve nakli gerekenlerin belirlenebilmesi için ve ulaştırıldıkları sağlık kuruluşlarında gereksinimlerinin karşılanmasında, halk sağlığı ekip üyeleri ile işbirliği halinde koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlanmasında yardımcı olmalıdır. Afet yaşandıktan sonra barınma sorunu yaşayan bireylere hastalıkların önlenmesi, acil bakım, ilkyardım hizmetlerine katılmalıdır.

Hastanenin tüm birimlerinde çalışan hemşireler görevlerini yürütürken, hastane afet planının aktif hale dönüşmesindeki sorumlulukları da yerine getirmektedir. Afetlerde yönetici hemşireler, halka sunulan hizmetlerde başarı için afet yönetim fonksiyonlarını iyi bilmeli ve öğrendiklerini etkili olarak uygulayabilmelidir (Vatan & Salur, 2010). Afet yönetiminde hemşirelerin eğitimleri boyunca kazandıkları bilgi ve beceriler güncel tutulmadığından, afet anında gereken temel bilgiler ihmal edilmekte ve bu nedenlerle uygulamalarda başarısızlık yaşanmaktadır.

Sonuç

Deprem gibi afetler toplum sağlığını ve sağlık hizmetlerinin düzenli işleyişini ciddi şekilde etkileyen olaylardır. Hemşireler, deprem anında sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ve etkinliği için kritik bir role sahiptir. Bu önemli sorumluluğu yerine getirebilmesi için acil tıbbi müdahale, hastane yönetimi, psikososyal destek ve halk sağlığı gibi alanlarda hemşirelerin bilgi ve becerileri büyük önem taşır. Hemşirelerin afetlere yönelik hazırlık, eğitimler ile sürekli kendilerini geliştirmeleri, acil durum yönetimindeki başarıyı etkiler. Hemşirelerin bu zorlu dönemlerdeki başarılı çalışmaları, toplum sağlığı ve afet yaşayanların iyileşme sürecine büyük katkı sağlar.

Türkiye’de konuya ilişkin yapılan çalışmalarda genel olarak, hemşirelerin afetlerle mücadele konusunda kendilerini hazır hissetmedikleri, güncel bilgi ve becerilere sahip olmadıkları, yeterli düzeyde eğitim alamadıkları, afetlere hazırlık ile ilgili örgütsel hedeflerin de yetersiz olduğu söylenebilir. Araştırmalarda elde edilen sonuçlara göre hemşirelerin aldıkları uygulamalı eğitimler sonucu bilgi ve becerilerinin artması ile afetlere hazır oluş düzeylerinin yükselmesinin, afet yönetimindeki önemi görüldüğünden, üniversitelerin hemşirelik bölümü ders programlarında konuya ilişkin derslerin teorik ve uygulamalı olarak işlenmesi, hastanelerde düzenli hizmet içi programlar ile hemşirelerin afetler konusunda hazır oluş düzeylerinin, kurumlarda afet yönetimi farkındalığının artırılması, afet politikalarının geliştirilmesi önerilebilir.

Yeni planlanacak olan çalışmalarda, konunun önemi nedeniyle hemşirelerin afetlere ilişkin algılarının ve hazır oluş durumlarındaki bireysel ve örgütsel engellerin ve onları afet yönetiminin tüm aşamalarına hazırlamada geliştirilecek stratejilerin neler olduğu konuları ele alınabilir. Küresel bir sorun olan bu önemli konuda yeni uluslararası araştırmaların hazırlanması da önerilebilir.

KAYNAKÇA

- Akın, C. (2012). Teknolojik afetler. 65. *Türkiye jeoloji kurultayı*, s.164.
- Akyel, R. (2007). Afet Yönetim sistemi: Türk afet yönetiminde karşılaşılan sorunların tespit ve çözümüne ilişkin bir araştırma. Çukurova üniversitesi, sosyal bilimler enstitüsü. Adana.
- Altun, İ. (2005). Depremi etkilerinde hemşirelerin sorumlulukları. Deprem sempozyumu, 1485- 1486.
- Ardıç, M. (2023). Afetlerde tıbbi müdahale. Ayhan Durmuş, Mustafa Amarat (Ed.), *Olağandışı durumlarda sağlık yönetimi içinde* (s.175-207). İstanbul: Efe Akademi
- Bakan, İ. & Kefe, İ. (2012). Kurumsal açıdan ve algı yönetimi. *Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi iktisadi ve idari bilimler dergisi*, 2(1), 19-34.
- Cangöl Söğüt, S. (2023). Afetler ve Halk Sağlığı. Hale Uyar Hazar (Ed.), *Sağlık & Bilim 2023 Hemşirelik-I içinde* (s.9-16). İstanbul: Efe Akademi
- Cavallo, E., Treadway, M. & Funaro, B. (2010). The economics of natural disasters. *Ideas for development in the americas*, 22, 2-16.
- Cox, E. & Briggs, S. (2004). Disaster nursing new frontiers for critical care. *Critical care nurse*, 24, 16-22.
- Çakır, B. (2007). Afet ve acil durum yönetimi: bolu belediyesi örneği. *Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Abant izzet baysal üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü*.
- Çelik, F. (2010). Türk kızılaiy'nda çalışan hemşirelerin afetlere hazır oluşluk durumları. *İstanbul üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü*.
- Demirtaş, H., Sezer, A. & Ergun, A. (2013). Afet yönetiminde halk sağlığı hemşirelerin rol ve sorumlulukları. *F.N. Hem. Derg*, 21(2), 122-18.
- Ersöz, F. (2013). Doğal afetler ve sağlık kurumlarının kriz yönetimi. *Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü*.
- Fung, O.W.M., Loke, A.Y. & Lai, C.K. (2008). Disaster preparedness among Hong Kong nurses. *Journal of advanced nursing*, 62:6, 698-703.
- Işık, Ö., Aydınlioğlu, H.M., Koç, S., Gündoğdu, O., Korkmaz, G. & Ay, A. (2012). Afet yönetimi ve afet odaklı sağlık hizmetleri. *Okmeydanı tıp dergisi*, 28, 82-123.
- Jennings Sanders, A. (2004). Teaching disaster nursing by utilizing the jennings disaster nursing management model. *Nurse education in practice*, 4: 1, 69-76.
- Moe, T.L., Gehbauer, F., Sentz, S. & Mueller, M. (2007). Balanced scorecard for natural disaster management projects. *Disaster prevention and management*, 16:5, 785-806.
- Olchin, L. & Krutz, A. (2012). Nurses as first responders in a mass casualty. *journal of trauma nursing. The official journal of the society of trauma nurses*, 19:2, 122-129.
- Pourvakhshoori, N., Norouzi, K. Ahmadi, F., Hosseini, M. & Khankeh, H. (2017). Nursing in disasters: a review of existing models. *International emergency nursing*, 31, 58-63.
- Şahin, N (2009). Afet yönetimi ve acil yardım planları. *TMMOB İzmir kent sempozyumu*.
- Şavur, E. & Arslan Tomas, S. (2010). Terör olayları sonrasında psikososyal destek hizmetleri. *Kriz dergisi*. Volume: 18 Issue: 1, 45 – 58.

Tercan, B. (2015). Hemşirelerin afetlere karşı hazır olma durumları ve hazırlık algıları. *Yüksek lisans tezi. T.C. Gümüşhane üniversitesi sosyal bilimler enstitüsü afet yönetimi anabilim dalı.*

Thomas, V. & Inglesby, M.D. (2011). Progress in disaster planning and preparedness since 2001. *JAMA*, 306: 12, 1372-1373.

Vatan, F. & Salur, D. (2010). Yönetici hemşirelerin hastanelerdeki deprem afet planları konusundaki görüşlerinin incelenmesi. *Maltepe üniversitesi hemşirelik bilim ve sanatı dergisi*, 1(3), 32-44.

Veenema, T. G. (2006).Expanding education opportunities in disaster response and emergency preparedness for nurses. *Nursing education perspectives*, 27: 2, 93-98.

Vijayan Iyer, G. & Mastorakis, N. E. (2006). Important elements of disaster management and mitigation and design and development of a software tool. *Proceedings of the 7th WSEAS international conference on mathematics and computers in business and economics*, Cavtat, s.102-121.

Yalçın, S. (2012). Depremle yaşamayı öğrenmek. *Songür eğitim hizmetleri*.

Yalçın, S. (2018). Sağlık psikolojisi. *Songür eğitim hizmetleri*.

Yavaş, H. (2005). Doğal afetler yönüyle Türkiye’ de belediyelerde kriz yönetimi. 1. Baskı, Ankara: Orion Yayıncılık.

Yıldırım, Ö. A., Bozbek, M. & Urfa., S. (2022). Afet durumunda triyaj ve acil servis yönetimi. *TOTBİD dergisi*, 21:260-267.

Yılmaz, A. (2003). Afet yönetimi. 1. Baskı, Ankara: Pegem A Yayıncılık.

Zarea, K., Beiranvand, S., Sheini Jaber, P. & Nikbakht Nasrabadi, A. (2014). Disaster nursing in Iran: *Challenges and opportunities*. *Australasian emergency nursing journal*, 17: 4, 190-196.

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mezuniyet Sonrası Kariyerlerine Yönelik Düşüncelerinin Değerlendirilmesi

Dilek ERDEM
Ali BUHUL

Giriş

Tıp eğitimi ülkenin sağlık gereksinimlerini karşılayabilecek, sağlık sorunlarını önleyebilecek ve çözüm üretebilecek yeterliğe sahip hekimler yetiştirmek amacıyla sağlık alanı altında tıp fakültelerinde yapılan eğitim ve öğretim faaliyetlerini kapsamaktadır. Türkiye’de tıp eğitimi lisans düzeyinde 81’i devlet üniversitesi, 31’i vakıf üniversitesi olmak üzere toplamda 112 üniversitede yer alan tıp fakültelerinde verilmektedir (Wikipedia, 2022). Ülkemizde tıp fakültelerinin süresi 6 yıl olup, mezunlarına yüksek lisans derecesi verilmektedir. Eğitim ve öğretim süreci genel olarak 3 yıl temel bilimler, 2 yıl klinik bilimler ve son yıl intörnlük eğitimi olarak planlanmaktadır.

Ülkemizde, tıp fakültesi öğrenciliğinin son yılı “intörnlük” olarak adlandırılır. Bu dönemde öğrenciler, öğretim üye ve yardımcıları gözetiminde sorumluluk alarak klinik karar verme süreçlerine ve uygulamalarına aktif bir şekilde katılmakta, kendilerini hekimliğe hazırlamaktadırlar (YÖK, 2018). Tıp fakültelerinin 6. sınıf öğrencileri intörnlük uygulamalarını fakülteleri tarafından belirlenen anabilim dalı/bilim dallarında 12 ay kesintisiz süre ile hastanelerde yapmakta, bu son yıllarında hastanelerdeki farklı birimlerde belirli sürelerde stajlarını yaparak hekimliğe hazırlanmaktadırlar.

Tıp fakültesinden mezuniyet şartlarını başarı ile tamamlayan öğrenciler tıp doktoru unvanını alarak mezun olmaktadır. Tıp doktorları, sağlık hizmetlerinin yürütüldüğü farklı kademelerdeki tanı ve tedavi hizmetleri, sağlık danışmanlığı, sağlık eğitimi ve araştırmaları ile sağlık kurumları yöneticiliği alanlarında çalışabilmektedirler. Tıp doktorları mezuniyetleri sonrasında pratisyen hekim olarak kariyerlerine devam edebilecekleri gibi, belli bir alanda uzmanlaşarak kariyerlerine uzman doktor olarak da devam edebilme imkânına sahiptir. Bununla birlikte, belirli yeterliklerin yerine getirilmesi şartıyla tıp doktorları akademik kariyer yapma olanağına da sahiptirler.

Tıp fakültesi mezunları zorunlu devlet hizmeti görevlerini tamamladıktan sonra, kamuya ait veya özel sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışabilmektedirler. Mezuniyet sonrasında “Pratisyen doktor” olarak aile-toplum sağlığı merkezleri gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinde, özel ve resmi hastanelerde, poliklinik ve muayenehanelerde, rehabilitasyon merkezleri gibi diğer tedavi kurumlarında, evde bakım hizmeti veren kuruluşlarda ve benzeri tanı ve tedavi hizmeti yürüten kurumlarda çalışabilirler.

Lisans düzeyinde tıp eğitimi aldıktan sonra mezun olan tıp doktorları istekleri, ilgileri ve kabiliyetleri doğrultusunda bir tıp alt alanında uzmanlaşabilmektedirler. Uzmanlık eğitimini de başarı ile tamamlayan tıp doktorları uzman doktor unvanı alabilmektedirler (Sağlık Bakanlığı, 2020). Belli bir alanda uzmanlaşmak isteyen pratisyen hekimler, ÖSYM tarafından yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavına (TUS) girmek zorundadırlar. İlgili branş için yeterli puan

aldıkları takdirde ve mevzuat ile belirlenen asgari yabancı dil seviyesini gösterir sınav puanına sahip olmak şartıyla üniversite hastanelerinde veya Sağlık Bakanlığı'na bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde kazandıkları bu alanda araştırma görevlisi olup uzmanlık eğitimi yapabilirler. Bu durumda zorunlu devlet hizmeti, uzmanlık eğitimi sonrasına ertelenir. Süresi seçilen uzmanlık alanına göre üç ila beş yıl arasında değişen bu eğitim ve öğrenim sırasında maaşlı araştırma görevlisi olarak çalışırlar. Bu süre sonunda başarılı olurlarsa, “Uzman Tıp Doktoru” unvanını kazanırlar. Uzmanlık alanına bağlı olarak daha ileri uzmanlaşma eğitimi almak isteyen uzman doktorlar “Yan Dal Uzmanlığı” eğitimi için yine ÖSYM tarafından yapılan Tıpta Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı (YDUS) ile uzmanlık alanlarının bir yan dalında eğitim alabilirler (TC Resmi Gazete, 2014). Uzman doktorlar kamuya, özel sektöre, vakıflara ait birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmeti verilen sağlık kuruluşlarında, hastanelerde, sağlıkla ilişkili organizasyonlarda görev yapabilmektedirler.

Tıp doktorları için akademik kariyer üç farklı alanda etkin olma fırsatı sağlamaktadır. Bunlardan ilki tıp fakültesi eğitimi, tıpta uzmanlık eğitimi ve yan dal uzmanlık eğitimi alanlarında eğitim vermektir. İkincisi eğitim ve araştırma hastanelerinde ,üniversite hastanelerinde sağlık hizmeti sunmaktır. Üçüncüsü ise sağlık alanında araştırmalar yapmaktır. Akademik kariyer seçmek isteyen uzman ya da yan dal uzmanı olan doktorlar, ilgili kurumun kadro koşullarını sağladıkları durumda, üniversitelerde ya da kamuya ait eğitim araştırma hastanelerinde öğretim görevlisi / öğretim üyesi olarak kariyerlerine devam edebilmektedirler. Tıp Doktoru diplomasını alan mezunlar için günümüzde önem kazanan diğer bir seçenek, ilgilendikleri temel tıp bilimleri ya da interdisipliner alanlarda doktora (PhD) yapmalarıdır (“İzmir Ekonomi Üniversitesi”, t.y.).

Sağlık sektöründeki kalitenin yükseltilmesi, sağlık kurum ve kuruluşlarındaki verimin artırılması ve vatandaşların sağlık sektöründen aldıkları hizmete ilişkin memnuniyet düzeylerinin yükseltilmesi amacıyla yapılacak olan çalışmaların planlanması için bu yapılan çalışmanın bir yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda doktor adaylarının kariyerlerine ilişkin algılarının belirlenmesinin bu konuda önemli bir farkındalık yaratacağı öngörülmektedir.

Bu araştırmada ‘‘Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Mezuniyet Sonrası Kariyerlerine Yönelik Düşüncelerinin Değerlendirilmesi’’ amacına yönelik olarak aşağıda yer alan alt problemlere cevap aranmıştır.

- 1.) Öğrencilerin, kariyerlerine devam etmek istedikleri statülerine ilişkin görüşleri nelerdir?
- 2.) Öğrencilerin istedikleri uzmanlık alanlarına ilişkin görüşleri nelerdir?
- 3.) Öğrencilerin mesleklerini yapmayı düşündükleri kurum/kuruluş türüne ve statüsüne ilişkin görüşleri nelerdir?
- 4.) Öğrencilerin mesleklerini yapmayı düşündükleri ülkeye ilişkin görüşleri nelerdir?
- 5.) Öğrencilerin kariyer gelişimlerine yönelik yaptıkları çalışmalara ilişkin görüşleri nelerdir?

Yöntem

Araştırmanın Modeli

Bu araştırma, nitel araştırma yöntem ve teknikleri kullanılarak yapılmış bir araştırmadır. Nitel araştırmaların en belirgin özelliklerinden biri de doğal ortamında oluşan olgu yada davranışlar üzerine yoğunlaşarak araştırma yapmaktır (Büyüköztürk vd., 2016). Nitel araştırmalar, bireylerin iç görülerini elde etmede ve deneyimlerini ortaya çıkarmada son derece

yararlıdır (Leech ve Onwuegbuzie, 2007). Çalışmada, nitel araştırma yöntemlerinden biri olan fenomenoloji deseni kullanılmıştır.

Fenomenoloji Türkçede olgubilim olarak da adlandırılmakta ve bireylerin bakış açısından algı ve deneyimlerini ön plana çıkarmayı hedefleyen bir nitel araştırma deseni olarak karşımıza çıkmaktadır (Ersoy, 2017). Farkında olup da ayrıntılarıyla bilgi sahibi olmadığımız olgulara odaklanan olgubilim deseni, bireylerin bir olguya ilişkin görüşlerini, düşüncelerini, yaşantılarını ve bunlara yükledikleri anlamları ortaya çıkarmak amacıyla kullanılmaktadır (Yıldırım ve Şimşek, 2013).

Çalışma Grubu

Araştırmanın ulaşılabilir evrenini 2022-2023 akademik yılında, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim gören öğrenciler oluşturmaktadır.

Bu araştırmanın çalışma grubu, ölçüt örnekleme yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Ölçüt örnekleme yöntemindeki temel anlayış, araştırmacı tarafından daha önceden kriter olarak belirlenen ölçütleri karşılayan tüm durumların çalışılmasıdır (Yıldırım ve Şimşek, 2013). Bu çalışmada, öğrencilerin 5. ve 6. sınıf seviyesinde olmaları ölçüt olarak belirlenmiştir. Bu ölçüt belirlenirken bu sınıf düzeyindeki öğrencilerin mezuniyete daha yakın oldukları düşünülmüş ve kariyer planlama algılarının daha baskın olacağı öngörülmüştür. Bu kriterleri sağlayan öğrenciler arasından görüşmeyi kabul eden toplam 16 öğrenciyle görüşmeler yapılmıştır. Görüşme yapılan öğrencilerin demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Görüşmeye Katılan Öğrencilerin Demografik Özellikleri

Öğrenciler	Cinsiyet	Okuduğu Sınıf	Uyruğu
Ö1	Erkek	6. Sınıf	TC
Ö2	Kadın	6. Sınıf	TC
Ö3	Kadın	6. Sınıf	TC
Ö4	Kadın	6. Sınıf	TC
Ö5	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö6	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö7	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö8	Erkek	5. Sınıf	TC
Ö9	Erkek	5. Sınıf	TC
Ö10	Erkek	5. Sınıf	TC
Ö11	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö12	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö13	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö14	Kadın	6. Sınıf	TC
Ö15	Kadın	5. Sınıf	TC
Ö16	Kadın	6. Sınıf	TC

Tablo 1 incelendiğinde görüşmeye katılan öğrencilerin tamamının Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olduğu, katılımcılardan 4’ünün (%25) erkek, 12’sinin (%75) kadın olduğu görülmektedir. Ayrıca katılımcıların 6’sının (%37,5) 6. sınıf öğrencisi, 10’unun (%62,5) ise 5. sınıf öğrencisi olduğu görülmektedir.

Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası kariyerlerine yönelik düşüncelerini belirlemek amacıyla araştırmacı tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış

görüşme formu kullanılmıştır. Çünkü yarı yapılandırılmış görüşmeler sabit seçenekli cevaplamanın yanında belli bir alanda derinlemesine inceleme yapılmasını da sağlamaktadır (Büyüköztürk vd.,2016). Nitel araştırmalarda kullanılan görüşmelerin en güçlü özelliği, araştırmacılara göremedikleri hakkında bilgi sağlama, gördükleri hakkında ise alternatif açıklamalar yapma fırsatı tanınmasıdır (Glesne, 2014). Görüşme formunun hazırlanma sürecinde geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları da yapılmıştır. Bu bağlamda, öncelikle literatür taraması yapılmış ve özellikle tıp eğitimi sonrası kariyer basamakları ile tıp doktorlarının çalışma alanlarına ilişkin kaynaklar incelenmiş ve elde edilen bilgiler doğrultusunda açık uçlu sorular hazırlanmıştır.

İç geçerlik açısından, hazırlanan sorular ile ilgili olarak 2 tanesi ölçme ve değerlendirme alanı uzmanı, 3 tanesi de tıp fakültesinde görev yapan toplam beş akademisyenin görüşleri alınmış ve alınan görüşler doğrultusunda gerekli düzenleme ve düzeltmeler yapılmıştır. En başta 5 soru olarak hazırlanan görüşme formu, 5 uzmandan 2 tanesinin ortak görüşü doğrultusunda revize edilmiş ve görüşme formuna son hali verilmiştir.

Kapsam geçerliliğinin sağlanması için uzman görüşleri alınan görüşme formu Türkçe öğretimi alan uzmanı iki akademisyenin de dil açısından görüşleri alınarak forma son şekli verilmiş ve araştırma grubu dışında yer alan üç öğrenciye ön uygulama yapılmıştır. Ön uygulama sonuçlarına göre, hazırlanan soruların katılımcılar tarafından anlaşıldığı belirlenmiştir.

Görüşme formu kişisel bilgiler ve görüşme sorularının yer aldığı iki temel bölümden oluşmaktadır. Kişisel bilgiler kısmında cinsiyet, öğrenim görülen sınıf seviyesi ve uyruğu başlıklarında demografik özellikleri tespit edici üç soru yer almaktadır. Görüşme soruları kısmında ise, görüşme esnasında katılımcıya yöneltilecek 5 soru yer almaktadır. Bazı soruların altlarında anlamayı kolaylaştıracak alternatif sorulara yer verilmiş ve yine bazı sorularda ayrıntıya inebilmek ve konuyu derinlemesine inceleyebilmek amacıyla sonda sorular kullanılmıştır.

Araştırma Verilerinin Toplanması ve Süreç

Araştırma verileri toplanmadan önce Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesinden, 22.12.2022 tarihli ve 4 karar sayılı etik kurul izni alınmıştır. Araştırmada kullanılan veriler Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesinde toplam 15 gün süren çalışma sonucunda toplanmıştır. Görüşme formunda yer alan sorular, 2022-2023 akademik yılında tıp fakültesinde okuyan öğrenciler arasından görüşmeyi kabul eden 4 erkek ve 12 bayan toplam 16 öğrenciye sözel olarak yöneltilmiştir.

Görüşmeler, görüşmecilerin istedikleri saatlerde ve günlerde yüz yüze görüşülerek yapılmıştır. Görüşmeler 15 – 35 dakika arasında değişen zamanlarda gerçekleştirilmiştir. Öğrencilerle yapılan görüşmelerde her bir öğrenciye kod verilmiştir. Kodların verilmesinde öğrencilerin görüşme numarası göz önünde bulundurulmuş ve öğrenciler Ö1 ile Ö16 arası numaralarla kodlanmıştır.

Verilerin Analizi

Bu araştırmanın verilerinin analizi nitel bir analiz tekniği olan betimsel analiz ile yapılmıştır. Bu analizin amacı, bulguların düzenli ve yorumlanmış şekliyle okuyucuya sunulmasıdır. Daha sonra yapılan betimlemeler açıklanır, yorumlanır, neden sonuç ilişkisi kurulur ve bir takım sonuçlara ulaşılır (Yıldırım ve Şimşek, 2013). Görüşme esnasında görüşmeciler vermiş olduğu cevaplar kâğıtlara araştırmacı tarafından yazılmış ve daha sonra bu cevaplar Microsoft Office Word programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır.

Yazılı hale getirilen veriler, araştırmanın alt problemlerinin sırasına göre araştırmacı tarafından kodlanmıştır. Daha sonra başka bir kodlayıcı tarafından veriler yeniden kodlanmış ve güvenilirlik hesaplaması yapılmıştır. Bilindiği üzere kodlayıcılar arası görüş birliği sağlanması, nitel araştırmaların güvenilirliğini artırmaktadır (Creswell, 2013; Fraenkel ve Wallen, 2008). Kodlayıcılar arası görüş birliği hesaplamasında $[\text{görüş birliği}/(\text{görüş birliği} + \text{görüş ayrılığı}) \times 100]$ formülü ile elde edilen değerin en az %80 olması beklenmektedir (Miles ve Huberman, 1994). Bu araştırma kapsamında yapılan kodlamalarda %90 benzerlik oranı elde edilmiştir. Kodlama sonrasında araştırmacı tarafından alt probleme uygun alt tema ve temalar üretilmiş frekanslarla birlikte bulgular kısmında tablolastırılarak sunulmuştur. Betimsel analizde, görüşleri etkili bir biçimde aktarmak için katılımcı görüşlerinden doğrudan alıntılara sıkça yer verilmiştir. Bulguların sunumunda, görüşlerin tekrarlanma sıklıkları frekanslarla belirtilerek her soru içindeki belirlenen temaların altlarına yazılmıştır. Katılımcıların verdikleri ilgi çekici ve çarpıcı cevaplar olduğu şekliyle alınmış ve katılımcının koduyla birlikte bulgular kısmında gösterilmiştir.

Bulgular ve Yorum

Birinci Alt Probleme İlişkin Bulgular ve Yorum

Tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrasında kariyerlerine hangi statüde devam edeceğini belirlemeye yönelik olarak araştırmaya katılan öğrencilere: *‘‘Mezuniyet sonrası kariyerinize hangi statüde devam etmeyi düşünüyorsunuz?, Belirtmiş olduğunuz statüyü tercih etme nedenlerinizi ayrıntılarıyla açıklar mısınız?’’* sorusu yöneltilmiştir. Nitel verilerin betimsel analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Mezuniyet Sonrası Kariyere İlişkin Öğrenci Görüşleri

Kategori	Alt Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	f
Mezuniyet Sonrası Kariyer	Statü	Uzman Hekim Olmak	Ö2-Ö3-Ö5-Ö12-Ö13-Ö16	6
		Önce Pratisyenlik Yapıp Sonra Uzman Olmak	Ö1-Ö4-Ö6-Ö7-Ö8	5
		Akademik Kariyer Yapmak	Ö10-Ö11	2
		Pratisyen Hekim Olmak	Ö14	1
		Yurtdışında Uzmanlık Yapmak	Ö15	1
		Alan Dışı Bir Sektörde Çalışmak	Ö9	1
	Tercih Nedeni	Belli Bir Alana Hâkim Olmak İstemek	Ö1-Ö2-Ö3-Ö5-Ö12-Ö13	6
		Biran Önce Ekonomik Bağımsızlığı	Ö6-Ö7-Ö8	3
		Pratisyenlik İle Tecrübe Kazanmak	Ö4-Ö6	2
		Tıp Eğitimi Vermek	Ö10-Ö11	2
		TUS Sınavına Hazırlanmanın Stresli	Ö14	1
		Türkiye’deki Çalışma Koşullarının	Ö15	1
		Zorunlu Görev Yapmaktan Kurtulmak	Ö16	1
		Hekimlikten Zevk Alamamak	Ö9	1

Tablo 2 incelendiğinde; öğrenciler ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler doğrultusunda mezuniyet sonrası kariyer statüsüne yönelik olarak; uzman hekim olmak ($f=6$), önce pratisyenlik yapıp sonra uzman olmak ($f=5$), akademik kariyer yapmak ($f=2$), pratisyen hekim olmak ($f=1$), yurtdışında uzmanlık yapmak ($f=1$), alan dışı bir sektörde çalışmak ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Kariyer tercih nedenine yönelik olarak; belli bir alana hâkim olmak istemek ($f=6$), biran önce ekonomik bağımsızlığı kazanmak ($f=3$), pratisyenlik ile tecrübe kazanmak ($f=2$), tıp eğitimi vermek ($f=2$), TUS sınavına hazırlanmanın stresli olması ($f=1$), Türkiye’deki çalışma koşullarının yetersizliği ($f=1$), zorunlu görev yapmaktan kurtulmak ($f=1$), hekimlikten zevk alamamak ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Görüşme yapılan Ö4 kodlu öğrenci: *“Ben pratisyen olarak çalışırken aynı zamanda TUS’a hazırlanıp uzman olmak istiyorum. Uzmanlaşmak istediğim alana yönelmeden önce pratisyenliği deneyimlemek istiyorum. Böylece sadece uzmanlaşacağım alan dışı bir alanda da deneyim kazanmış ve hasta iletişimini öğrenmiş olacağımı düşünüyorum.”*, Ö7 kodlu öğrenci: *“Okul döneminde hem TUS dershanesini hem de okulu birlikte devam ettirmenin zor olacağını düşünüyorum. Okul bittikten sonra kendi kazancımla birlikte pratisyen olarak çalışırken TUS da çalışmayı düşünüyorum. Erkenden TUS dershanelerine borçlanıp hayata bu şekilde başlamak mantıklı gelmiyor.”*, Ö9 kodlu öğrenci: *“Tüm hayatım boyunca hekim olarak çalışmaktan pek haz almayacağımı ve bu işi yaparken hak ettiğimiz kadar maaş da alamayacağımızı düşündüğüm için belirli bir yaşa kadar elimdeki imkânlarla farklı bir iş dalında dikiş tutturmaya çalışıp o dikişi tutturduğumda da hekimliği ikinci plana atacağım bir hayat planlıyorum.”*, Ö14 kodlu öğrenci: *“TUS sınavına hazırlanmak çok stresli olduğu için pratisyen hekim olarak görevime devam edeceğim.”*, Ö15 kodlu öğrenci: *“Ülkemizdeki doktorluk yapma koşullarının git gide kötüleşmesinden ve emeğimizin karşılığını alamadığımızı düşündüğüm için yurtdışında uzmanlık yapmak istiyorum.”*, Ö16 kodlu öğrenci: *“Uzman olmak istediğim için yapabilirsem hemen mezun olur olmaz asistan olmak istiyorum. Böylece iki kez zorunlu hizmet görevi yapmak zorunda kalmayacağım.”* şeklinde görüş bildirmişlerdir.

Birinci alt probleme ilişkin bulgular incelendiğinde, tıp fakültesi okuyan öğrencilerin tamamına yakınının önce pratisyenlik yapıp sonra uzman olmak isteme ve ya yurtdışında uzmanlık yapmak isteme görüşleri de aynı kapsamda değerlendirebileceği için, öğrencilerin mesleki kariyerlerine uzman hekim olarak devam etmek istedikleri görülmektedir. Böyle bir sonucun ortaya çıkmasında, öğrencilerin belli bir alana çok iyi bir şekilde hâkim olma amacına yönelik olarak uzman hekimlik yapmak istedikleri söylenebilir. Ayrıca, önce pratisyen hekimlik yapıp daha sonra uzman hekim olmak isteyen öğrencilerin de hem tecrübe kazanmak hem de TUS sınavına hazırlanmak için gerekli maddi kaynağı karşılamak amacıyla bu şekilde görüş bildirdikleri söylenebilir. Öğrencilerin uzmanlığa yönelmeyip pratisyen hekim olarak mesleklerini yapmasında TUS sınavına hazırlanmanın stresli ve yorucu olmasının etkisi olduğu söylenebilir. Bununla birlikte tıp eğitimi vermeyi isteyen öğrencilerin akademik kariyer yapmaya yöneldiği, Türkiye’deki çalışmaya koşullarının yetersizliğinin doktor adaylarını yurtdışına gitmeye sevk ettiği araştırmanın bulgularından anlaşılmaktadır.

Bu bulgular ışığında, tıp fakültesi okuyan öğrencilerin büyük bir kısmının kariyer planlaması yaparken uzman hekim olmayı hedeflediği, uzmanlığın öğrenciler tarafından daha spesifik, önemli ve değerli olarak görüldüğü buna karşın çok az sayıda öğrencinin TUS sınavının zorluğu ve yoruculuğu nedeniyle pratisyen hekimliğe yönelmek istedikleri yorumu yapılabilir. Bununla birlikte öğrencilerin akademik kariyer yapmaya çok fazla rağbet göstermedikleri söylenebilir.

İkinci Alt Probleme İlişkin Bulgular ve Yorum

Tıp fakültesi öğrencilerin mezuniyet sonrasında uzmanlaşmak istedikleri alanlar ve nedenlerini belirlemeye yönelik olarak araştırmaya katılan öğrencilere: *“Mezuniyet sonrası hangi alanda uzmanlaşmayı istersiniz? Nedenleri nelerdir? Ayrıntılarıyla açıklar mısınız?”* sorusu yöneltilmiştir. Nitel verilerin betimsel analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. *Mezuniyet Sonrası Uzmanlaşmak İstenen Alanlar ve Nedenlerine İlişkin Öğrenci Görüşleri*

Kategori	Alt Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	f
Mezuniyet Sonrası Uzmanlık	Alan	Kararsızım	Ö6-Ö7-Ö11-Ö12	4
		Plastik, Rekonsrüktif Ve Estetik	Ö2-Ö3-Ö10	3
		Çocuk Psikiyatri	Ö8-Ö9	2
		Radyoloji	Ö8-Ö16	2
		Dermatoloji	Ö10-Ö15	2
		Nöroloji	Ö4	1
		Aile Hekimliği	Ö13	1
		Dâhiliye	Ö1	1
		Pediyatri	Ö1	1
		KBB	Ö10	1
		Psikiyatri	Ö4	1
		Jinekoloji	Ö5	1
		Uzmanlık İstemiyorum	Ö14	1
	Tercih Nedeni	Rahat Çalışma İmkânı	Ö5-Ö9-Ö13-Ö15-Ö16	5
		İş Yükünün Azlığı	Ö2-Ö8-Ö9	3
		Maddi Getirisinin Fazla Olması	Ö3-Ö10-Ö13	3
		Bilimselliğinin Fazla Olması	Ö4-Ö9	2
		Alanın Kolay Olması	Ö1	1
		Gelecek Vaat Etmesi	Ö10	1
		İlgi Alanlarıma Yönelik Olması	Ö15	1

Tablo 3 incelendiğinde; öğrenciler ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler doğrultusunda mezuniyet sonrası istenen uzmanlık alanlarına yönelik olarak; kararsızım ($f=4$), plastik, rekonsrüktif ve estetik cerrahi ($f=3$), çocuk psikiyatri ($f=2$), radyoloji ($f=2$), dermatoloji ($f=2$), nöroloji ($f=1$), aile hekimliği ($f=1$), dâhiliye ($f=1$), pediatri ($f=1$), kbb ($f=1$), psikiyatri ($f=1$), jinekoloji ($f=1$), uzmanlık istemiyorum ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Mezuniyet sonrası istenen uzmanlık alanlarını tercih nedenlerine yönelik olarak; rahat çalışma imkânı ($f=5$), iş yükünün azlığı ($f=3$), maddi getirisinin fazla olması ($f=3$), bilimselliğinin fazla olması ($f=2$), alanın kolay olması ($f=1$), gelecek vaat etmesi ($f=1$), ilgi alanlarıma yönelik olması ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Görüşme yapılan Ö3 kodlu öğrenci: ‘‘Plastik, rekonsrüktif ve estetik cerrahi istiyorum. Çünkü bu alanın maddi getirisinin daha fazla olduğu kanısındayım.’’, Ö5 kodlu öğrenci: ‘‘Jinekoloji düşünüyorum. Çünkü bu alanda daha rahat çalışacağımı düşünüyorum.’’, Ö8 kodlu öğrenci: ‘‘Mezuniyetimden sonra uzmanlık için nöbet ve iş yükü az olan bir branş istiyorum. Başlıca Çocuk psikiyatri, radyoloji istiyorum eğer olmazsa temel bilimlerde düşünebilirim. Nedeni ise büyük ihtimalle ömrüm bu meslekle geçeceği için kendimi de yormayacak bir bölüm istemem.’’, Ö10 kodlu öğrenci: ‘‘Henüz bu konuda net bir hedef belirleyemedim ama plastik cerrahi, dermatoloji, kulak burun boğaz vb gibi gerek ekonomik getirisi daha yüksek olan gerekse özel bir klinik açma olanağı olan ve gelecek vadettiğini düşündüğüm bir bölümü tercih edip bu bölümde uzmanlaşmak istiyorum.’’, Ö11 kodlu öğrenci: ‘‘Seçmek istediğim alana henüz karar veremedim ama mesleki olarak beni tatmin edecek bir uzmanlık alanı belirleyeceğim.’’, Ö13 kodlu öğrenci: ‘‘Ben aile hekimliği seçmeyi düşünüyorum. Çünkü diğer alanlara göre daha rahat çalışma imkânı var ve maaşı da çok iyi.’’ şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

İkinci alt probleme ilişkin bulgular incelendiğinde, öğrencilerin bir kısmının uzmanlaşmak istedikleri branş ile ilgili kararsızlıklar yaşadıkları, çalışmaya katılan öğrencilerin yarısından biraz fazlasının plastik, rekonsrüktif ve estetik cerrahi, çocuk psikiyatri, radyoloji ve dermatoloji gibi branşlarda uzmanlaşmak istedikleri görülmektedir. Yine bulgulara göre, bu branşlarda uzmanlaşmak istenilmesinde rahat çalışma ortamı isteme, iş yükünün azlığı, maddi getirinin fazla olması gibi unsurların etkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte kolay bir alana yönelme, gelecek vaat edici bir branş seçme, kişinin ilgi alanına hitap etmesi, daha bilimsel bir uzmanlık alanı tercih etme gibi planlamalardan dolayı nöroloji, aile hekimliği, dâhiliye, pediatri, kbb, psikiyatri, jinekoloji gibi branşlarında uzmanlaşmanın da öğrenciler tarafından düşünüldüğü ortaya çıkmıştır.

Bu bulgular ışığında iş yükü az olan, daha rahat çalışmaya imkân sağlayan, malpraktisin az olduğu, daha fazla para kazanılabilecek ve plastik, rekonsrüktif ve estetik cerrahi gibi gelecek vaat edip daha fazla aranır hale gelecek branşların öğrenciler arasında popüler olduğu ve daha cazip görüldüğü yorumu yapılabilir.

Üçüncü Alt Probleme İlişkin Bulgular ve Yorum

Tıp fakültesi öğrencilerin mezuniyet sonrasında çalışmak istedikleri kurum statüsü ve tercih nedenlerini belirlemeye yönelik olarak araştırmaya katılan öğrencilere: “*Mesleğinizi özel mi yoksa bir kamu kurumunda mı yapmayı istersiniz? Nedenleri nelerdir?*” sorusu yöneltilmiştir. Nitel verilerin betimsel analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Mezuniyet Sonrası Çalışılmak İstenen Kurum Statüsü ve Nedenlerine İlişkin Öğrenci Görüşleri

Kategori	Alt Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	f
Mezuniyet Sonrası Çalışma	Kurum Statüsü	Özel Sektör	Ö1-Ö2-Ö3-Ö4-Ö5	5
		Kamu	Ö11-Ö12-Ö13-Ö14-Ö16	5
		Kararsızım	Ö6-Ö7-Ö8-Ö9-Ö15	5
		Özel Klinik Açmak	Ö10	1
	Tercih Nedeni	Özel Sektörün Maddi Getirisi	Ö1-Ö2-Ö3-Ö4-Ö5	5
		Kamunun Tecrübe İçin Önemli Olması	Ö11-Ö12-Ö13-Ö16	4
		Maddi Getiriye Göre Tercih Yapacağım	Ö6-Ö8-Ö9	3
		Rahat Çalışma Şartlarına Göre Tercih	Ö7-Ö9	2
		Özel Sektörün Düzenli Çalışma Ortamı	Ö1	1

Tablo 3 incelendiğinde; öğrenciler ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler doğrultusunda mezuniyet sonrası istenen uzmanlık alanlarına yönelik olarak; özel sektör ($f=5$), kamu ($f=5$), kararsızım ($f=5$), özel klinik açmak ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Mezuniyet sonrası çalışılmak istenen kurum statüsünü tercih etme nedenlerine yönelik olarak; özel sektörün maddi getirisi ($f=5$), kamunun tecrübe için önemli olması ($f=4$), maddi getiriye göre tercih yapacağım ($f=3$), rahat çalışma şartlarına göre tercih yapacağım ($f=2$), özel sektörün düzenli çalışma ortamı ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Görüşme yapılan Ö1 kodlu öğrenci: “*Özel sektör düşünüyorum. Çünkü daha düzenli bir çalışma ortamı var, Hem de özel sektörde yaptığımız işin daha fazla maddi karşılığının olduğunu düşünüyorum.*”, Ö7 kodlu öğrenci: “*Şu an için ilk seçeneğim devlet ancak çalışma şartlarım nasıl daha rahat olacaksa ona göre ileride farklı şartlarda çalışmayı düşünebilirim.*”, Ö9 kodlu öğrenci: “*Çalışma şartlarımın daha rahat ve maaşımın daha iyi olduğu bir yerde çalışmayı planlıyorum. Devlet ya da özel ayırımından ziyade rahatlık ve getiri*

tarafından bakıyorum bu meseleye.”, Ö10 kodlu öğrenci: “Başlangıçta bir kamu kurumunda çalışmak deneyim, teorik ve klinik bilgi anlamında donanımlı bir doktor olup gerekli unvanı elde ettikten sonra kendi ekonomik durumum ışığında kendi özel kliniğimi açarak görevimi devam ettirmek isterim. Bu sayede hem mental açıdan daha özgür olurum ve daha az ekonomik kaygı güderek hayatımı idame ettiririm diye düşünüyorum.” şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Üçüncü alt probleme ilişkin bulgular incelendiğinde, mezuniyet sonrası çalışılmak istenen kurum statüsü açısından öğrencilerin üçe bölündüğü, özel sektörde ve kamuda çalışmak isteyen doktor adayları ile henüz kararsız olanların oranlarının aynı olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan öğrencilerden sadece bir tanesinin kendi özel kliniğini açmak istediği ortaya çıkmıştır. Doktor adaylarının kamuda veya özel sektörde çalışmak istemelerinde maddi kazanç, rahat çalışma ortamı ve tecrübe kazanmak gibi unsurların etkili olduğu görülmektedir. Ayrıca kararsız olan doktor adaylarının maddi kazanç ve rahat çalışma durumlarına göre daha sonraki zamanlarda buna karar vermek istedikleri görülmektedir.

Bu bulgular ışığında doktor adaylardan kamu ve özel sektörde çalışmak isteyenlerin oranlarının birbirlerine yakın olduğu, kamuda çalışmak istemedeki en önemli etkenin tecrübe kazanmak isteği olduğu, özelde çalışmak istemedeki en önemli etkenlerin ise maddi kazanç fazlalığı ile daha düzenli ve rahat bir çalışma ortamı olduğu yorumları yapılabilir. Ayrıca maddi kazanç ile rahat çalışma ortamının kararsızların kararlarını etkilemede önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Dördüncü Alt Probleme İlişkin Bulgular ve Yorum

Tıp fakültesi öğrencilerin mezuniyet sonrasında çalışmak istedikleri ülke ve tercih nedenlerini belirlemeye yönelik olarak araştırmaya katılan öğrencilere: “Mezuniyet sonrası kariyerinize yurt içinde mi yoksa yurt dışında mı devam etmek istiyorsunuz? Nedenleri nelerdir?” sorusu yöneltilmiştir. Nitel verilerin betimsel analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Mezuniyet Sonrası Çalışılmak İstenen Ülke ve Nedenlerine İlişkin Öğrenci Görüşleri

Kategori	Alt Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	f
Mezuniyet Sonrası Ülke Tercihi	Yer	Yurt İçi	Ö2-Ö3-Ö4-Ö5-Ö6-Ö8-Ö9-Ö10-Ö11-Ö12-Ö13-Ö14-Ö16	13
		Yurt Dışı	Ö1-Ö7-Ö15	3
	Tercih Nedeni	Yurt Dışına Adapte Olmanın Zorluğu	Ö2-Ö3-Ö9-Ö10	4
		Ülkesine Hizmet Etmek İsteme	Ö10-Ö12-Ö13-Ö14	4
		Yabancı Dil Bilmeme	Ö6-Ö8-Ö16	3
		Yurtdışı Çalışma Şartlarının İyi Olması	Ö7-Ö15	2
		Türkiye’de Kendini Geliştirmenin Zor Olması	Ö1	1

Tablo 5 incelendiğinde; öğrenciler ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler doğrultusunda mezuniyet sonrası çalışılmak istenen ülkelere yönelik olarak; yurt içi ($f=13$), yurt dışı ($f=3$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Mezuniyet sonrası çalışılmak istenen ülkeleri tercih etme nedenlerine yönelik olarak; yurt dışına adapte olmanın zorluğu ($f=4$), ülkesine hizmet etmek isteme ($f=4$), yabancı dil bilmeme ($f=3$), yurtdışı çalışma şartlarının iyi olması ($f=2$), Türkiye’de kendini geliştirmenin zor olması ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Görüşme yapılan Ö1 kodlu öğrenci: ‘Eğer uygun şartlar olursa yurt dışında devam etmek isterim. Çünkü Türkiye, çalışma yapmak ve kendini geliştirmek için yetersiz ve desteklenme konusunda zayıf olduğunu düşünüyorum.’, Ö2 kodlu öğrenci: ‘Yurt içinde çalışmak istiyorum. Yurt dışına adapte olma süreciyle uğraşmak istemiyorum. Kendi ülkemde mesleğimi icra etmeyi düşünüyorum.’, Ö4 kodlu öğrenci: ‘Yurtdışında kısa bir süreliğine eğitim ve tecrübe için bulunmak isterim. Ama mesleğimi kesinlikle kendi ülkemde yapmak istiyorum.’, Ö7 kodlu öğrenci: ‘Son dönemde mezuniyet sonrası kariyerime yurt dışında da devam etmeyi düşünmeye başladığım için yabancı dilimi geliştirmeye çalışıyorum. Eğer doktorların çalışma şartlarında yeterli düzenleme yapılmazsa yurt dışında çalışmaya devam etmeyi düşünen birçok arkadaşım gibi ben de gitmeyi düşünüyorum.’, Ö9 kodlu öğrenci: ‘Hayatımı ve mesleğimi çok büyük bir değişiklik olmazsa ülkemde sürdürmeyi planlıyorum. Yurtdışında, Türkiye’deki kadar mutlu olup, eşimle dostumla güzel ilişkiler kurup mutlu ve neşeli bir hayat geçireceğimi düşünmüyorum. Yurt dışında şartlar daha iyi ama ben iyi bir ev iyi bir arabadansa sevdiğim insanlarla küçük hayaller kurup daha mutlu bir hayat sürmeyi tercih ediyorum.’, Ö10 kodlu öğrenci: ‘Yurt içinde devam etmek istiyorum çünkü kendi ülkemde çalışmak ve kendi ülkenin vatandaşlarına hizmet vermek istemem ayrıca ailemden arkadaşlarımdan uzaklaşmak istemiyor oluşum. Başka bir ülkede belki ekonomik açıdan hayat kalitem artabilir ama burada olduğum kadar mutlu olamayacağıma inanıyorum.’, Ö15 kodlu öğrenci: ‘Yurt dışında çalışmayı düşünüyorum. Çünkü ülkemizdeki doktorların çalışma koşullarından memnun değilim.’ şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Dördüncü alt probleme ilişkin bulgular incelendiğinde, tıp fakültesi öğrencilerinin büyük bir bölümünün mezun olduktan sonra Türkiye’de çalışmak istedikleri, çok az bir kesimin yurt dışında çalışmak isteği görülmektedir. Yurtdışında çalışmak isteyen doktor adaylarının yurtdışı çalışma şartlarının iyi olması ve Türkiye’de kendini geliştirmenin zor olması gibi nedenlerden dolayı bu şekilde düşündükleri görülmektedir. Bununla birlikte yurtiçinde çalışmak isteyen doktor adaylarının böyle bir görüş beyan etmelerinde yurt dışına adapte olmanın zorluğu, ülkesine hizmet etmek isteme ve yabancı dil bilmeme gibi nedenlerin etkili olduğu görülmektedir.

Bu bulgular ışığında doktor adaylarının çok büyük bir kısmının Türkiye’de yani kendi ülkelerinde çalışmak istedikleri, kendi ülkelerine hizmet etme arzularının böyle bir tercihte etkili olduğu bununla birlikte yabancı dil bilmeme ve yurtdışına adapte olma zorluğu düşünceleri sebebiyle de aslında zorunlu olarak böyle bir kararı vermeye yöneldikleri yorumu yapılabilir. Yurtdışında çalışmak isteyen doktor adaylarının yurtdışındaki çalışma ortamı, maddi ve sosyal imkânlar ile yurtdışındaki kendini geliştirme avantajları ve destekleri için böyle bir görüş benimsedikleri göz önüne alındığında, yurt içindeki çalışma ortamlarının, maddi ve sosyal imkânlar ile hekimlere kendilerini geliştirmeleri için imkânlar tanınmasının Türkiye’de yetişen doktorların yine ülkelerinde kalmalarını sağlamada etkili olacağı düşünülmektedir.

Beşinci Alt Probleme İlişkin Bulgular ve Yorum

Tıp fakültesi öğrencilerin kariyer gelişimlerine ilişkin neler yapıp-yapmadıklarını ve nedenlerini belirlemeye yönelik olarak araştırmaya katılan öğrencilere: ‘Öğrencilik sürecinde kariyer gelişiminize ilişkin neler yap(m)ıyorsunuz? Nedenlerini ayrıntılarıyla açıklar mısınız?’ sorusu yöneltilmiştir. Nitel verilerin betimsel analizi sonucu elde edilen bulgular Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kariyer Gelişimine Yönelik Yapılanlar ve Nedenlerine İlişkin Öğrenci Görüşleri

Kategori	Alt Kategoriler	Kodlar	Katılımcılar	f
Kariyer Gelişimi	Faaliyetler	TUS sınavına hazırlanıyorum.	Ö1-Ö2-Ö3-Ö5-Ö11-Ö10-Ö12-Ö13-Ö16	9
		Sadece Okul Dersleriyle İlgilenebiliyorum	Ö4-Ö6-Ö7-Ö8-Ö9-Ö14	6
		Yabancı Dil Öğreniyorum	Ö7-Ö10-Ö11-Ö15	4
		Farklı Alanları İnceleme/Araştırma	Ö4-Ö9	2
	Nedenleri	TUS Sınavının Kariyer İçin İlk Adım Olması	Ö1-Ö2-Ö3-Ö5-Ö10-Ö11-Ö12-Ö13-Ö16	9
		Hobilere ve Kendine Vakit Ayırmak	Ö6-Ö7-Ö8-Ö14	4
		Okul Derslerinin Çok Yoğun Olması	Ö7-Ö8-Ö9	3
		Kariyer Planlaması Yapmak	Ö4-Ö9	2
		Akademisyen Olmak İçin	Ö11	1
		Yurtdışında Uzmanlık Yapmak İçin	Ö15	1

Tablo 6 incelendiğinde; öğrenciler ile yapılan görüşmelerden elde edilen veriler doğrultusunda kariyer gelişimi için yapılan faaliyetlere yönelik olarak; TUS sınavına hazırlanıyorum ($f=9$), sadece okul dersleriyle ilgilenilebiliyorum ($f=6$), yabancı dil öğreniyorum ($f=4$), farklı alanları inceleme/araştırma ($f=2$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Kariyer gelişimine ilişkin yapılan ya da yapılmayan faaliyetlerin nedenlerine yönelik olarak; TUS sınavının kariyer için ilk adım olması ($f=9$), hobilere ve kendine vakit ayırmak isteme ($f=4$), okul derslerinin çok yoğun olması ($f=3$), kariyer planlaması yapmak ($f=2$), akademisyen olmak için ($f=1$), yurtdışında uzmanlık yapmak için ($f=1$) şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Görüşme yapılan Ö3 kodlu öğrenci: “*Şu anda kariyerime yönelik olarak TUS sınavına çalışıyorum. Çünkü yüksek bir hedefim var ve bunun için çok yüksek tempoda TUS çalışmalıyım.*”, Ö6 kodlu öğrenci: “*Sadece okul derslerimle ilgilenilebiliyorum, kariyer gelişimim için bir şey yapamıyorum. Okul dersleri zaten yeterince vaktimi aldığından geri kalan boş vakti kendime ayırıyorum. İlgilendiğim bazı hobilere yönelmeyi tercih ediyorum.*”, Ö8 kodlu öğrenci: “*Sadece okul derslerimle ilgileniyorum. Okul dersleriyle kendimi yeterince sıkıştırdığımı düşünüyorum. Gençlik yıllarımda biraz da kendime vakit kalsın istiyorum. Boş vakitlerimi oyuna veya arkadaşlarıma ayırıyorum.*”, Ö9 kodlu öğrenci: “*Şu an yalnızca okulum ve sınavlarıma odaklanıp ekstra olarak farklı alanları inceleyip, görüp duyduğum olaylardan fikirler çıkarıp ileride nasıl bir yol izleyebilirim diye düşünüp yakın çevremle ileride bir şeyler yapabilir miyiz?, beraber bir işe girişip bu işi büyütebilir miyiz?*” gibi konuşmalar yapıp türlü planlar yapıyoruz. İleride bir şekilde tıp hayatından ziyade başka bir hayat için şu anlık güzel bir hedef.”, Ö10 kodlu öğrenci: “*Okul derslerime ek olarak fırsat buldukça TUS ve yabancı dil sınavına yönelik hazırlanmaya çalışıyorum. Henüz TUS ve yabancı dil sınavlarına hazırlık sürecime tam verimle başlayamamış olsam da bu yönde çaba sarf ediyorum çünkü uzmanlık istiyorum.*” şeklinde görüşler ortaya çıkmıştır.

Beşinci alt probleme ilişkin bulgular incelendiğinde, tıp fakültesi öğrencilerinin kariyer gelişimlerine yönelik olarak yaptıkları faaliyetler arasında ilk sırada TUS sınavına hazırlanmak geldiği, çalışmaya katılan öğrencilerin yarıya yakınının sadece okul dersleri ile ilgilenilebildiği ve kariyer gelişimine yönelik başka bir faaliyete vakit ayıramadığı, sınırlı sayıda öğrencinin ise yabancı dil öğrenmek için uğraştığı ve farklı alanlara yönelik inceleme/araştırma yapabildiği görülmektedir. Yine bulgular incelendiğinde TUS sınavına hazırlanma nedeninin bu sınavın

kariyer için ilk adım olarak görüldüğü, öğrencilerin kariyer gelişimleri için farklı bir faaliyette bulunamama ve sadece okul dersleri ile ilgilenmelerinde okul derslerinin yoğun olmasının ve öğrencilerin kendilerine vakit ayırma isteklerinin etkili olduğu, yabancı dil öğrenme nedenleri arasında ise yurtdışında uzmanlık yapmak ve akademik kariyer yapmak olduğu görülmektedir.

Bu bulgular ışığında TUS sınavının uzmanlık kariyerinde önemli bir yere sahip olduğu ve hatta zorunlu bir basamak olduğu, bunun yanında yorucu ve sistematik bir hazırlanma süreci gerektiği, çalışmaya katılan öğrencilerin önemli bir bölümünün uzman hekim olmak için çaba sarf ettiği söylenebilir. Yine bu bulgulara göre tıp fakültesi derslerinin yoğun ve zor olduğu, öğrencilerin okul dersleri ile ilgilenmek zorunda oldukları için kariyer gelişimlerine yönelik bir faaliyette bulunmadığı ve ancak kendi özel yaşam ve hobilerine zorlukla vakit ayırabildikleri söylenebilir. Ayrıca farklı alanları araştıran/inceleleyen öğrencilerin asıl amaçlarının kariyer planlaması yapmak, kariyerlerine ilişkin alternatifler aramak olduğu yorumu yapılabilir. Bununla birlikte yabancı dil öğrenmenin aslında akademik kariyer ve yurtdışında çalışmak için zorunlu bir kriter olmasının öğrencileri yabancı dil öğrenmeye sevk ettiği ifade edilebilir.

Sonuç ve Tartışma

Araştırmanın birinci alt problemine ilişkin olarak elde edilen bulgular doğrultusunda; araştırmaya katılan tıp fakültesi öğrencilerinin mesleki kariyerlerine yönelik olarak, önemli bir bölümünün uzman hekim olmayı hedeflediği, sadece sınırlı sayıda öğrencinin pratisyen hekimliği, akademik kariyeri, yurtdışında uzmanlık yapmayı ve farklı bir alanda çalışmayı düşündüğü sonuçlarına ulaşılmıştır. Öğrencilerin uzman hekim olmayı istemelerindeki temel nedenin belli bir alana çok iyi hâkim olma isteğinden kaynaklandığı, pratisyen hekimliğin uzmanlık öncesi tecrübe kazanmada ve biran önce ekonomik bağımsızlığı kazanmada önemli bir basamak olarak görüldüğü sonuçları ortaya çıkmıştır. Ergin vd. (2011) tarafından yapılan tıp fakültesi öğrencilerinin mezuniyet sonrası kariyer seçimi ve etkileyen faktörler konulu çalışmada ulaşılan pratisyen hekim olarak görev yapmak isteyen öğrencilerin ileri sürdükleri sebeplerin ekonomik bağımsızlığı kazanma ve tecrübe kazanma olması sonucu da bu araştırmanın sonucu ile benzerlik göstermektedir. Açıkgöz vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada da tıp fakültesi öğrencilerin %85'in kariyer planının uzman hekim olmak olduğu ve uzmanlığı spesifik bir alanda çalışmak istemelerinden dolayı seçtikleri sonuçları bu araştırmanın sonuçlarıyla önemli ölçüde benzerlik göstermekte ve birbirlerini desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmada tıp eğitimi verme arzusunun öğrencileri akademik kariyer yapmaya yönelttiği, Türkiye'deki çalışma koşullarının yetersizliğinin ise bir kısım doktor adayını yurtdışında çalışmaya sevk ettiği sonuçlarına ulaşılmıştır.

Araştırmanın ikinci alt problemine ilişkin olarak elde edilen bulgular doğrultusunda; tıp fakültesi öğrencilerinin büyük bir bölümünün uzmanlaşmak istedikleri alanlara ilişkin kararlarını verdikleri buna karşın çalışma grubunda yer alan sınırlı sayıdaki öğrencinin ise henüz uzmanlaşmak istedikleri alana karar veremedikleri ve ilerleyen süreçte rahat çalışma şartları ve branşın ekonomik getirisine göre kararlarını verecekleri sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmaya katılan doktor adaylarının rahat çalışma koşulları, iş yükünün azlığı, maddi getirinin fazlalığı ve gelecekte daha fazla rağbet görebilecek plastik, rekonsrüktif ve estetik cerrahi, çocuk psikiyatri, radyoloji, dermatoloji gibi branşlarda uzmanlaşmayı hedefledikleri sonucuna ulaşılmıştır. Kara vd. (2014) tarafından yapılan çalışmada da tıp fakültesi 5. ve 6. sınıf öğrencilerinin uzmanlaşmayı istedikleri alanların başında KBB, dermatoloji, dâhiliye, plastik cerrahi ve psikiyatri gibi branşların gelmesi sonucu bu araştırmanın sonuçlarıyla önemli ölçüde benzerlik göstermektedir. Çıtıl ve Ketten (2021) tarafından yapılan çalışmada ulaşılan tıp fakültesi öğrencilerinin uzmanlık tercihlerini etkileyen faktörler arasında ilgili alanın gelir düzeyi, ilgili uzmanlık alanının gelecekteki durumu ve iş yükünün azlığı sonuçları da bu araştırmanın sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca sınırlı sayıda öğrenci için uzmanlık alanının

seçiminde ilgi alanına yönelik olması, bilimselliğinin fazla olması ve alanın kolay olması gibi faktörlerin etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Tekin, Güneş ve Türkol (2013) tarafından yapılan tıp fakültesi ğrencilerinin tıpta uzmanlık tercihleri ve etkileyen faktörler konulu çalışmada tıp ğrencilerinin ileride maddi getirisi çok olan ya da daha rahat olarak gördükleri branşları daha çok istedikleri sonucu da bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmekte ve birbirlerini desteklemektedir.

Araştırmanın nc alt problemine ilişkin olarak elde edilen bulgular doğrultusunda; araştırmaya katılan öğrencilerin yaklaşık üçte birinin çalışmak istedikleri kurum statüsünü belirlemede kararsız olduğu, yaklaşık üçte birinin özel sektörde çalışmak istediği ve yine üçte birinin ise kamuda çalışmayı istediği sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu konuda kararsızlık yaşayan öğrencilerin mesleğe başladıktan sonra rahat çalışma koşulları ve maddi getiriye göre tercihlerini yapacakları, özel sektörde çalışmak istemede özel sektördeki düzenli çalışma ortamı ile daha fazla maddi gelir elde etmenin etkili olduğu, kamuda çalışmak istemede ise tecrübe kazanmak için kamunun daha avantajlı durumda olduğu sonuçları ortaya çıkmıştır. Tengiz ve Babaoğlu (2020) tarafından yapılan çalışmada, çalışmaya katılan tıp fakültesi ğrencilerinin çok büyük bir bölümün mezun olduktan sonra kamu hastanelerinde görev yapmak istedikleri sonucu da bu araştırmanın sonuçlarını kısmen desteklemektedir. Bu araştırmada kararsızlar değerlendirme dışı bırakıldığında çalışmaya katılan öğrencilerin yaklaşık yarısının kamuda çalışmak istemesi bu iki araştırma sonucunun birbirini kısmen desteklediği şeklinde açıklanabilir. Bu farklılaşmanın çalışmanın katılımcı grubunun demografik özelliklerinden kaynaklandığı söylenebilir.

Araştırmanın dördüncü alt problemine ilişkin olarak elde edilen bulgular doğrultusunda; çalışma grubunda yer alan öğrencilerin çok büyük bir bölümünün mesleklerini yurtiçinde yapmak istedikleri, çok az sayıda öğrencinin ise mesleğini yurtdışında yapmak istediği sonucuna ulaşılmıştır. Yurtdışındaki alışma şartlarının Türkiye’den daha iyi olması, Türkiye’de kişinin kendini geliştirmesinin zor olması, araştırma ve geliştirme çalışmaları için Türkiye’de doktorların desteklenmesinin çok zayıf olması gibi nedenlerin doktor adaylarının yurtdışında çalışmak istemeye sevk ettiği sonuçları ortaya çıkmıştır. Ayrıca yurtiçinde çalışmak isteyen doktor adaylarının sadece üçte birinin ülkesine hizmet etme isteğinden dolayı böyle bir düşünceye sahip olduğu, geri kalan üçte ikilik kesimin ise yabancı bir ülkeye adapte olmakta zorlanacağını düşünmeleri ve yabancı dil bilmemelerinden dolayı aslında yurtiçinde çalışmayı düşündükleri sonucuna ulaşılmıştır.

Araştırmanın beşinci alt problemine ilişkin olarak elde edilen bulgular doğrultusunda; öğrencilerin kariyer gelişimlerine yönelik olarak yaptıkları faaliyetlere ilişkin, öğrencilerin önemli bir bölümünün kariyere giden yolda ilk basamak olarak gördükleri TUS sınavına hazırlandıkları, çalışmaya katılan öğrencilerin yaklaşık üçte birinin okul derslerinin zor ve yorucu olması ile kalan zamanda kendilerine vakit ayırmak istediklerinden dolayı sadece okul dersleriyle ilgilenmek zorunda kaldıkları ve haricinde kariyer gelişimine yönelik herhangi bir faaliyette bulunamadıkları sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte sınırlı sayıda öğrencinin ise akademik kariyer yapmak ve yurtdışında uzmanlık yapmak gibi nedenlerden dolayı yabancı dil öğrenmeye çalıştıkları sonucu ortaya çıkmıştır.

neriler

Bu çalışmanın sonuçlarına göre araştırmacılara bazı öneriler getirilmiştir. Buna göre, Türkiye’deki ve farklı yabancı ülkelerdeki tıp hekimlerinin çalışma koşulları, ülkelerin avantaj ve dezavantajları araştırılıp karşılaştırılabilir. Türkiye’deki mevcut tıp hekimlerinin uzmanlık dalları ile mezuniyet sonrası kariyer durumları ve statüleri araştırılabilir. Türkiye’deki özel ve kamu sağlık kurum ve kuruluşlarının avantaj ve dezavantajlarının belirlenebileceği kapsamlı bir nitel çalışma yapılabilir.

Kaynakça

- Açıkgöz, B., Ekemen, A., Zorlu, I., Yüksel, N. A., ve Ayoğlu, F. N. (2019). Tıp Öğrencilerinde Uzmanlaşma Eğilimi, Uzmanlık Alan Seçimi Ve Etkileyen Faktörler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 113-125.
- Büyüköztürk, Ş., Kılıç Çakmak, E., Akgün, Ö.E., Karadeniz, Ş., Demirel, F. (2016). *Bilimsel Araştırma Yöntemleri*. Ankara: Pegem Akademi.
- Creswell, J. W. (2003). *Researchdesign: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches (2nd ed.)*. Thousand Oaks, CA: Sage
- Çıtıl, R., ve Ketten, M. (2021). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Uzmanlık Tercihleri ve Mesleki Kaygı Düzeyleri. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(3), 171-192.
- Ergin, A., Dikbaş, E., Bozkurt, A. İ., Atçeken, G., Gürbüz, H., Yılmaz, C., ve Demircan, H. İ. (2011). Tıp Fakültesi Öğrencilerin Mezuniyet Sonrası Kariyer Seçimi Ve Etkileyen Faktörler. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 32(32), 8-17.
- Ersoy, A.F. (2017). Fenomenoloji. Saban, A., Ersoy, A. (Ed.). *Eğitimde Nitel Araştırma Desenleri içinde* (81-134). Ankara: Anı.
- Fraenkel, J.R, & Wallen, N.E. (2008). *How to Design and Evaluate Research in Education*. Mc Graw-Hill Higher Education.
- Glesne, C. (2014). *Becoming Qualitative Researchers*. (A.Ersoy ve P. Yalçınoglu, Çev. Ed.). Ankara: Anı.
- İzmir Ekonomi Üniversitesi, (t.y.). Tıp Fakültesi. Erişim adresi: <https://tip.ieu.edu.tr/tr/kariyer-olanaklari>. 29.08.2022.
- Kara, İ. H., Çelik, S., Keyif, M. F., Demir, A., Baltacı, D., ve Mayda, A. S. (2014). Analysis of Opinions Regarding Medical Specialty Selection Examination and Career Choices of 5th and 6th Grade Medical Students from Düzce University, Turkey. *Konuralp Medical Journal/Konuralp Tıp Dergisi*, 6(2).
- Leech, N.L., Onwuegbuzie, A.J. (2007). An Array of Qualitative Data Analysis Tools: A Call For Data Analysis Triangulation. *School Psychology Quarterly*, 22 (4), 557-584.
- Resmi Gazete, (2014). Tıpta Ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği. (2014, 26 Nisan). Resmi Gazete (Sayı: 28983). Erişim adresi: Mevzuat Bilgi Sistemi.
- Sağlık Bakanlığı, (2020). Tıpta Uzmanlık Dalları. Erişim adresi: <https://tuk.saglik.gov.tr/TR,30418/uzmanlik-dallari.html>. 01.01.2021.
- Tekin, Ç., Güneş, G., ve Türkol, E. (2013). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Tıpta Uzmanlık Tercihleri Ve Etkileyen Faktörler. *Annals of Health Sciences Research*, 2(1), 5-10.
- Tengiz, F. İ., ve Babaoğlu, A. B. (2020). Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Kariyer Tercihleri Ve Bu Tercihleri Etkileyen Faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 27(1), 67-78.
- Wikipedia, (2022). Türkiye'deki Tıp Fakülteleri Listesi. Erişim adresi: https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27deki_t%C4%B1p_fak%C3%BClteleri_listesi. 28.08.2022.
- Yıldırım, A. ve Şimşek, H. (2013). *Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri*. Ankara: Seçkin Yayıncılık.

YÖK, (2018). Tıp Eğitiminde İntörnlük Çalıştayı Raporu. Erişim adresi: https://www.yok.gov.tr/Documents/Yayinlar/Yayinlarimiz/Tip_egitiminde_intornluk_calistayi.pdf. 17.01.2021.

Deprem Sonrası Erkeklerde Cinsel İşlev Bozukluğu

Müslüm ERGÜN

Giriş

Deprem sonrası hayatta kalan erkekler cinsel sağlığını olumsuz yönde etkileyecek ciddi sorunlarla karşılaşmaktadır; yaralanmalar nedeniyle sağlık sorunları, evsizlik nedeniyle barınma sorunları, yiyecek azlığı nedeniyle beslenme sorunları, temiz su kaynaklarına ulaşmada zorluğa bağlı hijyen ve fiziksel sağlık sorunları yaşamaktadır. Deprem, depresyon, uyku bozukluğu, kaygı bozuklukları ve davranış sorunlarından, akut stres bozukluğuna kadar çok geniş yelpazede birçok ruhsal sorunlara yol açabilir (Jiang ve ark., 2016; Itoh ve ark., 2022). Çeşitli araştırmalar, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), depresyon ve anksiyete gibi ruh sağlığı bozukluklarının depremler dahil doğal afetlerin ardından yaygın olduğunu göstermiştir (Kar & Bastia 2006; Onder ve ark., 2006). Sağlıklı bir cinsel birliktelik için gereken optimal koşullar deprem sonrası bozulmakta ve genellikle stres, kaygı bozukluğu, depresyon gibi şiddetli duygusal problemlerden sonra cinsel ilişkiler eskisi kadar iyi olmamaktadır (Ho ve ark., 2020). Travmaya maruz kalmış insanlarda cinsel istek/zevk eksikliği veya cinsel ilişki sırasında ağrı/sorun gibi cinsel işlev bozuklukları bildirilmiştir (Alipour & Ahmedi, 2020; Vengadasamy ve ark., 2021; Terentes ve ark., 2022). Aynı zaman da biyofiziksel faktörler, fiziksel problemler ve hastalıklar, spinal kord travmaları ve travma sonrası stres bozukluğu da (TSSB) bireylerin cinsel sağlığını etkiler (Dunn, 1998; Belen, García Salord & Fiallos, 2000). Deprem gibi büyük doğal afetlerde, o bölgede ve o bölgenin yakınında yaşayan insanlarda uzun vadeli ve şiddetli ruhsal sorunlar ortaya çıkabilir (Itoh ve ark., 2022). Deprem sonrası görülen bu ruhsal sorunlar bireylerin cinsel sağlığını olumsuz yönde tetiklemektedir ve erkeklerde cinsel işlev bozukluğu alt kategorilerinden olan ereksiyon disfonksiyonunda artışa neden olmaktadır. Yıkıcı depremler sonrası hayatta kalan bireylerde yüksek oranlarda ruhsal problemler görülmektedir ve bu görülen ruhsal problemler literatürde erkeklerde cinsel işlev bozukluğunun temel sebepleri arasında sayılmaktadır. Bir depremi takiben depresyon yaygınlığı Türkiye'de %9 (Başoğlu, Şalcıoğlu & Livanou, 2002) ile Yunanistan'da %79 (Papadatos, Nikou & Potamianos 1990) arasında değişirken, anksiyete yaygınlığı İtalya'da %5 ile Ermenistan'da %60 arasında değişmektedir (Priebe ve ark., 2010; Bass, 2005). Türkiye'deki Ağustos 1999 depreminden yıllar sonra dahi deprem mağdurlarında TTSB'nin geliştiği bildirilmiştir (Salcioglu, Basoglu & Livanou, 1999). Deprem gibi doğal afetler ve buna bağlı sorunlar psikolojik ve cinsel problemlere neden olabilir veya bu problemleri şiddetlendirebilir. Maalesef dünyada afet sonrası doğrudan erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ile ilgili sadece bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmadaki veriler PubMed ve Google Scholar'dan arama yapılarak elde edildi. “Deprem, erkekler, psikolojik bozukluklar, cinsel işlev” kelimeleri aranarak elde edilen uygun çalışmaların sonuçları tartışılarak derlenmiştir.

Deprem ve Erkek Cinsel Sağlığı

Cinsel işlev bozuklukları DSM-IV sınıflandırma sisteminde yedi ana başlık altında incelenmiştir. Bunlar; cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm ile ilgili bozukluklar, vajinusmus ve dispareniyi kapsayan cinsel ağrı bozuklukları, genel tıbbi duruma bağlı olan cinsel işlev bozuklukları, madde kullanımının yol açtığı cinsel işlev bozuklukları ve

henüz adlandırılmayarak diğer altı sebebe bağlı olmadığı bilinen başka türlü cinsel işlev bozukluklarıdır. Erkek hastalarda ise erektil disfonksiyon, cinsel istek azlığı, cinsel tiksinti bozukluğu, erken boşalma ve diğer boşalma problemleri ile ağırlı cinsel birleşme bozukluklarını kapsamaktadır. Dünya genelinde yapılan araştırmalar her 3 insandan en az bir tanesinin yaşamının belli bir döneminde cinsel işlev bozukluğu yaşadığını ortaya çıkmıştır. Farklı toplum ve kültürlerde yapılan çalışmalar, farklı bölgeden insanların cinsel işlev bozukluğu yaşama sıklığı konusunda benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yine de kültürel değerlerin cinsel işlevler üzerinde önemli bir etkisi vardır. Erkek cinsel sağlığı, öncelikle hormonal ve psikolojik süreçler tarafından regüle edilen psikonörovasküler bir olaydır. Erkek cinsel işlev bozukluğu alt kategorisinden olan erektil disfonksiyon genel olarak psikojenik, organik (nörojenik, hormonal, arteriyel, kavernoza ve ilaca bağlı) ve karışık olarak sınıflandırılabilir. Karışık erektil disfonksiyon, hem psikojenik hem de organik bir bileşene sahip olup en sık karşılaşılan cinsel işlev sorunudur. Psikojenik erektil disfonksiyon, tarihsel olarak en yaygın görülen neden olduğu düşünülse de, karma bozukluklar en yaygın olan cinsel işlev bozukluğu çeşididir. Psikojenik erektil disfonksiyon, performans kaygısı, gergin kişiler arası ilişkiler, cinsel uyarılma eksikliği, depresyon ve şizofreni gibi aşık psikiyatrik bozukluklardan kaynaklanabilir. Erektil disfonksiyon'un (ED) Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-5 tanı kılavuzuna göre tanımı; en az 6 ay süreli olarak cinsel ilişkilerin tümünde veya neredeyse tümünde cinsel etkinlik sonuçlanana kadar sertleşmeyi sağlayamama ve sürdürememe veya yetersiz sertleşmenin olmasıdır. ED'de psikojenik ve organik nedenlerin birçok vakada beraber olması ayırıcı tanıda zorluklara neden olmaktadır. Organik bir nedene bağlı olarak oluşan ED genellikle bireyde performans anksiyetesine yol açarak hastalığın progressif ilerlemesine yol açar (Kaplan, 1983). ED'nin organik nedenleri arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom, kalp-damar hastalıkları, epilepsi, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, hiperprolaktinemi, hipo-hipertiroidi, hipogonadizm, epilepsi, kronik-malign hastalıklar, ilaç kullanımı, alkol-madde kullanımı sayılabilir (Shamloul & Ghanem, 2013). Psikojenik nedenler ise performans anksiyetesi, olumsuz bilişsel inanışlar, kişilik bozuklukları (obsesif, narsisistik, bağımlı, vb), depresyon, anksiyete bozuklukları ve psikotik bozukluklardır (Kaplan, 1983; Melnik & Abdo, 2005). Bu derlemede depresyon sonrasında erkeklerde artan psikiyatrik sorunların erkek cinsel işlev bozukluğunun üzerindeki etkileri ağırlıklı olarak tartışılacaktır.

Depremlerden sonra doğrudan erkeklerin cinsel sağlığı ile ilgili literatürde sadece bir çalışmaya rastlanılmıştır (Ebrahimian & Babaei, 2022). Sivil hastalarda travma sonrası gelişen psikiyatrik bozukluklar ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi irdeleyen sınırlı veri mevcuttur. Literatürde savaş gazilerinde cinsel işlev bozuklukları ile TSSB arasındaki komorbiditeyi vurgulayan daha çok çalışma ile karşılaşmaktayız. Deprem gibi doğal afetler sonucu sivil bireylerde görülen TSSB ile savaş şartlarının eğitimi ile yetişmiş askerlerde savaş sonrası görülen TSSB'nin cinsel işlev bozukluğu üzerindeki etkileri birebir aynı olduğunu ortaya koyan çalışma olmasa da sonuçları itibarı ile bize önemli ipuçlarını vermektedir.

Yakın zamanlarda, travmaya maruz kalan kişilerde cinsel istek/zevk eksikliği veya cinsel ilişki sırasında ağrı/sorun gibi cinsel işlev bozuklukları bildirilmiştir (Yehuda, Lehrner & Rosenbaum, 2015; Richardson ve ark., 2019; Letica ve ark., 2019). TSSB savaş gazilerinde cinsel işlev bozukluklarıyla ilgili 11 makaleyi içeren bir derleme, biri hariç tüm çalışmaların özellikle erektil disfonksiyonu olanlar ve cinsel istekte azalma olmak üzere, cinsel işlev bozukluklarının yaygınlığının önemli ölçüde arttığını bildirmişler (Bentsen ve ark., 2015). Yine TSSB'si olan 300 gazi üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırma, cinsel işlev bozukluğunun şiddeti TSSB semptomları belirgin görülen bireylerde arttığı gösterdi (Letica ve ark., 2019). Somatik sağlığın azalmasına veya bozulmasına yol açan TSSB'nin eşlik ettiği travmaya maruziyet erkeklerde kadınlardan daha belirgin görünmektedir (Schnurr ve ark., 2014).

Sistematik bir gözden geçirme, travmaya maruz kaldığını bildiren bireylerin, özellikle erkeklerin, fonksiyonel somatik sendrom prevalansında artış olduğunu göstermiştir (Afari ve ark., 2014). Somatik sendrom görülen bireylerde cinsel işlev bozukluğunu ortaya koyan derlemelerle karşılaşmaktayız (Cennet Şafak, 2017).

Literatürde, travmanın doğasına bakılmaksızın travmaya maruz kalmış TSSB'li bireylerde, benzer şekilde deprem sonrası travmaya maruz kalmış ve hayatta kalanlara kıyasla cinsel işlev bozukluklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Badour ve ark., 2014; Cosgrove ve ark., 2002; Dekel & Solomon, 2006; Letourneau ve ark., 1996; Carmassi ve ark., 2020a). Buna karşılık deprem sonrası hayatta kalanlar ile herhangi bir nedenden dolayı TSSB'si olan bireylerde, esas olarak erkeklerde cinsel işlev bozuklukları gösteriliyor, ancak bu iki kitle arasında görülen cinsel işlev bozukluğu kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Carmassi ve ark., 2020b). Savaşa maruz kalan eski askerler üzerinde yapılan araştırmalar, TSSB'si olan gazilerin %85'inde erektil disfonksiyonun mevcut olduğunu, buna karşılık TSSB'si olmayan gazilerin %22'sinde olduğunu ve TSSB'nin neden olduğu cinsel işlev bozukluğu riskinin üç kat arttığını gösterildi (Cosgrove ve ark., 2002). Ayrıca, özellikle TSSB'den muzdarip cinsel işlev bozukluğu teşhisi ve/veya cinsel işlev bozukluğu konulan gazi erkeklerin %25,1'i ve kadın askerlerin %12,7'sine tedavi sunuluyor (Breyer ve ark., 2016). TSSB'si olan erkek gaziler, TSSB'si olmayanlarla karşılaştırıldığında benzer düzeyde cinsel aktiviteye sahipken, TSSB'si olan gazilerin, TSSB'si olmayanlara kıyasla cinsel yaşamdan memnuniyet bildirme olasılıkları ise daha düşüktü (Breyer ve ark., 2016).

Kasım 2017 tarihinde İran Kermanshah eyaletinde meydana gelen depremde 1 yıl sonra yapılan 'Depremde erkeklerin cinsel işlevlerine etkisi' başlıklı kesitsel çalışmada depremde etkilenen erkeklerde %44.9 oranında cinsel işlev bozukluğu tespit edilmiştir (Ebrahimian & Babaei, 2022). Bu çalışma literatürde deprem sonrası erkeklerde cinsel işlev bozukluğunu doğrudan irdeleyen tek çalışma olması nedeni ile bize bu konuda önemli detaylar vermektedir. Çalışma cinsel işlev bozukluğunu erektil disfonksiyon, orgazm disfonksiyon, cinsel istek disfonksiyon ve cinsel ilişki tatmin disfonksiyonu olarak kategorize edilerek ele alınmış. Depremde 1 yıl sonra bu alt kategorilerden en az birinde sorun olduğu tespit edilmiş. Daha önce aynı ülkede depreme maruz kalmamış insanlarda yapılan bir çalışma ile karşılaştırıldığında tespit edilen cinsel işlev bozukluğu oranlarında anlamlı yükseklik bildirmişler (Pasha ve ark., 2020). Bu bulgu, depremin erkeklerin cinsel sağlığı üzerindeki güçlü etkisini göstermektedir. Öyle anlaşıyor ki depremde 1 yıl sonra cinsel işlev bozukluğunun toplumdaki diğer insanlardan farklı olduğunu ve görülme sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca da cinsel düzensizlik ve cinsel doyumu en sık görülen cinsel bozukluk olarak bildirmişlerdir (Lotti & Maggi, 2018). Bir başka çalışmada ise sertleşme bozukluğu ve orgazm bozukluğunu en sık görülen cinsel bozukluk olarak bildirmiştir (McCabe ve ark., 2016). Yine İran'da çalışmasında deprem sonrası çocuk sayısı fazla olan ve konteynerlerde yaşayanlarda cinsel işlev bozukluğunun daha şiddetli olduğu ortaya konuldu. Çalışmada, cinsel işlev bozukluğunu etkileyen faktörlerden birinin 18 yaş altı çocuk sayısı olduğunu göstermiştir. Çocuklarla Çadır veya konteynır gibi küçük bir ortamda yaşamak, çiftlerin uygun cinsel aktivite gerçekleştirmesini engeller. Bu nedenle, afetlerde çocuğu olan evli kişiler için en az iki Çadır veya konteyner düşünülmesi önerilir (Abrams ve ark., 2022).

Sosyal desteğin, travma sonrası stres bozukluklarını azaltarak depremde etkilenen kişilerde cinsel işlev bozukluğunun şiddetini azalttığı görülmektedir. Depremde kısa bir süre sonra akrabalarından sosyal destek almanın, kaynak kaybı ile travma sonrası stres tepkisinin şiddeti arasındaki ilişkiyi hafiflettiği için önemli bir baş etme kaynağı olduğunu bildirmiştir (Warner ve ark., 2015). Sistematik bir incelemede, sosyal desteğin TSSB'nin önlenmesi üzerindeki olumlu etkisini gösterdiler (Alipour & Ahmedi, 2020). Aile desteğinin ergenlerin deprem sonrası TSSB belirtileri üzerinde koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir (Eray ve ark.,

2017). Ailesi tarafından desteklenmeyen ve psikolojik danışma hizmeti almayan erkeklerde cinsel bozukluklar daha şiddetliydi. Cinsel bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında depresyon sonrası psikolojik danışma kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ve bu hizmetlerden cinsel bozukluğu olan grupta sadece %4, cinsel bozukluğu olmayan grupta ise %2,4 oranında faydalanıldı (Ebrahimian & Babaei, 2022). Birçok çalışma, afetlerden sonra psikoseksüel bozuklukların yaygınlığının arttığını göstermiştir. Ayrıca bulgular, psikolojik hizmetlerden yararlanan kişilerin cinsel işlev durumunu ortaya koyan test puanlarının çok düşük olduğunu ve muhtemelen ciddi ruhsal bozukluklar nedeniyle psikolojik hizmetlere başvurmak zorunda kaldıklarını göstermiştir. Psikolojik hizmetlerden yararlanan erkeklerin depresyon sonrası stres, kaygı ve depresyona maruz kaldıkları görüldü (Ebrahimian & Babaei, 2022). Bu kişilerin cinsel işlev bozuklukları ruhsal bozukluklarından, antidepresan ve anksiyete ilaçları kullanmalarından kaynaklanmış olabilir. Anksiyete ve depresyon ile cinsel bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Yang ve ark., 2019).

Cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan gruplar arasında sıhhi tuvalet ve banyo gibi yaşam tesislerinin mevcudiyeti arasında anlamlı bir ilişki vardı (Ebrahimian & Babaei, 2022). Ancak depremzedelerin yaşam standartları ne kadar yüksek olursa beden ve ruh sağlıklarının da o kadar yüksek olacağı ve cinsel aktivite isteklerinin daha fazla olacağı görülmektedir.

Genel olarak erkeklerde cinsel işlev bozukluğu sıklığı depresyondan sonra artmaktadır. Depremden etkilenen erkeklerin yarısına yakın cinsel işlev bozuklukları görülmektedir. Erkeklerin yaşı, ek hastalıkları, çocuk sayısı, yaşadıkları yer, sosyal destek, sıhhi tuvalet ve banyoların varlığı, depresyon sonrası erkeklerin cinsel işlev bozukluklarının ciddiyetinde etkili olmuştur. Bu nedenle kriz yöneticileri, politika yapıcılar, psikiyatristler ve psikologlar depresyon sonrası erkeklerin cinsel işlev bozukluklarına yeterince dikkat etmelidir. Son olarak bugün birçok kaynaktan elde edilen veriler ışığında yapılan değerlendirmelere bakılırsa, cinsel işlev bozukluklarının çoğunlukla biyolojik ve psikolojik mekanizmalara bağlı olduğu bilinirken özellikle depresyon sonrası gibi doğal afetler sonucunda tanı ve tedavi edilmeye çalışılan cinsel işlev bozukluklarına multidisipliner bir yaklaşımla hedefe yönelik bir yol izlenilmesi önem arz ediyor.

KAYNAKLAR

- Abrams M, Sheyn D, Kelley E, et al. Predictors of health-seeking behavior for postpartum sexual dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(3): S1289.
- Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* (2014) 76:2–11. doi: 10.1097/PSY.0000000000000010
- Alipour F, Ahmadi S. Social support and posttraumatic stress disorder (PTSD) in earthquake survivors: a systematic review. *Soc Work Ment Health.* 2020; 18(5): 501- 514.
- Badour CL, Gros DF, Szafranski DD, Acierno R. Problems in sexual functioning among male OEF/OIF veterans seeking treatment for posttraumatic stress. *Compr Psychiatry.* (2015) 58:74–81. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.12.012
- Bass JK: A study of the mental health effects of the 1988 Armenian earthquake: The search for post-traumatic stress disorder. The Johns Hopkins University; 2005, 3155593.
- Başoğlu M, Şalcıoğlu E, Livanou M: Traumatic stress responses in earthquake survivors in Turkey. *Journal of Traumatic Stress* 2002, 15(4):269-276.
- Belen RA, García Salord J, Fiallos L. Prevalence of male sexual dysfunctions. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2000; 57: 239- 247.
- Bentsen IL, Giraldo AG, Kristensen E, Andersen HS. Systematic review of sexual dysfunction among veterans with post-traumatic stress disorder. *Sex Med Rev.* (2015) 3:78–87. doi: 10.1002/smrj.47
- Breyer BN, Fang SC, Seal KH, Ranganathan G, Marx BP, Keane TM, et al. Sexual health in male and female Iraq and Afghanistan U.S. war veterans with and without PTSD: findings from the VALOR cohort. *J Trauma Stress.* (2016) 29:229–36. doi: 10.1002/jts.22097
- Carmassi C, Dell'Oste V, Bertelloni CA, Foghi C, Diadema E, Mucci F, Massimetti G, Rossi A ve Dell'Osso L (2020) Disrupted Rhythmicity and Vegetative Functions Relate to PTSD and Gender in Earthquake Survivors. *Ön. Psikiyatri* 11:492006. doi:10.3389/fpsyt.2020.492006)
- Carmassi C, Dell'Oste V, Pedrinelli V, Barberi FM, Rossi R, Bertelloni CA, et al. Is sexual dysfunction in young adult survivors to the L'Aquila earthquake related to post-traumatic stress disorder? A gender perspective. *J Sex Med.* (2020) 17:1770–8. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.05.016
- Cennet Şafak Öztürk Psychological Interventions in Sexual Dysfunctions Haziran 2019 Cilt: 57 Sayı: 2 doi: 10.5455/NYS.20190316022436)
- Cosgrove DJ, Gordon Z, Bernie JE, Hami S, Montoya D, Stein MB, et al. Sexual dysfunction in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Urology.* (2002) 60:881–4. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01899-X
- Dekel R, Solomon Z. Marital relations among former prisoners of war: contribution of posttraumatic stress disorder, aggression, and sexual satisfaction. *J Fam Psychol.* (2006) 20:709–12. doi: 10.1037/0893-3200.20.4.709
- Dunn K. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract.* 1998; 15: 519- 524.

Ebrahimian A, Babaei H. The earthquake's effect on the men's sexual function; 1 year after the earthquake's occurrence: A cross-sectional study First published: 24 November 2022 <https://doi.org/10.1002/hsr2.945>.

Eray Ş, Uçar HN, Murat D. The effects of relocation and social support on long-term outcomes of adolescents following a major earthquake: a controlled study from Turkey. *Int J Disaster Risk Reduct.* 2017; 24: 46- 51.

Ho TTT, Le MT, Truong QV, Nguyen VQH, Cao NT. Psychological burden in couples with infertility and its association with sexual dysfunction. *Sex Disabil.* 2020; 38(1): 123- 133.

Itoh Y, Takeshima M, Kaneita Y, et al. Associations Between the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami and the Sleep and Mental Health of Japanese People: A 3-Wave Repeated Survey. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:61-73.

Jiang S, Yan Z, Jing P, Li C, Zheng T, He J. Relationships between Sleep Problems and Psychiatric Comorbidities among China's Wenchuan Earthquake Survivors Remaining in Temporary Housing Camps. *Front Psychol.* 2016;7:1552.

Kaplan H. The Psychosexual Evaluation. Kaplan HS(ed). The Evaluation of Sexual Disorders. New York, Brunne/Mazel inc. 1983/23–25.

Kar N, Bastia BK: Post-traumatic stress disorder, depression and generalised anxiety disorder in adolescents after a natural disaster: A study of comorbidity. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006, 2.

Letica-Crepulja M, Stevanović A, Protuder M, Popović B, Salopek-Žiha D, Vondraček S. Predictors of sexual dysfunction in veterans with post-traumatic stress disorder. *J Clin Med.* (2019) 8:432. doi: 10.3390/jcm8040432

Letourneau EJ, Resnick HS, Kilpatrick DG, Saunders BE, Best CL. Comorbidity of sexual problems and posttraumatic stress disorder in female crime victims. *Behav Ther.* (1996) 27:321–36. doi: 10.1016/S0005-7894(96)80020-7

Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15(5): 287- 307.

McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J Sex Med.* 2016; 13(2): 144- 152.

Melnik T, Abdo C.G. Psychogenic erectile dysfunction. Comparative study of three therapeutic approaches. *J Sex Marital Ther.* 2005;31:243–255.

Onder E, Tural U, Aker T, Kilic C, Erdogan S: Prevalence of psychiatric disorders three years after the 1999 earthquake in Turkey: Marmara Earthquake Survey (MES). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2006, 41(11):868-874.

Papadatos Y, Nikou K, Potamianos G: Evaluation of psychiatric morbidity following an earthquake. *International Journal of Social Psychiatry* 1990, 36(2):131-136.

Pasha H, Faramarzi M, Basirat Z, Kheirkha F, Shafee H. Evaluation of sexual dysfunction and its associated risk factors in the male partners of the infertile couples using international index of erectile function. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020; 17(1): 1- 8.

Priebe S, Marchi F, Bini L, Flego M, Costa A, Galeazzi G: Mental disorders, psychological symptoms and quality of life 8 years after an earthquake: findings from a

community sample in Italy. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* Published Online First: May 5 2010 2010.

Richardson JD, Ketcheson F, King L, Forchuk CA, Hunt R, St Cyr K, et al. Sexual dysfunction in male Canadian armed forces members and veterans seeking mental health treatment. *Mil Med.* (2019) 185:68–74. doi: 10.1093/milmed/usz163

Salcioglu E, Basoglu M, Livanou M. Post-traumatic stress disorder and comorbid depression among survivors of the 1999 earthquake in Turkey. *Disasters.* 2007;31(2):115-129.

Schnurr PP, Wachen JS, Green BL, Kaltman S. Trauma exposure, PTSD, and physical health. In: Friedman MJ, Keane TM, Resick TA, editors. *Handbook of PTSD. Practice and Science.* 2nd ed. New York, NY: Guilford Press (2014). p. 502–21.

Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013;381 (9861):153–65.

Simopoulos EF, Trinidad AC. Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy. *General hospital psychiatry.* 2013;35(1):33–8.

Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 19(1): 59- 74.

Venggadasamy V, Ho LS, Ahmad B, et al. Sexual dysfunction in asian males with type 2 diabetes mellitus. *Prog Biophys Mol Biol.* 2021; 4(1): 1- 16.

Warner LM, Gutiérrez-Doña B, Villegas Angulo M, Schwarzer R. Resource loss, self-efficacy, and family support predict posttraumatic stress symptoms: a 3-year study of earthquake survivors. *Anxiety Stress Coping.* 2015; 28(3): 239- 253.

Yang Y, Song Y, Lu Y, Xu Y, Liu L, Liu X. Associations between erectile dysfunction and psychological disorders (depression and anxiety): a cross-sectional study in a Chinese population. *Andrologia.* 2019; 51(10):e13395.

Yehuda R, Lehrner A, Rosenbaum TY. PTSD and sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med.* (2015) 12:1107–19. doi: 10.1111/jsm.12856

Genital Estetiğin Tarihçesi ve Kadının Kendisine Saygısındaki Yeri

Şeyda Yavuzkır

Beden imajı kadınların özgüvenini etkileyen önemli bir faktördür. Estetik terimi tıp alanında; kusurlu bir organı düzeltmek ya da güzelleştirmek amacıyla uygulanan yöntemler olarak tanımlanır. Estetik cerrahinin en büyük rolünün kişilerde beden imajındaki değişikliğe bağlı yaşam kalitesini arttırması olarak belirtilmektedir (1).

Genital bölgede gerçekleştirilen estetik cerrahi, cinsel doyumu sağlamak ve çekici olmak için tasarlanmış ve buna odaklanmıştır. Genital görünüşünden memnun olmayan kadınlar cinsel ilişki sırasında utanç, özgüven eksikliği hissetmekte, partnerinde negatif düşünce oluşabileceği korkusuyla anksiyete yaşamaktadır. Bazı kadınlarda ise, cinsel ilişki fiziksel olarak duyulan ağrı ve irritasyon sonucu istenmeyen bir durum haline gelebilmektedir. Sonuçta cinsel doyum sağlayamayan birçok kadın genital estetik cerrahiye başvurmaktadır (2). Vulvovajinal estetiğin tarihi antik Mısır'a uzanmakla birlikte ilk modern cerrahi 1980' lerde uygulanmış, son yıllarda da kullanımı giderek artmıştır (1).

Kadın genital kozmetik cerrahisi (KGKC); sağlıklı kadın cinsel organını ve görünümünü değiştiren, tıbbi olarak herhangi bir endikasyonu olmayan, tamamen kozmetik amaçlı yapılan cerrahi prosedürleri ifade eder. Kadınlar arasında genital kozmetik cerrahisi (GKC) tercihi her geçen gün yaygınlaşmaktadır. KGKC başlığı altında labioplasti, vajinal gençleştirme, hymenoplasti, klitoriplasti ve mons pubis küçültme gibi bir dizi işlem bulunmaktadır (3). Geçmişte kadın dış genital organına yönelik yapılan operasyonlar konjenital genital sorunları olan, genital organ ve dokuların zayıflaması gibi durumlarında rekonstrüktif cerrahi adı altında zorunlu durumlarda gerçekleştirilmekteydi (4). Günümüzde ise dış genital organ görüntüsü üzerine gelişen farkındalık nedeni ile bu bölgenin de estetik operasyonları gündem oluşturmakta (5). Günümüzde internet kullanımının artmasıyla iletişim ve bilgi edinme yolları artmış, yüz yüze konuşulamayan konular internet ortamında ve sosyal medyada rahatça konuşulabilir olmuştur. Cinsel organlara dair konular tabu olmaktan çıkmaya başlamıştır. Bu yüzden GKC son 20 yılın en büyük estetik operasyon trendi haline gelmiştir. ABD'de 2013 yılında kadınlar arasında ikinci en hızlı büyüyen kozmetik cerrahi labioplasti olmuştur (6). Bu artışın asıl nedeni kadınların genital görünümünden rahatsız olmaları ve bunu gidermek için GKC prosedürlerine başvurmalarıdır.

İngiliz Estetik Plastik Cerrahları Derneği (British Association of Aesthetic Plastic Surgeons-BAAPS); insan anatomisinin birçok yönünde olduğu gibi, kadın genital organlarının da şekilleri, boyutları ve görünüşleri çok çeşitli olup hepsinin aslında normal sınırlar içinde olduğunu belirtmektedir. Herhangi bir ameliyat yapılmadan önce, genital bölgede gerçekten bir sorun olduğunu belirlemek, problem varsa ameliyatsız başka bir çözümün faydalı olup olmayacağını değerlendirmek önemlidir (7). Normal genital görünüm ve boyutlarını değerlendirmek amacıyla Londra'da bir eğitim hastanesinde rutin jinekolojik işlemler için başvuran ve genital görünümü ile ilgili bir rahatsızlığı olmayan 18-50 yaşları arasındaki 50

premenopozal kadının katıldığı çalışmada; kadınların genital boyutları ölçülmüştür. Araştırmacılar genel olarak labia minor boyutlarında ve vajinal uzunlukta büyük farklılıklar olduğunu, ancak çocuk sahibi olan ve olmayan kadınlarda vajinal uzunluk açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (5). Doktorlar ve yardımcı sağlık personelleri, kadınları normal genital görünüm ve çeşitlilik hakkında bilgilendirmeli, cerrahi düşünen kadınlara ise danışmanlık yapmalıdır.

Kadınlar, fiziksel görünüşlerini cinselliklerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak algırlar. Erken yaştan başlayarak, kadınlar sosyal çekiciliğin yapılarını içselleştirirler ve öngörülen ideal görünümün cinsel, sosyal ve mesleki alanlarda arzu edilebilirlikle ilişkili olduğunu öğrenirler. Diğer kişilerin görsel incelemesine maruz kalan kadınlar fiziksel olarak tek tip görünüme uymak için baskı altına girer. Fiziksel denetim ve değerlendirmeye maruz kalan kadınlar kendilerini sadece başkaları tarafından kullanılmak üzere tasarlanmış nesneler ya da parçalar topluluğu olarak görmeye başlarlar. Fiziksel cinsel yakınlık sırasında cinsel eşe nasıl görüldüğü konusunda artan bir farkındalık duygusu vardır (8). Son on yılda yapılan araştırmalar, kadınların cinsel organ imajının oral seks gibi spesifik cinsel davranışlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle cinsel aktivite sırasında vücudun bazı bölümlerini ortaya çıkarma konusunda endişe duyanlarda, olumsuz cinsel işlevlerle ilişkilendirilmektedir (9). Tanısı konmuş tıbbi bir sorun olmamasına rağmen kadınların cinsel organları hakkındaki endişeleri gözardı edilmemelidir. Çünkü bu kadınlarda derin bir güvensizlik, benlik saygısı eksikliği veya vücut algısı zihinsel bozukluk gibi beden dismorfik bozukluğu (BDD) gibi başka olayların yanında yer alan ikincil olaylar olabilir (10).

GKC ile cinsel organlarında istediği görünüm ve fonksiyona kavuşan kadınlar kendini daha iyi hissetmekte, cinsel öz güvenin ve cinsel doyumun artmasına katkı sağlamaktadır (11). GKC geçiren 258 kadının katıldığı çok merkezli bir çalışmada; kadınların %64' nin fiziksel rahatsızlık, %48'nin kozmetik nedenler, %33'nün kendini beğenmeme (özbenlik saygısı) ve %30'nun cinsel hayatında iyileşme isteği talebi nedeniyle GKC geçirdiği belirtilmiştir. Bu kadınların %54.2'sinin erkek partnerin cinsel deneyimini artırmak için vajinoplasti veya perineoplasti yaptırdığı, yaklaşık %5'i özellikle eşinin ısrarıyla ameliyat olduğunu söylemiştir. Vaginoplasti yapılan kadınların %32'sinin eşlerin cinsel zevkini arttırmak için yaptırdığını göstermiştir. Kadınların tutum ve beklentilerini ve GKC talep etme kararını cinsel eş tarafından yapılan baskı sonucunda gelişebilmektedir (11).

Kadınların memnun olmadıkları ya da vajinal doğum sonrasında deforme olduğunu düşündükleri genital bölgelerinin tamiri kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ile plastik cerrahlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Uygulanan prosedürlerin birçoğu epizyotomi skarlarının tamiri, tümörlerin eksizyonu, üriner inkontinans vb. durumlar için uygulanmaya başlanmış ancak daha sonra genital estetik cerrahi (genitoplasti) olarak gelişmiştir (1).

Genital Estetik Cerrahi Uygulamaları;

Laboplasti; Labia minora hipertrofisi, labia majora'nın dışına çıkıntı yapan labiyal dokunun hipertrofik olmasıdır. Labial hipertrofinin etyolojisinde sıklıkla konjenital nedenler olabildiği gibi çocukluk döneminde androjen kullanımı, enfeksiyon, kronik irritasyon, inkontinans ve myelodisplastik sendrom ile de ilişkilendirilmektedir. Labial hipertrofinin aşırı cinsel aktivite ya da mastürbasyon ile ilgili olduğuna dair kanıtlanamamış görüşler de vardır. Geçmişte kadın dış genital organına yönelik operasyonlar yalnız adrenogenital sendrom, ambigüus genitale gibi zorunlu durumlarda gerçekleştirilmekteyken günümüzde dış genital organ görünüşü konusunda gelişen farkındalık nedeni ile estetik amaçlı operasyonlar da gündeme gelmiştir (12).

Labium minorların hipertrofisi kadınlarda psikolojik sıkıntı yaratmasının yanı sıra dar kıyafetler giyme durumlarında tahrişe, cinsel ilişkide zorlanmaya neden olmaktadır. Labial hipertrofinin tedavisi cerrahi yöntemlerle yapılmaktadır. Ancak günümüzde radyofrekans tedavisi ya da lazer uygulamaları da tedavi seçenekleri arasına girmiştir (13).

Vaginoplasti; Vajinal genişleme cinsel aktif kadınlar arasında oldukça yaygın bir şikayettir ve hayatları boyunca kadınların %76'sının genişlemeden dolayı vajinal duyarlılıkta azalma yaşadıkları belirtilmektedir. Kadınlar cinsel duyarlılıklarındaki azalmayı genişlemiş vajinaya bağlıyor olsa da aslında bunun cinsel fonksiyon bozuklukları ile doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmektedir. Vajinal genişlik ve sarkma pelvik taban egzersizleri gibi konservatif yöntemlerle önlenilmekte hatta tedavi edilebilmekte iken pek çok kadın vajinanın daraltılması için vajinoplastiye başvurmaktadır (14). Vajinal sıkılaştırma operasyonları; levator ani kaslarını yakınlaştırmak, pelvik tabanı güçlendirmek, genital hiatusun genişliğini en aza indirmek, rektovajinal fasya ve kasları desteklemek, perineal gövdeyi yükseltmek, introitus, perine ve vestibulumu estetik bir şekilde onarmak amaçlarıyla yapılmaktadır (9). Vaginoplasti prosedürlerinde hala standart bir yöntem olmamakla birlikte; çeşitli cerrahi teknikler (anterior kolporafi, posterior kolporafi, vajinal mukoza eksizyonu ya da bunların kombinasyonu gibi) kullanılmaktadır (15). Lazer uygulamalarındaki gelişmeler doğrultusunda genital estetik operasyonları kapsamında vajinal esnekliği ve vajinal duvarın yağlanmasını artırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Erbiyum lazer ve karbondioksit lazer en sık kullanılan yöntemlerdir.

Klitoroplasti; Klitoris erkekte penisin karşılığı olup yaklaşık 8000 sinir ucunun sonlandığı erektile bir organdır. Klitoral hipertrofi, genetik bozukluk, cinsiyet gelişim bozukluğu ya da hormonal bozukluk nedenleriyle primer ya da sekonder olarak gelişebilir. Klitorisin çok büyük olması kadını daha erkeksi göstermesi, seksüel olarak çekici olmaması ya da cinsel hazı azalttığı düşüncesi ile kadınlar tarafından anormal olarak kabul edilir. (15). Klitoroplasti klitorisi örten deri kıvrımının hipertrofik görünümünün küçültülmesi işlemidir. Klitoral başlığın çıkarılması, seksüel uyarılabilirliği artırmak ve dış genital görünümünü iyileştirmek amaçlarıyla yapılmaktadır (9).

Perinoplasti; Perineoplasti, vajinal introitusun rekonstrüksiyonunu olup perineal bölgedeki sikatrissel alanı düzelter ve perineal kasların restorasyonunu içeren cerrahi bir işlemdir. Sıklıkla doğum sonrası perineal deformitelerin düzeltilmesi için kullanılan bir işlem olmasının yanı sıra genital siğiller, vulvar vestibülit, vajinismus, azalmış cinsel his, doğumsal deformiteler ve intraoital stenoz için de kullanılmaktadır (16). Vajinal gevşeklik şikayeti ile perinoplasti gerçekleştirilen 38 hastada ameliyat öncesi ve sonrası perineal ve toplam vajinal uzunluk karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda postoperatif hasta ve partner memnuniyet oranları sorgulanmıştır. Çalışma sonucunda perinoplastinin düşük disparoni, düşük komplikasyon oranları ile yüksek hasta memnuniyeti ve tatmin edici anatomik başarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17).

Genital Renk Açma; Dış genital bölgenin rengi zamanla östrojen hormonu, gebelik, doğum kontrol hapı kullanma, güneş ışığı gibi faktörler ile koyulaşabilmektedir. Bu durum kadınları psikolojik olarak olumsuz etkileyebilmektedir. Renk açmak için genital bölgeye uygulanan işlemler bir eşit peelingtir. Genital estetik ünitesine başvuran hastaların % 6,8'inin bu işlem için başvurdukları belirtilmektedir. Sıklıkla lazer ile gerçekleştirilen renk açma işleminde lazerin termal etkisi ile epidermis tabakası soyulmaktadır (18).

GKC'ye başvuran kadınların hedefleri, başvurma nedenleri ve beklentileri birbirinden farklıdır. Bunların ameliyat öncesi değerlendirilmesi, hastanın ameliyat için uygun bir aday olup olmadığının ve cerrahi işlemin sonucundan memnun olma olasılığının belirlenmesi için önemlidir. Uygulanan tüm cerrahi işlemler, hastanın vücut bütünlüğünü, yaşamını ve sosyal durumunu etkileyebilecek önemli birer stres faktörüdür. Ayrıca bunların yanında üreme veya

cinsel fonksiyonlar ile ilgili değişik kaygı ve endişeler olabilir. Bu yüzden GKC başvuran kadınlar rutin bakım prosedürleri dışında daha çok destek ve bilgiye ihtiyaç duyarlar. Doktor ve yardımcı sağlık personelleri tarafından mümkünse eşi ile birlikte kadına , uygulanacak cerrahi yöntem, tedavinin faydaları ve geç dönem etkileri, olası riskleri açısından bilgi verilmelidir. Kadınlara, cinsel organ görünümünün anatomisi ve normal çeşitlilik hakkında eğitim verilmeli ve bu konuda rahatlamaları sağlanmalıdır. Kadın genital anatomisinde çok sayıda bireysel değişkenlik mevcuttur ve beklenen yaş ve parite etkisi normaldir. Genç kızlara özellikle özen gösterilmeli ve 18 yaşından küçük kadınlarda genital gelişim tamamlanmadığı için GKC uygulaması önerilmemelidir (10).

Kaynaklar:

1. Beşen M. A. (2014). Cinsellik ve Estetik. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 16(1): 70-72
2. Sargın M., Çifçi H. (2012). III. Kadın Hekimlik ve Kadın Sağlığı Kongresi Kadını Görmeyen Aile ve Sağlık Politikaları, Kongre Kitabı (Sözel Bildiri). S. 194- 199)
3. Smith NK, Scott B, Brandon W, Erika C, Lucia C, Debby H. Genital Self-Image and Considerations of Elective Genital Surgery. J Sex Marital Ther. 2017; 43:2,169-84.
4. (Shaw D, Lefebvre G, Bouchard C, Shapiro J, Blake J, Allen L et al. Female Genital Cosmetic Surgery. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35(12):1108-12.
5. Lloyd J, Crouch NS, Minto C, Liao L, Creighton S. Female genital appearance: “normality” unfolds. BJOG 2005; 112(5):643-6.
6. (Moran C, Lee C. What’s normal? Influencing women’s perceptions of normal genitalia: an experiment involving exposure to modified and nonmodified images. BJOG 2014; 121:761–6.
7. British Association of Aesthetic Plastic Surgeons (BAAPS). Aesthetic genital surgery: female genital aesthetic surgery (aesthetic genital surgery, designer vaginas). London: British Association of Aesthetic Plastic Surgeons (BAAPS); [2011]. Available from: <http://www.baaps.org.uk/procedures/aesthetic-genital-surgery> (Erişim: 22.11.2022).
8. Schick VR, Calabrese SK, Rima BN, Zucker AN. Genital appearance dissatisfaction: Implications for women’s genital image self-consciousness, sexual esteem, sexual satisfaction, and sexual risk. Psychol Women Q 2010; 34(3):394-404.
9. Goodman MP, Placik OJ, Matlock DL, Simopoulos AF, Dalton TA, Veale D et al. Evaluation of Body Image and Sexual Satisfaction in Women Undergoing Female Genital Plastic/Cosmetic Surgery. Aesthet Surg J 2016;36(9):1048–57.
10. Barbara G, Facchin F, Meschia M, Vercellini P. “The first cut is the deepest”: a psychological, sexological and gynecological perspective on female genital cosmetic surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94(9):915-20.
11. Goodman MP, Placik OJ, Benson RH, Miklos JR, Moore RD, Jason RA et al. A large multicenter outcome study of female genital plastic surgery. J Sex Med 2010 7(4 Pt 1):1565-77.
12. Güngör M., Sır E., Çelik D., Seyhan A., Yoleri L. (2011). Labium Minus Hipertrofinin Anatomik Farklılıklar Dikkate Alınarak Redüksiyonu. Turk Plast Surg 2011; 19(2).
13. Dayan E., Ramirez H., Theodorou S. (2020). Radiofrequency Treatment of Labia Minora and Majora: A Minimally Invasive Approach to Vulva Restoration. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Apr; 8(4): e2418. doi: 10.1097/GOX.0000000000002418
14. Daşkan Z., Kıratlı D., Erdoğan M. (2019). Kadınların Genital Görünüm Memnuniyeti: Genital Kozmetik Cerrahi. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2019; Volume 16, Sayı 4, Sayfa: 238-243.
15. Dobbeleir J., Van Landuyt, K., Monstrey S. J. (2011). Aesthetic Surgery of the Female Genitalia. Semin Plast Surg. 2011 May; 25(2): 130–141. doi:10.1055/s-0031-1281482
16. Furnas, H. J., & Canales, F. L. (2017). Vaginoplasty and perineoplasty. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 5(11).

17. Ulubay, M., Keskin, U., Fidan, U., Ozturk, M., Bodur, S., Yılmaz, A., ... & Yenen, M. C. (2016). Safety, efficiency, and outcomes of perineoplasty: treatment of the sensation of a wide vagina. *BioMed research international*, 2016.
18. Vieira- Baptista, P., Almeida, G., Bogliatto, F., Bohl, T, G., Burger, M., Cohen- Sacher, B., ...& Da Silya, C. L. (2018). International society fort he study of vulvovaginal disease recommendations regarding female cosmetic genital surgery. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22 (4), 415-434.

Acil Serviste Salisilat İntoksikasyonuna Güncel Yaklaşım

İsa Gökhan YALÇIN¹

Giriş

Salisilatlar klinik kullanımı eskiye dayanan ilaçlar arasındadırlar. Özellikle aspirin kullanımı, hem diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (NSAID) gelişmesi hem de Reye sendromu ile aralarındaki ilişkinin ortaya konmasıyla giderek azalım göstermiştir. Bununla birlikte aspirin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan hastalar için vazgeçilemez bir antiplatelet tedavi seçeneğidir ve bu nedenle salisilat toksisitesi (salisilizm) önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir [1].

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki lokal toksikoloji merkezleri verilerine göre yılda yaklaşık 20.000 kadar salisilat maruziyeti görülmektedir. Bunların 50 ila 70 kadarı ölüm ile sonuçlanmıştır. 4000 kadar vakanın pediatrik yaş grubuna ait olduğu bilinmektedir [2].

Salisilatlar

1. **Aspirin:** Asetilsalisilik asit (aspirin), in vivo olarak hızla salisilik aside dönüştürülür. Aspirin; çiğnenebilir tabletler, kapsüller, efervesan tabletler, geç salınımlı ve enterik kaplı formülasyonlar halinde bulunabilir.
2. **Metil Salisilat:** Kas ağrıları için merhemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Asya topluluğu içerisinde masaj yağı olarak kullanımı da mevcuttur (Red Oil Chinese) [3]. Ülkemizde de keklik üzüm yağında %98'in üzerinde metil salisilat bulunmaktadır; bu da 1 çay kaşığı kadar miktarının 22 yetişkin aspirin tablete (7 gr) tekabül etmesi demektir. Pediatrik yaş grubunun sadece 3-4 mL yutması bile ölümcül olabileceği anlamına gelir.
3. **Bizmut Subsalisilat:** Reçetesiz olarak ishali önlemesi amacıyla piyasada bulunmaktadır. 1mL'de yaklaşık 8.5 mg salisilat içerir.
4. **Magnezyum Salisilat:** Bazı NSAID'lerde eser miktarda bulunabilmektedir.
5. **Salisilik Asit:** Topikal bir keratolitik ajandır ve siğil giderici olarak kullanılmaktadır.

Genel olarak salisilatlar jejunum başta olmak üzere az miktarda mide ve duodenumdan emilmektedir [4]. Plazma pik konsantrasyonuna normal tabletler veya kapsüller ile genellikle bir saat içinde ulaşılır, ancak enterik kaplı veya geç salınımlı formülasyonlar ile bu süre 4-14 saate kadar uzayabilmektedir [5, 6]. Topikal intoksikasyon nadir görülmektedir [7].

¹ Isparta Şehir Hastanesi, ISPARTA, ORCID ID: 0000-0001-9445-5265

Merkezi sinir sistemine (MSS) geçiş durumlarında toksisitede artış görülür. Hatta mortalite serum konstantrasyonundan ziyade MSS dağılımına bağlıdır [8]. Terapötik konsantrasyonlarda, salisilatın yüzde 90'ı proteine bağlıdır (en çok albümine) ve intravasküler alanda yer almaktadır. Doz aşımında protein bağı doymuş hale gelir ve salisilatın intravasküler alandan geçiş yapan serbest fraksiyonu artar [9]. Asidik bir molekül olduğundan yüksüz molekülleri artış gösterdiğinde kan beyin bariyeri ve renal epitelyum gibi dokularda hızla yayılım gösterir. Oluşan metabolik asidoz yüksüz, yağda çözünen form olan Hsal'ın plazma konsantrasyonunu artırarak MSS dokularında difüzyonun, dolayısı ile toksisitenin artmasına neden olur. Renal tübüllerden geri dolaşıma kazandırılan Hsal miktarı arttıkça asidemi derinleşmekte ve mortalite artmaktadır [10].

Toksisite

Kabaca 10-30 gr aspirin alan bir yetişkin veya 3gr kadar aspirin alan ocuk potansiyel olarak lethal doz almış denilebilmektedir. Bireysel farklılıklar görünse de kabaca dozlama şu şekilde yapılmıştır:

- <150mg/kg : Semptom yok veya minimal semptomlar
- 150 – 300mg/kg : Hafif – orta toksisite
- 301 – 500mg/kg : şiddetli toksisite
- >500mg/kg : Lethal

Salisilatlar birden çok sistemi etkileyerek toksisiteye neden olmaktadır. Trikarboksilik asit döngüsü inhibisyonu neticesinde metabolik asidoz, hipertermi ve sıvı kaybına yol açarlar. Glikojen depolarını tüketip glukoneogenezi bozarlar ve sonuç olarak hipoglisemi ortaya çıkar. Medullada solunum merkezini aktive ederek takipne, hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz (sonrasında metabolik asidoz) neden olurlar. Aynı zamanda medulladaki kemoreseptörler aracılığı ile bulantı ve kusma ortaya çıkar. Mide mukozası üzerine doğrudan tahriş nedeniyle g strik ülser ve gastrointestinal kanamalara yol açabilecekleri gibi siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksanların sentezini azaltıp trombosit disfonksiyonuyla mukozal hasara katkıda bulunurlar. Koklear hücreleri ve 8. kranial sinirin afferent liflerini doğrudan etkileyerek kulak çınlaması ve işitsel problemlere yol açarlar [8, 11-13].

Klinik

Mekanizmalardan yola çıkararak salisilat toksisitesini tespit etmek güçlü bir anamnez ve klinik bilgi harmanlamasından geçmektedir. Akut salisilat toksisitesinin erken belirtileri kulak çınlaması, mide bulantısı ve kusma olarak ayrılabilir. Bunu takipne, hiperpne, hipertermi, terleme, mental durum değişikliği (ajitasyondan letarjiye kadar her aralık olabilir), non-kardiyak pulmoner ödem, nöbet ve koma izleyebilir.

Akut bulgular kabaca 1-2 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Ancak enterik formlar, postprandial dönemde olunması, mide rahatsızlıkları gibi durumlar bu süreyi uzatabilmektedir. Bu nedenle klinik şiddet yalnızca tanının konulduğu andaki klinik ile belirlenmemelidir.

Takipne, hiperpne ve hipertermi üçlüsü neredeyse vakaların tamamına yakınında başlangıç semptomlarıdır. Tinnitus teröpatik dozlarda dahi görülebilmekte, bu semptomlara eşlik etmesi durumunda tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılabilir. Bulantı kusma sonrasında sıvı-elektrolit dengesizliğine yakinen dikkat etmeli, şiddetli salisilat toksisitesinde 4-6 lt/m²'ye kadar sıvı kayıpları olabileceği akılda tutulmalıdır.

Yine respiratuar alkalozu takip eden metabolik asidoz tablolarında salisilat toksisitesi akla gelmelidir. Hatta çoğu yetişkin tanı konulduğunda mikst asit-baz bozukluğu saptanmaktadır. Metabolik tabloda hipoglisemi, sinüs aritmisi başta olmak üzere disritmiler, trombositopeni, akut karaciğer hasarına bağlı toksik hepatit gibi tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

İlerlemiş toksisitelerde mental durum değişikliği, nöbet, koma ve non-kardiyojenik pulmoner ödem tabloları görülebilmektedir.

Ayırıcı tanıda anyon açıklığından bağımsız olarak açıklanamayan metabolik asidozu olan ilaç alımı öyküsüne sahip kimselerde salisilat dozuna bakılmalıdır. Diyabetik ketoasidoz, sepsis, akut demir intoksikasyonu, etanol, metanol ve etilen glikol vb alkol intoksikasyonları akla gelmelidir.

Tanı

Tüm intoksikasyonlarda olduğu gibi salisilat alımlarında da en önemli tanı aracı kuvvetli bir anamnezdır. Ne kadar alım olduğu, alınan ürünün formu ne kadar süre önce ve ne amaçla alındığı (suisidal/yanlışlıkla), veya salisilat içeren keklik üzümü yağı gibi salisilat kaynağı maruziyeti olup olmadığı, hastanın salisilat toksisitesine atfedilebilecek semptomlarının varlığı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Laboratuvarda bakılabiliyorsa serum salisilat konsantrasyonu, serum biyokimya (elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri), kan gazı, serum laktat düzeyi, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, tam idrar tetkiki ve doğurganlık çağındaki her kadın hastadan gebelik hormonu istenmelidir.

Serum salisilat konsantrasyonu bakılabiliyorsa çoğu hasta 30-50mg/dL'nin aşıldığı durumlarda toksisite belirtileri göstermektedir. 100 mg/dL'nin üzerinde asemptomatik hasta profili var ise laboratuvar anomalisi olma ihtimali yüksektir. Ciddiyeti göstermek için Done nomogramı geliştirilmiştir. Ancak enterik kaplı ürünlerin tüketiminin artması nedeniyle klinik uyumsuzluk olabileceğinden aktif kullanımından zamanla uzaklaşmıştır.

Görüntüleme olarak elektrokardiyografi dışında non-kardiyojenik pulmoner ödem tablosunda olan hastalarda akciğer grafisi önerilmektedir.

Tedavi

Tedavide genel hasta yaklaşımı salisilat konsantrasyonundan ziyade asit-baz bozukluğu ve klinik duruma göre karar vermeye odaklı olmalıdır. Örneğin, 50 mg/dL (3,6 mmol/L) serum konsantrasyonu olan letarjik bir hastanın ciddi toksisiteye sahip olduğu düşünülmelidir; dört saat içindeki konsantrasyonları büyük olasılıkla >100 mg/dL (>8 mmol/L) olacaktır.

- 1. Hafif (Erken) Toksisite:** Tinnitus ve bulantı ön plandadır. Takipne görülebilir
- 2. Orta Toksisite:** Hafif hipertermi, taşikardi, hiperpne, kusma ve terleme görülebilir. Mental durum genellikle stabildir. Genelde 50-90 mg/dL arası salisilat konsantrasyonu ile ilişkilidir. Kan pH artışı görülebilir (ilk respiratuar alkaloz) ve idrar pH genelde <5 olarak gözlenir.
- 3. Şiddetli (Geç) Toksisite:** Mental durum değişikliği, serebral ve pulmoner ödem görülebilir. Genelde akut toksisitede >90 mg/dL, kronik toksisitede >60 mg/dL serum salisilat konsantrasyonu ile ilişkilidir. Kan pH <7.3 (sonra metabolik asidoz) ve idrar pH <5 olur. Hemodiyaliz endikasyonu ortaya çıkabilir.

Hastanın ABC değerlendirmesi yapıldıktan sonra stabilizasyonu sağlanmalıdır. Trakeal entübasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır [14]. Yalnızca endikasyon dahilinde uygulanmalıdır. Entübasyon gerektirecek şiddette toksisiteye sahip hastalar genellikle diyalize de adaydır, planlamayı buna göre yapmak gerekir.

Entübasyon sırasında nöromusküler bloke edici ajanın verilmesi metabolik asidozu kompanse etmeye çalışan respiratuar alkalozu durduracağından asidozun derinleşmesine neden olabilir. Bu nedenle entübasyon öncesinde tamponize tedaviye başlanmalıdır. Genel kanı entübasyon öncesi %7,5 veya %8,4'lük 50 ila 100 mL (yani 1-2 ampül) sodyum bikarbonat (NaHCO_3) 1-2 dakika içerisinde puşelenmelidir.

Ventilatör ayarını hastanın işlem öncesi dakika ventilasyonunu taklit edecek şekilde ayarlamak en doğru yaklaşım olacaktır. Muhtemel tidal volümün 6-8 mL/kg'lık genel başlangıç ayarını aşmak gerekecektir. Spontan ventilasyonla karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon genellikle salisilat toksisitesi olan ve spontan soluyan bir hastanın yüksek dakika ventilasyonunu sağlayamadığı için genellikle göreceli hipoventilasyona ve respiratuar asidoza neden olmaktadır [15].

Sıvı replasmanında hipotansiyon spesifik bir yaklaşım olmamakla birlikte klasik sıvı resüsitasyonu yeterlidir. İlk 2-3 saat içerisinde 10-15 mL/kg hızında %0,9'luk sodyum klorür verilmesini takiben idrar çıkışını günde 1-2 mL/kg arasında tutmak için idame hızı 1,5-2 kat titre etmek gerekir [16]. Serum potasyum 5,5 mEq/L olmadıkça verilen sıvıya potasyum >4 olacak şekilde potasyum eklenmelidir. Eş zamanlı potasyum replasmanı öncesinde ampirik olarak 2 g intravenöz (IV) magnezyum sülfat da önerilmektedir.

Tekrarlayan aktif kömür oral alımlarda endikedir. Entübe hastalar için oro/nazogastrik sonda sonrasında verilmesi gerekir. Aktif kömür salisilatı etkili bir şekilde emer [17, 18]. 2 saati aşan vakalarda genel kanı olarak etkinliği olmayacağı savunulsa da enterik kapsül alımlarında salisilatın pilorospazm nedeniyle gecikmiş mide boşalmasına neden olabilmesi, aktif kömürün geç başvurularda da toksisiteyi azaltmasına yol açmaktadır [18]. Tek doz için oral olarak 1 g/kg; maksimum tek doz: 50 g verilmesi önerilir. Tekrarlayan dozlarda uygulandığında sonraki dozlar her dört saatte bir 0,5 g/kg; maksimum 50 g olarak veya her iki saatte bir 0,25 g/kg; maksimum 25 g olarak uygulanır. Klinik semptomlar düzelene ve serum salisilat konsantrasyonu <40 mg/dL (<2,9 mmol/L) olana kadar uygulama devam eder.

Gastrik lavaj, ipeca şurubu ile kusturma ve rutin olarak total bağırsak irrigasyonu önerilmemektedir [19, 20].

İdrar alkalinizasyonu serum pH'ını 7,55'in üzerine çıkarmadan, idrar pH'ı >7,5 hedefiyle IV NaHCO_3 uygulanarak sağlanır. Primer respiratuar alkalozdan kaynaklanan alkalemi, alkali mayi verilmesi için bir kontrendikasyon değildir. NaHCO_3 'ün başlangıç dozu tipik olarak IV 1-2 mEq/kg'dır. İdame olarak bu dozun 1,5 ila 2 katı titre edilerek devam edilir. Övolemik bir hasta için örnek olarak; 1 litre %5 dekstroz içerisine 150 mEq NaHCO_3 ekleyerek infüzyon sıvısı hazırlanabilir. İdrar pH'ı >7,5 olana kadar titre edilir. İki ölçümde serum salisilat konsantrasyonu <40 mg/dL olduğunda, asit-baz dengesizliği düzeldiğinde ve hastanın solunumu normal sınırlar içerisine geldiğinde tedavi durdurulur.

Sık laboratuvar izleme; en az iki ardışık ölçüm için serum konsantrasyon düzeyi düşene ve asit-baz durumu stabil olana veya iyileşene kadar her iki saatte bir serum salisilat konsantrasyonunu ve kan gazını takibi içermektedir.

Konsültasyon aşamasında hemodiyaliz ihtiyacı olmasa dahi bir nefrolog ile iletişim halinde olunmalı, ek problemler için 114 zehir danışma önerilerine uyulmalıdır.

Hemodiyaliz genelde kliniğe göre endikasyon oluşturmaktadır. Serum salisilat düzeyi ikincil endikasyonlardandır. Hemodiyaliz için klinik bir endikasyon karşılandığında, eşik değerlerin üzerine çıkıp çıkmadığını görmek için bir salisilat konsantrasyonunu tekrarlayarak hemodiyalize başlamayı geciktirmemek gerekir [2, 18].

Hemodiyaliz endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- Mental durumdaki herhangi bir değişiklik (örneğin, deliryum, ajitasyon, uyuşukluk, nöbet)
- Asidoz (pH <7,2 veya agresif resüsitasyona rağmen kan pH'ı <7,3)
- Serebral veya pulmoner ödem
- Bikarbonat infüzyonu uygulanmasını engelleyen yüklenme
- Agresif ve uygun destekleyici tedaviye rağmen klinik kötüleşme
- Akut böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı varlığında salisilat düzeylerinin tedavi ile düşmemesi

Klinik bulgulardan bağımsız olarak serum salisilat düzeyleri ile hemodiyaliz endikasyonları ise:

- Normal böbrek fonksiyonu ile akut toksisitede: >100 mg/dL (>7,2 mmol/L)
- Bozulmuş böbrek fonksiyonu ile akut toksisitede: >90 mg/dL (>6,5 mmol/L)
- Kronik toksisitede: >60 mg/dL (>4,3 mmol/L) şeklinde sıralanabilir.

Sonuç

Ağrı ve antiinflamatuvar süreçler için kullanım sıklığı giderek azalsa da salisilatların artan yaşa bağlı olarak daha sıklıkla karşılaştığımız serebrovasküler ve kardiyovasküler problemlerdeki kullanımlarının artması giderek toksisite ile daha çok karşılaşmamıza neden olmaktadır. Acil servisler bu hasta grubunun ilk olarak tanı aldığı ve tedavilerinin ivedilikle başlanması gereken yerlerdir.

Ayrıntılı anamnez sonrasında öncelikle güvenlik çemberi aşamalarını uygulamalı, tanı sonrası toksisitenin şiddetini hızla değerlendirmek gerekmektedir. Mümkünse entübasyondan kaçınıp gastrointestinal dekontaminasyon ve gerekli ise ileri tedavilerde geç kalınmamalı, zehir danışma ve diğer bölümlerle koordine olarak süreci yönetmeli ve tedavi basamaklarında geç kalınmamalıdır.

Referanslar

1. Herres, J., D. Ryan, and M. Salzman, Delayed salicylate toxicity with undetectable initial levels after large-dose aspirin ingestion. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2009. 27(9): p. 1173. e1-3.
2. Fertel, B.S., L.S. Nelson, and D.S. Goldfarb, The underutilization of hemodialysis in patients with salicylate poisoning. *Kidney international*, 2009. 75(12): p. 1349-1353.
3. Levy, G. and T. Tsuchiya, Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man Part I. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1972. 13(3): p. 317-322.
4. Huang, C.-L. and E. Kuo, Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007. 18(10): p. 2649-2652.
5. Olson, K.R., Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. *Journal of medical toxicology*, 2010. 6: p. 190-198.
6. Kuzak, N., J.R. Brubacher, and J.R. Kennedy, Reversal of salicylate-induced euglycemic delirium with dextrose. *Clinical Toxicology*, 2007. 45(5): p. 526-529.
7. Mayer, A.L., D.S. Sitar, and M. Tenenbein, Multiple-dose charcoal and whole-bowel irrigation do not increase clearance of absorbed salicylate. *Archives of internal medicine*, 1992. 152(2): p. 393-396.
8. Johnson, D., et al., Effect of multiple-dose activated charcoal on the clearance of high-dose intravenous aspirin in a porcine model. *Annals of emergency medicine*, 1995. 26(5): p. 569-574.
9. Prescott, L., et al., Diuresis or urinary alkalisation for salicylate poisoning? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. 285(6352): p. 1383-1386.
10. Vree, T., et al., Effect of urinary pH on the pharmacokinetics of salicylic acid, with its glycine and glucuronide conjugates in human. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 1994. 32(10): p. 550-558.
11. Doolan, P.D., et al., Acetylsalicylic acid intoxication: A proposed method of treatment. *Journal of the American Medical Association*, 1951. 146(2): p. 105-106.
12. Neavyn, M.J., et al., Sodium acetate as a replacement for sodium bicarbonate in medical toxicology: a review. *Journal of Medical Toxicology*, 2013. 9: p. 250-254.
13. Morgan, A. and A. Polak, The excretion of salicylate in salicylate poisoning. *Clinical Science*, 1971. 41(5): p. 475-484.
14. Stolbach, A.I., R.S. Hoffman, and L.S. Nelson, Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Academic Emergency Medicine*, 2008. 15(9): p. 866-869.
15. Greenberg, M.I., R.G. Hendrickson, and M. Hofman, Deleterious effects of endotracheal intubation in salicylate poisoning. *Annals of emergency medicine*, 2003. 41(4): p. 583-584.
16. Temple, A.R., Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Archives of Internal Medicine*, 1981. 141(3): p. 364-369.
17. Dillon Jr, E.C., et al., Large surface area activated charcoal and the inhibition of aspirin absorption. *Annals of emergency medicine*, 1989. 18(5): p. 547-552.

18. Goldfrank, L.R. and R.S. Hoffman, Goldfrank's toxicologic emergencies. Vol. 831. 2006: Appleton & Lange.
19. Lovejoy Jr, F.H., M. Shannon, and A.D. Woolf, Recent advances in clinical toxicology. Current Problems in Pediatrics, 1992. 22(3): p. 119-129.
20. LIEBELT, E.L. and M.W. SHANNON, Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. Pediatric emergency care, 1993. 9(5): p. 292-297.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Şeyda Yavuzkır

İnsülinin salınımının yetersiz olması ve/veya etkisinin yetersizliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize Diabetes Mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte ilk kez ortaya çıkan veya gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu ise Gestasyonel Diabetes Mellitus olarak tanımlanmaktadır, kronik hiperglisemi, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere renal, nöronal, oftalmik ve diğer organlarda hasara yol açarak multiorgan hasarları ve farklı belirti - kliniklerle karşımıza çıkmaktadır.

Gebelerde de aynı risklere ek olarak makrozomi, toksemi, artmış sezaryen oranı gibi durumlarla karşımıza çıkmaktadır. Gebelikte fetal beslenmeyi sağlamak için maternal metabolizmal değişiklikler oluşur. Başlangıçta ilk trimester boyunca glukozun periferik kullanım artışına bağlı olarak açlık kan glukoz seviyesi düşmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterında gelişen katabolik faz bebeğin glukoz ihtiyacının karşılanmasını ve sürekliliğini, kan şekeri değerini yükselterek sağlar. Yükselen human placentel lactogen (hpl), progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak insülin direncini artırıcı etki gösterirler. Artan insülin direncini karşılayamayan gebelerde GDM oluşmaktadır.

Tanımı: Gestasyonel diabet, ilk kez gebelik sırasında başlayan veya tanı konulan çeşitlilerecelelerdeki glukoz tolerans bozukluğudur (1). Günümüzde obezite sıklığının artması ile birlikte GDM sıklığıda gün geçtikçe artmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, gestasyonel diabet terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; aşikâr diabet ya da gebelikte diabetes mellitus terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabetiçin kullanmaktadır (2).

İnsidansı: Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık olarak %1-14 arasında değişmektedir (3). GDM prevalansı, belirli bir popülasyondaki veya ırksal veya etnik gruptaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişir. Gestasyonel diabet, obezite ve artmış yaş gibi tip 2 diyabet için geçerli olan aynı risk faktörleriyle de artar. Yirmi beş yaş üzeri gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş altı gebelere göre 8-10 kat daha fazladır (4).

Risk Faktörleri: Gestasyonel diabetes mellitus için risk faktörlerini bilmek hem klinisyenler hem de doğurganlık çağındaki kadınlar için son derece önemlidir. Ailede (özellikle birinci derece akrabalarında) diabet öyküsü, gebelik öncesindeki ağırlığın ideal vücut ağırlığından %10 daha fazla olması, gebelik esnasındaki yaştan 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (4 kilogram ve üstü) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Zenci, Güneydoğu Asya, İspanyol, Amerika yerlileri), annenin kendisinin de doğumda makrozomik olması, önceden malforme çocuk ya da perinatal kayıp öyküsü, glukozüri (>250 mg /dl) olması, polikistik over sendromu tanısının

konulması, gebelikte hipertansiyon (HT) gelişmesi ve ikiz gebelik öyküsü gibi risk faktörleri olan olgularda GDM daha sık görülmektedir (5). Farklı çalışmalarda, diğer potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır. İleri anne yaşı, belgelenmiş en iyi risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda çalışma, ileri anne yaşının GDM için 30-35 yaşları arasında risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (6).

Etiyopatogenezi: Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak beta hücre hiperplazisi oluşur ve glukoz yüksekliğine insülin yanıtı artar. Glukozun periferik tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Bu nedenle ilk üç ayda (trimester) sıklıkla hipoglisemi görülür. Bu devre genellikle protein yıkımı ve glukoneogenezisin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından yapım fazıdır. Annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetüsün pankreasında beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (7). Gebeliğin ikinci yarısında yıkım fazı baskındır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan insan plasenta laktojeni (hPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda yağ yıkımı artar, böylece serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasitler fetüse saklanır (8). İnsülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde bir azalma söz konusu değildir. GDM’de görülen insülin direnci büyük olasılıkla reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (9). Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının üçüncü üç ayda (trimester) %44 oranında azaldığı bildirilmiştir. Diabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli düzeyde insülin salgısı olan, fakat gebeliğin diabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde gestasyonel diabet ortaya çıkar. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (10).

Gestasyonel DM tanısı ve Taraması: GDM’nin ne zaman ve nasıl taranması gerektiği literatürde onlarca yıldır tartışılmaktadır. Birçok çalışma, GDM gelişimi için hastaların düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre gruplandırılması gerektiğini ileri sürmüştür. Kapsamlı bir tartışmadan sonra şu anda, tüm gebelerin evrensel taraması bazı gruplar tarafından önerilmektedir. American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre ilk prenatal muayenede GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebelik öncesinde tanı almamış tip 2 diyabetli bireyleri ortaya çıkarmak için “yüksek risk” gruplarından birine dâhil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) yapılmalı ve standart tanı kriterlerine göre yorumlanmalıdır. Test sonucu negatif ise 24-28. Haftada OGTT tekrarlanmalıdır. Yüksek risk grubu; Obezite, daha önce GDM öyküsü, glukozüri, birinci derece akrabalarda diabet öyküsü olan hastalardır (11).

Gestasyonel diabetes mellitusun annede diyabet gelişim riskini ele alan önceki araştırmalara kıyasla, maternal glukoz intoleransının perinatal komplikasyonlar üzerindeki risk artışına odaklanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal hiperglisemi düzeyi ile perinatal riskler (yüksek doğum ağırlığı, sezaryen doğum, erken doğum, preeklampsi, distosi, neonatal hipoglisemi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Belirgin diyabetik düzeyde olmayan ılımlı maternal hiperglisemi seviyelerinin de önemli perinatal sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir (12). Bu

sonuçlardan yola çıkarak International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) GDM tanısı için yeni kriterlerin belirlenmesi gerektiğini vurgulamış, 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışması baz alınarak yeni kriterler oluşturmuştur. Maternal hipergliseminin bebek sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçlarını önlemek için önceki iki aşamalı tarama ve tanı testlerinin yetersiz kaldığını, bu nedenle GDM tanısında yeni kriterlerin temel alınması gerektiğini vurgulamıştır. IADPSG; yüksek riskli kadınların ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre taranması ve tanı alması gerektiğini, tüm gebelerde 24-28. haftada 75 gr glukozlu OGTT ile tek aşamalı diyabet araştırmasının yapılmasını önermiştir (13).

İki basamaklı taramada 24.-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz serum örnekleme yapılır.

-50 gr GTT < 140 mg/dl ise normaldir.

-50 gr GTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır.

-50 gr GTT $\geq$ 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Gestasyonel Diabette Uzun Dönemde Prognoz: Gebeliğinde GDM tanısı almış kadınlarda gelecekte DM gelişme ihtimali yüksektir. Eğer gebelikte glisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duymuşsa 5 yıl içinde %30 oranında DM geliştirir. Eğer diyet yeterli olduysa % 60 ihtimalle 10-15 yıl sonra DM gelişir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile bu kişilerde diyabetin açığa çıkışı geciktirilebilmektedir. GDM tanısı almış kadınlar postpartum 6-12. haftalar arasında ADA önerisi ile 75 g OGTT ile tekrar değerlendirilmeli, 3 yılda bir glisemik durum değerlendirmesi ile olası glukoz intoleransı veya pregestasyonel diyabet araştırılmalıdır (14).

Tedavisi: Tedavide amaç morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için normale yakın bir metabolik kontrol sağlamaktır. Gebelikte hafif düzeyli glukoz intoleransının tedavisi ile özellikle makrosomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan randomize çalışmalarda gösterilmiştir (15). Randomize çalışmaların ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü için 2013’de yapılan metaanalizi sonucu GDM’nin uygun yönetimi ile preeklampsi, 4 kg üzerinde doğum tartısı ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu saptanmıştır ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik sonuçlar üzerine etki görülmemiştir (16).

Gebelik sırasındaki glisemik kontrol hedefleri; APG <95 mg/dl, öğün sonrası 1.saat <140 mg/dl ve 2.saat <120 mg/dl olarak belirlenmiştir (17). GDM başlangıç tedavisi beslenmenin düzenlenmesi, glukoz monitorizasyonu ve egzersizdir. Eğer hayat tarzı değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedefler sağlanamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. Tedavinin değerlendirilmesinde kan glukozu monitörizasyonu önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık ve sonrası 1.saatte tokluk glukozu ve yatarken yapılan ölçüm ile hastanın kendi kendine glisemik takip yapması önerilir. Haftada en az 3 gün, 4-7 noktalı glisemik takip yapılmalıdır.

Postpartum takip: ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay1, GDM hikayesi olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (17). Gestasyonel DM hikayesi olan tüm kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra 75 gr glukoz ile OGTT yapılmalıdır. Eğer bu değerlendirmede PG konsantrasyonları normal saptanırsa, 3 yıl sonra yeni bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların hiperglisemi semptomları açısından eğitilmesi ve bu tarz semptomlar yaşaması halinde kontrole gelmesi öğütlenmelidir.

Kaynaklar

1. Tura A, Kautzky-Willer A, Di Cianni G, Yogeve Y. Characterization of former gestational diabetes mellitus: prognostic, therapeutic, and predictive aspects. *Int J Endocrinol* 2012;2012:109038.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
3. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-1772
4. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9
5. Sanchez GF, Hector E, Perez T, et al. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med. Res*, 2005;36:291-9.
6. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risk associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 15: 2433-2437, 2000
7. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6: 6A .
8. Lain, KY.; Catalano, PM Metabolic Changes in Pregnancy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2007; 50(4):938-948.
9. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, et al: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Feb;54(2):247-53
10. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, et al. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2: 83-8.
11. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
12. Satman İ, Yılmaz MT , Şengül A, Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 25:1551-1556, 2002
13. Mark B, Landon MD, Wanda K, Nicholsan MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin*. No:137. 2013:406-416
14. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364
15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical applications of research. *Ann Intern Med*. 2013;159:123-9.

17. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.

Otizm Spekturum Bozukluğu Tedavi Yaklaşımları

Damla BİNNETOĞLU¹

Giriş

Semptomları yaşamın ilk yıllarında görülmeye başlayan değişik şiddetlerde davranışsal, dil ve entelektüel yeteneklerde zorluklar ile karakterize gelişimsel bir bozukluk olan Otizme dair ilk tanım 18.yyda yapılmıştır. İlk zamanlar otistik terimi şizofreninin negatif semptomlarına dahil olan sosyal içe çekilmeyi ifade etmek için kullanılmıştır (Frith, 1989). Terminolojik tanımı ise gözlemlere dayanarak kendi dünyasında yaşayan bu çocukları nitelendiren bir terim olarak “kendi” anlamına gelen yunancada “autos” kelimesinden esinlenerek yapılmıştır (Kanner, 1943). Günümüzde ise ayrıntılı olarak Ruhsal Bozukluğun Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) V’te Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olarak tanımlanmıştır.

OSB tanısı almış kişi sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun nedeni geçen zaman içinde tanı kriterlerinin daha net ortaya konmuş olmasıdır (Schattuck, 2006). OSB yaygınlığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 59 çocuktan 1’inde görüldüğü belirtilmiştir (Hirota & King, 2023). OSB erkeklerde kızlara göre 5 kat daha fazla görülmektedir, erkek olmanın getirdiği risk faktörleri veya kadın olmanın getirdiği koruyucu faktörler üzerinde durulmaktadır. Fetal androjene maruz kalma ve beyin zedelenebilirlik eşiğinin erkeklerde düşük olması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Wing, 1984). Erkeklerde daha sık görülse de kızlarda daha ağır seyrettiği ve mental retardasyonun daha ciddi düzeyde olduğu bilinmektedir. Kızlarda ortalama fark edilme yaşının erkeklere göre daha erken olduğu ve daha erken tanı aldıkları bildirilmektedir (Christensen & ark., 2018).

Günümüzde nörolojik gelişim bozukluğu olarak görülen OSB etiyolojisini aydınlatmak için çeşitli merkezlerde araştırmalar yapılmaktadır. Genetik geçiş hastalığın yaygınlaşmasında önemli rol oynamaktadır. Şöyle ki otizmin kalıtım ihtimali %70-90 olarak belirtilmektedir (Cusco & ark., 2009). Bunun yanı sıra OSB tanılı çocukların kafa çapında 1 yaş öncesi hızlı büyüme olduğu daha sonra büyüme hızının azaldığı ve hatta bu aşırı büyümenin özellikle frontal, temporal loblarda ve amigdalada olduğu belirtilmektedir (Courchesne, Webb, Schumann, 2011). Annenin ileri yaşta olması ve ilaç kullanımının da OSB oluşumuna neden olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Annenin ilk trimestrda valproik asit, misoprostol, talidomid gibi ilaç kullanması ve yahut annenin geçirdiği viral enfeksiyonlar, annede beslenme yetersizliği olmasının yanında diğer trimesterlerde geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar D vitamin eksikliği gibi durumların bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkileyebildiği, bu etmenlerin otizmle bağlantısının olduğu belirtilmektedir (Grether & ark., 2009, Dietert, Dietert, Dewitt, 2011, Yamashita, 2003, Chomiak, 2013). OSB etiyolojisinde öne çıkan diğer bir hipotez ise sürekli nöroinflamasyonun söz konusu olduğudur. İnflamatuvar yanıt sonucu artan proinflamatuvar sitokinlerin otizmle ilgili davranışsal belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Gupta, Aggarwa, Heads, 1996). OSB tanılı kişilerde GİS şikayetleri daha sık olmaktadır. Bu

¹ Doç. Dr. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji anabilim Dalı, damlacetin.ertz@gmail.com

teoriye göre kişilerde gluten ve kazein için sindirimi için gerekli enzimin yetersiz kalması ve bağırsak geçirgenliğinin artması söz konusudur. Sindirimi yoluyla parçalanamayan gluten ve kazein kaynaklı yeni oluşan peptidlerin dolaşımında endojen opioid gibi davrandığı, bunun da otistik belirtiler ortaya çıkmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (Çağırın & Yılmaz 2022). OSB etiyojisine nörokimyasal açıdan baktığımızda serotonin, adrenalin, noradrenalin, glutamat ve opioid düzeylerinde artma görülürken oksitosin, glutamin seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Günümüzde OSB semptomlarının kontrol altına alınması amacıyla kullanılabilecek farmakolojik ajanlar nörokimyasal etiyoji temelinde şekillendirilmiştir. Ancak nöropsikiyatrik bir bozukluk olan otizmin oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmadığından etkin bir tedavi halen sağlanamamaktadır.

Diğer yandan OSB tedavisinde tek yaklaşım farmakolojik değildir, farmakolojik medikal tedavinin yanı sıra özel eğitim gibi eğitsel yaklaşımlar ve alternatif tamamlayıcı tedavilerde kullanılmaktadır (Copeland, 2018). Bu yazıda otizm tedavisinde kullanılan ve yakın gelecekte kullanılabilecek tedavilere yer verilmiştir.

Medikal Tedavi

OSB olan ergenlerin yaklaşık 2/3'ünde psikotrop ilaçlarla belirli semptomları kontrol altına alabilmekteyiz. Otistik bireylerin büyük çoğunluğunda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), sinirlilik, saldırganlık, ruh hali ve kaygı sorunları da beaberinde görülmektedir. OSB olan kişilere yazılan reçeteler üzerinde yapılan analizlere göre %56'sına en az bir psikotrop ilaç içerdiği ve %20'sinin üç veya daha fazla ilaç içerdiği polifarmasi oranları bildirmiştir (Aishworiya & ark., 2022).

OSB tedavisinde sık tercih edilen psikofarmakolojik ajanların yan etkilerine karşı, aynı yaştaki kişilere göre daha savunmasız olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle her zaman düşük doz ile tedaviye başlanmalıdır. İlaç kullanımı söz konusu ise potansiyel faydalar ve riskler vaka bazında değerlendirilmelidir.

Amfetamin ve benzeri uyarıcılar OSB tablosuna eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde hızlı klinik iyileşme sağladıklarından güvenlikleri onayladığından dolayı tercih edilmektedirler. Metilfenidat iyi tolere edilebildiğinden amfetaminlerden üstündür (Cortese & ark., 2018). Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda yapılan plasebo çalışmalarında DEHB tedavisinde öne çıkan uyarıcı ilaç olan metilfenidatın plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Bunu yanı sıra OSB tanısına eşlik eden DEHB vakaları ile tek başına DEHB vakaları karşılaştırıldığında iştah azalması, uykusuzluk, depresif belirtiler, sinirlilik, sosyal geri çekilme gibi yan etkilerin görülme riskinin daha fazla olduğu ve tedaviye yanıtın daha az olduğu saptanmıştır. Metilfenidat tedavisi uygulanan çocukların %9 unda sinirlilik, tekrarlayan davranışlar, tikler, uykusuzluk ve iştah azalması gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı ileri sürülmüştür (Sturman, Deckx, van Driel, 2017)

Alfa 2 agonistler, OSB'de farmakolojik etki profili oluşturan alfa-2 agonistler fayda göstermiştir. Özellikle adrenerjik alfa 2 agonisti guanfasine'in, çift-kör, plasebo-kontrollü uzatılmış salım tableti ile yapılan denemelerde OSB'li çocuklarda DEHB için etkili olduğu gösterilmiştir (Scahill & ark., 2015). Günümüzde guanfasin ve klonidin DEHB veya aşırı uyarılmışlığı olan 5 yaşın altındaki çocuklarda sıklıkla kullanılmasına rağmen alfa-2-agonistlerle ilgili çalışmalar küçük örneklem boyutlarına sahip olduğundan tartışmalıdır. Guanfacine'in OSB'li çocuklarda hiperaktivite ve dürtüsellik tedavisinde güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Guanfasinin en yaygın yan etkileri arasında sedasyon, kabızlık, sinirlilik ve saldırganlık bulunmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada klonidinin OSB'de sinirlilik,

klişeleşme, hiperaktivite, uygunsuz konuşma ve aşırı uyarılma davranışları dahil olmak üzere olumlu etkilerini de önermiştir (Fankhauser & ark., 1992)

SNRI grubu Atomoksetin bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür ve beyindeki norepinefrin ve dopamin seviyelerini artırarak çalıştığına inanılmaktadır. 2 ay atomoksetin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı 6 ila 17 yaşındaki DEHB ve OSB hastalarının yer aldığı çift-kör bir tedavi denemesinde, atomoksetinin DEHB semptomlarını orta derecede iyileştirdiğini, ancak mide bulantısı, iştah azalması, yorgunluk ve sabah erken uyanma gibi sık görülen yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Harfterkamp & ark., 2012). Randomize çalışmalardan, sistematik incelemelerden ve meta-analizlerden elde edilen veriler, atomoksetin ve alfa-2-adrenerjik agonistlerin DEHB'nin temel semptomlarını azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu, ancak bir sınıf olarak uyarıcılardan daha az etkili olduğunu göstermektedir. Metilfenidat, atomoksetin ve guanfasin arasındaki yanıtı karşılaştıran OSB'li çocuklarda yapılan bir çalışmada, metilfenidat ve atomoksetin DEHB semptomlarını kontrol altına almada plasebodan daha üstün olmasının yanı sıra hiperaktivite semptomlarına verilen yanıt, her iki ilaçla da nörotipik popülasyonlarda gözlemlenenen daha az olduğu öne sürülmüştür. Daha kötü tedavi sonuçları, daha düşük bilişsel işleve sahip bireylerle ilişkilendirilmiştir (Aishworiya & ark., 2022).

Antipsikotikler diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında atipik antipsikotikler OSB'da asabiyeti önlemede en etkili ilaçlar olarak öne çıkmaktadır. Yapılan kapsamlı çalışmalarda OSB'li 5 ila 16 yaş arası gençlerde risperidon sinirlilik ölçek değerlendirmesinde orta ila şiddetli olarak derecelendirildiğinde daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (Levine & ark., 2016).

6-17 yaş aralığı bireylerde otizmle ilişkili sinirlilik tedavisi için FDA tarafından onaylanan ikinci antipsikotik olan aripiprazol, sinirlilik ölçek değerlendirmesinde orta ila şiddetli olarak derecelendirildiğinde daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. En sık görülen yan etkileri yorgunluk, iştah artışı, GIS semptomları, hiperprolaktinemi, kilo alımı ve sedasyon ve daha az yaygın olarak huzursuzluk ve akatizdir. Ayrıca dislipidemi, hiperglisemi, metabolik sendrom ve ekstrapiramidal semptomlar veya ilaca bağlı hareket bozuklukları gibi daha ciddi yan etkilere bağlantılıdır. Bu nedenle, yakın klinik ve laboratuvar izlemi önerilir. kilo alımı antipsikotiklerin en sık görülen yan etkisidir ve vücut kitle indeksindeki artışların OSB'li çocuklarda iki ilaç içinde benzer olduğu gösterilmiştir. Otistik bireylerde asabiyetin uzun süreli tedavisi için bu ilaçların etkililiği ve güvenliği kanıtlanmadığından, tedaviye devam etme ihtiyacının periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi önemlidir. Atipik antipsikotiklerin geliştirilmesinden bu yana, geleneksel antipsikotiklerin kullanımı, daha dar güvenlik profili ve tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal semptomlar gibi daha fazla advers reaksiyon insidansı nedeniyle, yeni nesil ilaçlara dirençli daha ciddi vakalar için ayrılmıştır. Ergen hastalar tedaviye başlamadan önce madde kullanımı veya kötüye kullanımı açısından değerlendirilmelidir (Wink & ark., 2014).

Antikonvülsan ilaçlar olan divalproeks ve topiramet, ASD'de sinirliliği tedavi etmek için bazı umutlar vermiştir. Ancak topirametin tek başına OSB'li gençlerde sinirlilik tedavisinde kanıtlanmış bir yararı olmadığı görülmüştür. Topimarate ile risperidon ortalama günlük 200 mg dozda birlikte uygulandığında sinirlilik skorunun düştüğü fark edilmiştir [95]. OSB'li çocuklarda EEG anormallikleri yaygın olduğu için, antikonvülsanlarla semptomların azalmasının anormal beyin deşarjlarının tedavisinden kaynaklanabileceği varsayılmaktadır (Genovese & Merlin, 2020).

SSRI, Serotoninerjik ilaçlar, özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve merkezi sinir sisteminde (CNS) yer alan önemli bir haberci olan serotonin seviyelerini düzenler. Otistik popülasyonda serotonin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir ve serotonin düzensizliğinin,

otistik bireylerde sıklıkla görülen, tekrarlayıcı davranışlardan kaygıya kadar değişen semptomlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. PET çalışmaları, OSB'li küçük çocukların (5 yaş altı) BOS'ta daha düşük serotonin seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. OSB'li hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında lenfoblastoid hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalar, triptofanı serotonine dönüştüren enzimlerde eksiklik olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda OSB'de, nörogenezi ve nörokorumayı uyarmak için SSRI ile tedaviden fayda görüleceğini ileri sürülmüştür. Serotonin seviyelerini etkileyen üç farklı ilaç grubu vardır: SSRI'lar, SNRI'ler (serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri) ve trisiklik antidepresanlar. SSRI'lar, otistik bireylere anksiyete, ruh hali sorunları ve sinirlilik tedavisi için en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. Bununla birlikte, mevcut klinik çalışmaların sonuçları, SSRI'ların saldırganlığı ve OSB'nin temel semptomlarını iyileştirmedeki yararları konusunda tutarsız bulgular vermiştir. (Aishworiya & ark., 2022). Fluoksetinin OSB'li erişkinlerde tekrarlayan davranışları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, pediatrik popülasyonlardaki etkisi halen net olarak gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada OSB'li çocuklarda tekrarlayan davranışlar için fluoksetin, fluvoksamin, fluvoksamin, ve sitalopramın en belirgin şekilde davranışsal aktivasyon semptomları olmak üzere faydalı olabileceği öne sürülürken yan etki insidansı göz önüne alındığında zarar riski için ek kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır (Genovese & Merlin, 2020).

Melatonin, uyku sorunları, davranışlarını, günlük işlevlerini ve aile yaşamını potansiyel olarak etkilemektedir. Bazı araştırma bulguları OSB'li çocukların anormal melatonin sekresyonuna ve sirkadiyen ritim anormalliklerine sahip olduğunu düşündürmektedir. Davranışsal ve çevresel uyku müdahalelerinin sınırlı yanıtla uygulandığı durumlarda, klinisyenler genellikle iyi tolere edilen ve yan etki insidansı düşük olan melatonin kullanımını önerebilirler (Buckley & ark., 2020).

Alternatif tamamlayıcı tedaviler

Uzun süreli medikal tedaviye rağmen olumlu sonuçlar alınamaması, ailelerin çocukları için gerekli ve yeterli tedaviyi alamadıklarını düşünmeleri, maddi kaynakların kısıtlılığı nedeniyle uzun süreli eğitsel müdahaleleri sürdürmekte zorlanmaları gibi sebeplerle aileler, kanıta dayalı bilimsel tıp uygulamaları dışında alternatif tedavi arayışlarına yönelebilmektedir. Alternatif tıp uygulamaları arasında özel diyetler, besin takviyeleri, fitoterapiler, probiyotikler, müzik terapisi, sanat terapisi, masaj terapisi, kraniyosakral terapi, şelasyon, hiperbarik oksijen tedavisi ve çeşitli spiritüel uygulamalar yer almaktadır (Hangül & Tufan, 2022)

OSB'de müzik araç olarak kullanılarak zihinsel, sosyal, fiziksel gelişimine katkı sağlanabilmektedir. Pek çok OSB'li birey müzikal-sosyal etkileşime girebilmekte ve müzikal işitsel uyarılara diğer işitsel uyarılara göre daha uygun tepkiler verebilmektedirler. Ayrıca OSB'li bireylerde müzik terapinin olumlu etkisi bulunmaktadır. Doğaçlama müzik terapi, müzikal etkileşim terapi, melodik tonlama terapi, ritmik uyum sağlama, müzikal senkronizasyon, aktif müzik terapi, pasif müzik terapi ve işitsel eğitim yöntemleri kullanılabilmektedir (Accordino, Comer, Heller, 2007)

Çocukluk çağında beslenme şekli beyin gelişimindeki ana süreçleri etkileyebilir ve anormal davranışlara neden olabilir. Diyetle alınan omega 6/omega 3 oranı değişiklikleri ve özellikle omega 3 eksikliğinin miyelinasyon, nörojenenez, sinaptogenez, nörotransmitter salınım ve sentezi, peroksizom proliferatol reseptör ekspresyonu ve inflamatuvar yanıtlar üzerinde değişikliklere neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bağırsak-beyin modeli, diyet kaynaklı peptitlerin anormal protein metabolizmasının kanıtı olarak saptanması konusunda halen net bulgu yoktur. Diyet uygulaması ile özellikle idrarda potansiyel belirteçlerde ve OSB'li

bireylerin davranışlarında olumlu etkileri görülse de OSB de beslenme üzerine detaylı araştırmalar yapılmalıdır (Çağırın & Yılmaz 2022).

Gen terapisi, Gelecekte OSB ile ilişkili genetik mekanizmalar, gelecekte OSB için tedavilerin ve hatta gen tedavisinin ilk hedefleri olabilir. CRISPR/Cas9 teknolojisindeki gelişmelerin ardından heyecan verici araştırmalar ortaya çıkmaktadır. Gen terapisinin başka bir örneği, zararlı olan RNA'yı veya gen ürünlerini susturmak için antisens oligonükleotitlerin (ASO'lar) sokulmasıdır. UBE3A'nın anneye ait kopyasının mutasyona uğradığı veya bulunmadığı Angelman sendromunda, eksik anneye ait kopyayı telafi etmek için merkezi sinir sisteminde UBE3A'nın babaya ait kopyasını etkinleştirmek için ASO'lar kullanılmıştır. Son zamanlarda, bir ASO olan GTX-102 üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek dozlarda bacak zayıflığına neden olduğu görüldü ve iki hastada yürüyememeye yol açtı. OSB ve diğer nörogelişimsel bozukluklarda ileri gen terapisi müdahaleleri için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır (Aishworiya & ark., 2022).

N-asetilsistein (NAC), mukolitik etkili bir ilaç olmasının yanı sıra parasetamol gibi ilaçların neden olduğu organ toksisitelerinde fayda sağlayan bir antioksidandır. Bunun yanı sıra bazı OSB formlarında görülen eksitasyon: inhibisyon dengesizliğini iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. NAC, glutamaterjik nörotransmisyonu düşürürerek bu dengesizlikte fayda sağlayabilmektedir. Yaşları 3 ve 10 yaş aralığında OSB tanılı bireylere standart tedavi uygulanmış plaseboya kıyasla NAC ile tedavi edilen bireylerde sinirlilik ve basmakalıp davranış derecesinde önemli iyileşmeler saptanmıştır. Hastalarda hafif gastrointestinal yan etkilere sahip olmasına rağmen NAC iyi tolere edilmiştir (Hardan & ark., 2012).

Oksitosin (OKT), hipotalamusta sentezlenen ve sosyal işlevsellikte kritik bir rol oynayan bir nöropeptittir. OSB'li erişkinlerde OKT'nin genel olarak olumlu sonuçları olmuştur, çalışmalarda tekrarlayan davranışlarda, sosyal karşılıklılıkta ve duygu tanımda iyileşmeler gösterirken empati, sosyal algı ve sosyal yanıt vermede olumlu yanıt alınamamıştır (Aishworiya & ark., 2022).

Bumetanid, sodyum-potasyum-klorür yardımcı taşıyıcıları, yani NKCC1 ve NKCC2'yi inhibe eden, köklü bir döngü diüretigidir. Bumetanid, GABAerjik inhibisyonla bağlantılı doğal klorürle ilişkili antagonist etkileri nedeniyle otizmde potansiyel bir tedavi olarak öne sürülmüştür. Yapılan kapsamlı bir çalışmada 3 aylık bir tedavi kürünü takiben çocuklarda OSB semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Ciddi zihinsel engeli olmayan OSB'li çocuklarda yakın zamanda yapılan bir çalışmada, OSB'nin temel semptomları üzerinde herhangi bir fayda göstermemiştir. Şu anda devam etmekte olan ve bumetanidin OSB'deki potansiyel faydaları hakkında daha fazla bilgi sağlayabilecek 2 faz 3 klinik çalışma vardır. Bumetanidin OSB'li bireylerde abartılı amigdala aktivasyonunu göz temasına indirdiğini ve biyolojik uyarılarla artan göz-bakma süresine ve daha iyi duygusal yüz algısına katkıda bulunduğunu öne süren bazı fonksiyonel MRI tabanlı kanıtlar vardır. Ne olursa olsun, mevcut literatüre dayalı olarak, OSB'nin temel semptomlarını ele almada bumetanidin rolüne dair kesin olmayan kanıtlar vardır (Ben-Ari & Lemonnier, (2021).

Lovastatin, kolesterol seviyelerini düşüren yaygın olarak kullanılan bir statin grubu bir ilaçtır. 3-hidroksi-3metilglutaril koenzim A (3HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek etki oluşturmalarının yanı sıra çocuklarda ve yetişkinlerde hiperkolesterolemi veya hiperlipidemiye düşürmek için FDA onaylıdır (Aishworiya & ark., 2022).

Cannaboid (CBD), nöroinflamasyonu bloke etme ve antinflatuar yolları güçlendirme, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirme, GABAA agonist güçlendirme, 5HT1A reseptörlerinin uyarılması ve anandamid (AEA) düzeylerini artırma gibi çok yönlü bir mekanizma ile hem nöromodülatör hem de nöroprotektif etki gösterir. CBD'nin

endokannabinoid seviyelerini artırma ve GABAerjik iletimi kolaylaştırma yeteneği, inhibitör ve uyarıcı iletimdeki dengeyi iyileştirmeye katkı sağlayabilir ve epilepsi olmadığında bile OSB ve FXS hastalarında nöronal fonksiyonun ve sinaptik plastisitenin geri kazanılmasına yardımcı olabilir. Hem FXS hem de OSB'nin hayvan modelleri, CBD ile tedavi edildiğinde fayda sağladığı gösterilmiştir. Diğer yandan, incelenen müstahzarların hem CBD'ye hem de değişken THC seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir. Ancak genel olarak sinirlilik, uyku bozuklukları, öfke nöbetleri ve kaygıda fayda görülmüştür. Şu anda, OSB'de kannabidavarin (CBDV) çalışmaları yapılmaktadır ve CBDV, OSB'nin hayvan modellerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Nezgovorva, 2022).

STX209 olarak da adlandırılan arbaklofen, rasemik baklofenin R-enantiyomeri olan seçici bir γ -aminobütirik asit tip B reseptörü agonistidir. OSB'nin birçok alt tipi için bir GABAB açığı vardır ve arbaklofen, OSB'de davranışsal eksiklikleri düzeltmiştir. Arbaklofen farklı mekanizma ile etki profili oluşturmaktadır. Presinaptik GABAB reseptörlerinin uyarılması, glutamat salınımını inhibe ederek mGluR5 yolunu etkilemesi ve GABA reseptörlerinin stimülasyonu ile etki oluşturmaktadır. Ayrıca birçok OSB formunda aşağı regüle edilen inhibisyonu geliştirir ve K kanalı aktivasyonunu artırır (Guglielmi & ark., 2015).

Trofinetid, İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1), OSB'de hayvan ve hücrel modellerde OSB için gelişmekte olan bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Trofinetid, IGF1'in amino-terminal tripeptidinin bir analogudur ve OSB alt tiplerinin hasta gruplarında incelenmiştir. Trofinetid, 200 mg/kg/gün dozunda Rett sendromlu 5 ila 15 yaş arası 82 çocukta kontrollü bir faz 2 çalışmasında çalışılmış ve plaseboya kıyasla yüksek doz grubunda önemli fayda bulunmuştur (Glaze & ark., 2019).

Fosfordiasteraz 4D İnhibitörleri, Sinaptik bağlantıları iyileştirmek için önemli bir enerji bileşiği olan cAMP'nin FXS'de downregüle edildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları, bir fosfordiasteraz 4DE inhibitörü olarak adlandırılan bir cAMP parçalanma inhibitörünün, FXS'de fayda göstereceği ve cAMP seviyelerini normale yükseltebileceğini göstermiştir (Gurney & ark., 2017).

Anavex 2-73 (AV 2-3; Blarcamesine), birçok ASD formunda görülen kalsiyum düzensizliğini, oksidatif stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu normalleştirmek için endoplazmik retikulum ile mitokondriyal membran arasında çalışan bir sigma 1 reseptörü agonistidir. Birden fazla davranışın iyileştirildiği ve yetersiz beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyelerinin normalleştirildiği gösterilmiştir (Reyes & ark., 2021).

Sonuç

Şu anda kullanılan medikal tedavilerin amacı, OSB tanılı çocuklarda, istenmeyen davranışların olabildiğince azaltılması, sosyal etkileşim, okuldaki uyum ve pozitif yaşıt ilişkilerinin geliştirilmesine yardım etmek ve özgür yaşamayı sağlayacak becerilerin geliştirilmesidir. OSB'li çocukların üçte ikisi psikotropolarla tedavi edilmekte, üçte biri ise birden fazla ilaç kullanmaktadır. Çoklu ilaç tedavisinin kaçınılmazlığının yanı sıra %25 ila 50'sinde tedaviye normal olarak yanıt alınamadığı da görülmektedir (Göknar & ark., 2022; Genovese & Merlin, 2020). OSB'nin etkin tedavisinin sağlanması için hastalığın oluşum mekanizması üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmalıdır. Günümüzde OSB kontrolü için kullanılan ajanların etkinliğinin sınırlı kalması hastalık ile ilgili etiyolojik bilginin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. OSB etiyolojisi hakkında literatüre yeni bilgiler eklendikçe yeni muhtemel farmakolojik ajanlar da literatürde yerini alacaktır. Böylelikle yakın gelecekte etkin tedavi sağlayacak tedavi protokolleri geliştirilebilecektir.

KAYNAKÇA

Accordino, R., Comer, R. & Heller, W. B. (2007). Searching for music's potential: A critical examination of research on music therapy with individuals with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 1(1), 101-115. doi: 10.1016/j.rasd.2006.08.002.

Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. (2022). An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*, 19 (1), 248-262. doi: 10.1007/s13311-022-01183-1.

Ben-Ari, Y., Lemonnier, E. (2021). Using bumetanide to treat autism appears promising but further clinical trials are needed to confirm this approach. *Wiley Online Library*.

Buckley, AW., Hirtz, D., Oskoui, M., Armstrong, MJ., Batra, A., Bridgemohan, C., et al. (2020). Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 94 (9), 392–404. doi: 10.1212/WNL.0000000000009033

Cagiran, IH., Yilmaz, DA. (2022) Nutritional Therapy for Autism Spectrum Disorder, *Journal of Health Sciences Institute*, 7 (1), 55-60

Chomiak, THB. (2013). Alterations of neocortical development and maturation in autism: Insight from valproic acid exposure and animal models of autism. *Neurotoxicol Teratol*. 36 (57), 66.

Christensen, D. L., Braun, K. V. N., Baio, J., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., & Yeargin-Allsopp, M. (2018). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, *MMWR Surveillance Summaries*, 65(13), 1. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, AJ., Carucci, S., et al. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5 (9), 727–738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.

Courchesne, E., Webb SJ, Schumann C. (2011). *From toddlers to adults: The changing landscape of the brain in autism*. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press

Cusco, I., Medrano, A., Gener, B., Vilardell, M., Gallastegui, F., Villa, O., Gonzalez, E., Rodriguez-Santiago, B., Vilella, E., Del Campo, M., Perez-Jurado, LA. (2009). Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Human Molecular Genetics*, 18(10), 1795–1804. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp092>

Dietert, RR., Dietert, JM., Dewitt, J. (2011) Environmental risk factors for autism. *Emerg Heal Threat J*, 20 (4), 7111.

Fankhauser, MP., Karumanchi, VC., German, ML., Yates, A., Karumanchi, SD. (1992). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry*, 53 (3), 7

Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the Enigma*. Oxford, UK: Blackwell Publishers

Genovese, A., Butler, MG. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*, 2, 21(13), 4726. doi: 10.3390/ijms21134726.

Glaze, DG., Neul, JL., Kaufmann, WE., Berry-Kravis, E., Condon, S., Stoms, G., et al. (2019) Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*. 92 (16), e1912–e1925. doi: 10.1212/WNL.0000000000007316.

Gökner, G., Akıncı, B., Özyurt, GE., Öztürk, Y., Tufan, AE. (2022). Otizm spektrum bozukluğu (OSB) Tanılı Hastalarda Çoklu İlaç Kullanımı: Üçüncü Basamak Bir Tedavi Merkezinin Bir Yıllık Deneyimi. *Çocuk ve Medeniyet*, 13, 115-126

Grether, J. K., Anderson, M. C., Croen, L. A., Smith, D., & Windham, G. C. (2009). Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *American Journal of Epidemiology*, 170(9), 1118-1126. doi: 10.1093/aje/kwp247

Guglielmi, L., Servettini, I., Caramia, M., Catacuzzeno, L., Franciolini, F, D’Adamo MC., et al. (2015). Update on the implication of potassium channels in autism: K⁺ channelautism spectrum disorder. *Front Cell Neurosci*, 9, 34. doi: 10.3389/fncel.2015.00034.

Gupta, S., Aggarwa, S., Heads, C. (1996). Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J Autism Dev Disord*, 26(439), 452.

Gurney, ME., Cogram, P., Deacon, RM., Rex, C., Tranfaglia, M. (2017). Multiple behavior phenotypes of the fragile-X syndrome mouse model respond to chronic inhibition of phosphodiesterase-4D (PDE4D) *Sci Rep*, 7(1), 1–11. doi: 10.1038/s41598-017-15028-x.

Hangül, Z., Tufan, AE. (2022). Otizm Spektrum Bozukluğunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavilerin Kullanımı. *Current Approaches in Psychiatry*, 14 (2), 165-173

Hardan, AY., Fung, LK., Libove, RA., Obukhanych, TV., Nair, S., Herzenberg, LA., et al. (2012). A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiat*, 71 (11), 956–961. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.014.

Harfterkamp M., van de Loo-Neus G., Minderaa R.B., van der Gaag R.-J., Escobar R., Schacht A., Pamulapati S., Buietelaar J.K., Hoekstra P.J. (2012). A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *J. Am. Acad. Child Adol. Psychiatry*, 51, 733–741. doi: 10.1016/j.jaac.2012.04.011.

Hirota, T. & King, BH. (2023). Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*, 329 (2), 157–168. doi:10.1001/jama.2022.23661

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*, 2 (217), 250.

Levine, S.Z., Kodesh, A., Goldberg, Y., Reichenberg, A., Furukawa, T.A., Kolevzon, A., Leucht, S. (2016). Initial severity and efficacy of risperidone in autism: Results from the RUPP trial. *Eur. Psychiatry*, 32, 16–20. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.11.004

Nezgovorva, F. *Taylor and Hollander Cannabis, Cannabionids and Immunomodulatory agents*. Textbook of Autism Spectrum Disorders: Am Psychiatric Assoc Publishing Washington DC; 2022. pp. 586–603

Reyes, ST., Deacon, RM., Guo, SG., Altimiras, FJ., Castillo, JB., van der Wildt B, et al. (2021). Effects of the sigma-1 receptor agonist blarcamesine in a murine model of fragile X syndrome: neurobehavioral phenotypes and receptor occupancy. *Sci Rep*, 11(1):1–14. doi: 10.1038/s41598-020-79139-8

Scahill, L., McCracken, J.T., King, B.H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., et al. (2015). Research Unites on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Extended-release Guanfacine for hyperactivity in

children with autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry*, 172, 1197–1206. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15010055.

Schattuck, P. (2006). Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics*, 117 (1438), 1440.

Sturman, N., Deckx, L., van Driel, ML. (2017). Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11.

Wing, L. (1984). Some questions on sex differences. *J Autism Dev Disord*, 14 (211), 214.

Yamashita, Y., Fujimoto, C., Nakajima, E., ve ark. (2003). Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 33 (455).

Kadınlarda Üriner İnkontinansın Tanımı, Sebepleri ve Çözüm Önerileri

Şeyda Yavuzkiran

Üriner inkontinansın tanımı; Çok ve sık doğum yapan kadınlarda pelvik destek yapıların gevşemesine bağlı; kadın sağlığını tıbbi, fiziksel, sosyal, psikolojik ve ekonomik anlamda ciddi olarak etkileyen üriner inkontinans sorunu ortaya çıkmaktadır. Bu durum sağlıklı ve kaliteli yaşama gölge düşürmektedir (1). Uluslararası Kontinans Derneğinin (ICS) ilk standardizasyon raporunda üriner inkontinans (Üİ), sosyal ve hijyenik sorunlara yol açan ve objektif olarak gösterilebilen istemsiz idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmışken, güncellenmiş son raporda ise her türlü idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmıştır (2).

İdrar yapma, sempatik, parasempatik ve somatik sinirlerle birlikte korteks, beyin sapı gibi üst merkezlerin tam ve uyumlu çalışması ile oluşur. Pelvik taban kasları, eksternal üretral sfinkter, duysal ve motor sinirlerin fonksiyonları ile kontinans sağlanmaktadır (3). Üİ kişinin yaşamını tehdit eden bir durum olmasa da, utanma duygusundan depresyona kadar birçok psikolojik soruna yol açan, buna bağlı olarak kendine güvende azalmaya, sosyal izolasyona ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan tıbbi ve sosyal bir sorundur. Ayrıca inkontinans sorunu yaşayan kişilerin günlük ev ile iş aktiviteleri ve cinsel yaşamları da olumsuz yönde etkilenmektedir (2) İdrar kaçırma, kabul edilmesi zor bir durum olarak görüldüğü için bireyler tarafından gizlenmekte ve sorunun gerçekte ne kadar kişi tarafından yaşandığı saptanamamaktadır. Bu nedenle Üİ, “sessiz salgın” olarak adlandırılmıştır (4).

Üriner inkontinansın insidans ve prevalansı; Üİ prevalansı yaşla birlikte artan ve her yaş grubu insanı içine alan bir sorun olmakla beraber özellikle kadınları etkileyen bir sağlık sorunudur. Üriner inkontinans kadınlarda erkeklere göre 2-5 kat fazla görülmektedir. Genel olarak literatürde kadınlarda üriner inkontinans prevalansının %4.8-58.4 arasında olduğu belirtilmekte ancak kesin bir değer verilmemektedir (5).

Üriner inkontinans için risk faktörleri;

Yaş; Yaşın ilerlemesiyle pelvik taban kasları zayıflamakta, bu yüzden üriner inkontinansın prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (6). Ayrıca idrar inkontinansı tipi ile yaşın ilgisi araştırılmış, sıkışma tipi idrar inkontinansının 54 yaşından sonra arttığı, stres idrar inkontinansının ise 35 yaş grubundan itibaren artmaya başladığı ve 55 yaşından sonra sıklığının azaldığı görülmüştür (7).

Cinsiyet ve ırk; Kadınların üretra kısalığı gibi anatomik olarak farklılıkları gebelik, doğum gibi fizyolojik olayların kadın vücudunda yaşanıyor olması, Üİ’ın kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Buna karşın yaşlandıkça cinsiyetler arasındaki fark azalmaktadır. Siyahilerde üretral basınç daha yüksek ve mesane hacmi daha büyük olduğundan üriner inkontinans beyazlara göre daha az görülmektedir (8).

Gebelik ve doğum; Üriner inkontinansın etyolojisinde gebelik sayısı, doğum sayısı, doğum şekli, zor doğum, müdahaleli doğum, gebelikte alınan kilo miktarı ile bebeğin doğum kilosu gibi gebelik ve doğum ile ilgili faktörler rol oynamaktadır.

Menapoz; Kadın genital organları ile alt üriner sistem aynı embriyolojik dokudan köken aldıklarından östrojen ve progesteron hormonlarına duyarlıdırlar. Menopoz sonrasında

ürogenital atrofi gelişir ve gelişen atrofi ürogenital destek dokusunda zayıflamaya dolayısı ile inkontinansa neden olur (9).

Histerektomi; Üİ, histerektomi ameliyatının bir komplikasyonu olarak, ameliyat sırasında pelvik sinir ve destek yapılarının travmatize olması, vaginanın kısaltılması ve mesane destek yapılarının çıkarılması gibi nedenler sonucunda ortaya çıkabildiği gibi cerrahi menopoz ve östrojen eksikliği sonucunda da görülebilmektedir (10).

Şişmanlık ve Obezite; Şişmanlık ve obezite inkontinansa yol açabilen veya var olan inkontinansı daha da şiddetlendirebilen önemli bir faktördür. Şişmanlık, karın içi basıncı çok fazla artırdığından ve mesanenin kan akımı ile sinir inervasyonunu olumsuz etkilediğinden Üİ gelişebilmektedir (11).

Konstipasyon; Konstipasyonun pelvik sinirlerde gerilmeye neden olarak hasar oluşturduğu, bunun da pelvik taban fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir. Stres Üİ ve prolapsusu olan kadınların dışkılama sırasında da fazla zorlandıkları yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (12).

Sigara, alkol ve kafein; Sigara, alkol ve kafein gibi alışkanlıkların inkontinansın tüm tiplerinin ortaya çıkmasında önemli rolü olduğu, riski 2-3 kat arttırdığı bildirilmektedir (13).

İlaçlar; Bazı ilaçlar diüretik özelliklerinden dolayı oluşacak idrar miktarını hızlandırmakta, parasempatik ve sempatik sinir sistemi üzerinde oluşturdukları etkiler sebebiyle üriner inkontinansa sebep olmaktadır. Bunlardan alfa agonistler, diüretikler, narkotik analjezikler, alkol, antikolinergikler, antiparkinson ilaçlar, ankiyolitik, benzodiazepinler ve antipsikotikler sayılabilir (14).

Üriner sistem enfeksiyonu; Üriner sistem enfeksiyonları ile üriner inkontinans arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamakla birlikte literatürde çalışmaların bazılarında üriner sistem enfeksiyonlarının üriner inkontinans için risk taşıdığı bazı çalışmalarda ise risk faktörü taşımadığı belirtilmektedir (15). Üriner enfeksiyon nedeniyle mukozal dokularda inflamasyon meydana gelmekte ve detrusör kasında istemsiz kasılmalara yol açmaktadır.

Üriner sistem enfeksiyonu, üriner inkontinansı olan kadınlarda yaygın bir şekilde gözlemlenmekte olup akut enfeksiyondan sonra özellikle de ilk birkaç gün içinde üriner inkontinans görülebilmektedir (16).

Üriner inkontinans tipleri; Üriner inkontinans akut veya kronik olarak görülmektedir. Akut tip en sık olarak üriner sistem enfeksiyonları, konstipasyona bağlı fekal baskı, ilaçlar ve bazı akut hastalıklara bağlı gelişmektedir. Kronik tip ise beş gruba ayrılmaktadır. Bunlar, stres, urge (sıkışma), miks (karışık), taşma, fonksiyonel tip idrar kaçırmadır (17).

Stres Tip Üriner İnkontinans (SÜİ); Karın içi basıncını artıran fiziksel aktiviteler sonucu meydana gelir. Bu esnada intraveziküler basınç artar ve intraüretral basıncı geçince inkontinans meydana gelir. Nedeni pelvik taban kas güçsüzlüğüdür. En fazla görülen tip %60-70 oranında stres inkontinansıdır. Asıl neden ise doğum travmalarıdır. Stres tip üriner inkontinans, karının iç basıncını arttıran fiziksel aktiviteler sırasında meydana gelir. Hapşırırken, egzersizler esnasında, sesli bir şekilde gülerken, yürüyüş esnasında, öksürürken istemsizce idrar kaçırmadır. İdrar kaçıranların % 50-70'inde görülmektedir (16).

Sıkışma Tipi (Urge) Üriner İnkontinans (UII); Tuvalet çıkma ihtiyacı geldiğinde tuvalet yetişmeden aniden gelen, zorlayıcı, geciktirilmesi çok güç olan idrar yapma hissiyle oluşan istemsiz idrar kaçırmadır. Detrusor aşırı aktivitesinin sonucunda ortaya çıkar. Hastada idrar kaçırma başlayınca, idrarın büyük bir bölümünü boşaltıncaya kadar kontrolü ele geçirememektedir. Cinsiyet ayrımı olmadığı gibi yaşlılarda en sık görülen inkontinans tipidir (16).

Karışık (Miks) Tipte Üriner İnkontinansı; Karışık tip inkontinans, stres inkontinans ve urge inkontinansı beraber görülür. İnkontinanslı bireylerdeki oranı %15-20 arasındadır. İki ya da daha fazla Üİ tipinin kombine olmasıdır. Stres ve sıkışma tipi inkontinans birlikteliği en sık görülen formdur. Genç kadınlarda stres inkontinansın tek başına görülme durumuyla daha sık karşılaşılırken yaşlı kadınlarda miks üriner inkontinans oranı daha yüksektir (18).

Taşma Tipi Üriner İnkontinans (Overflow/Overflow inkontinans); Sürekli veya aralıklı az miktarda sızıntı olur. Taşma tip idrar kaçırma mesane detrusor kasının gücünde azalma olması yada mesane çıkışının tıkanmasıyla oluşur. Birden fazla faktör tarafından tetiklenebilir. Genellikle işeme esnasında damlama şeklinde akım ardından duraklama, zayıflamış üriner akım şeklindedir. Belirtileri ayırteıcı olmayıp diğer inkontinans tiplerine benzeyebilir. Bazen sık sık idrara çıkarırken bazende noktüri ile kendini gösterir. Farklı inkontinans türleri ile çakışan semptomlar barındırdığından teşhisi kolay değildir. İnkontinansın bu çeşitinde fizik tedavilerin ve egzersizlerin çokta faydası görülmemiştir. Urge ve overflow inkontinans ameliyatla tedavi edilebilir (15).

Fonksiyonel İnkontinans; Kişilerin kontrol edememeleri ve zamanında tuvalete varamamasına bağlı olarak meydana gelen bir durumdur. Depresyon, mobilite kısıtlılığı, demans,, fekal impakt ve ilaç gibi sebeplerle normal kontinansı olan kişilerde fonksiyonel inkontinans gelişebilmektedir. Bu tip genellikle bakım evi ya da hastane gibi kurumlarda görülen inkontinans tipidir. Bunda birey tuvalete ulaşmada yaşadığı zorluk gibi fiziksel engellerin bulunması veya tuvalete ulaşabilmek için gerekli motivasyonun olmaması (depresyon vb) sayılmaktadır (19).

Üriner inkontinansda tedavi seçenekleri;

Konservatif/Cerrahi Olmayan Pelvik Tabanı Güçlendirecek Egzersizler; Bir çok kadında üriner inkontinans tedavisi için başlangıçta konservatif yaklaşmak mantıklıdır. Konservatif tedavide, pelvis tabanı güçlendirmek üretranın kapanabilmesine karşın destekleyici bir taban sağlamaktadır. Seçenekler pelvik taban egzersizleri ve pasif elektriksel pelvik taban stimülasyonlarından oluşmaktadır. Bu yöntemlerin hem stress üriner inkontinans hemde urge inkontinans için başarısı kanıtlanmıştır. Stress üriner inkontinansda anatomik bozuklukları gidermek için pelvik taban güçlendirilir. Urge inkontinansda ise detrusor kasının kasılma dalgaları sırasında kontinansın kalıcı olmasını sağlamak için kullanılırlar.

Pelvik Taban Kas Egzersizleri; Bu egzersizler üriner inkontinansın hafiften ortaya kadar olan semptomlarında tam tedavi olmasa da iyileşmeyi sağlayabilir. Kegel egzersizleri olarak da bilinen pelvik taban kas egzersizleri (PTKE) levator ani kaslarının istemli kasılmasını gerektirmektedir. Egzersizler gün içerisinde bazı çalışmalara göre günlük elli yada altmış kez yapılması gerekir. PTKE de izotonik kasılma ile levator ani kaslarının sıkılması ve kasılı durumda tutulması istenir. Ancak sıklıkla kadınlar bu kasları ayırt edemezler. Çoğunlukla da levatorların yerini karın duvarı kaslarını kasarlar. Doğru kas grubunun belirlenmesine yardım etmek amaçlı kadının dar pantolonu yukarı çektiklerinde ve kalçalarının üzerine yerleştirdiklerinde gerilen kasları belirlemeleri öğretilmelidir. Ayrıca klinikte kegel egzersizleri öğretilirken klinisyen iki parmağını vajinaya yerleştirerek levator ani grubunun kasılıp kasılmadığını saptayabilir.

Elektriksel Stimülasyon; Aktif olarak yapılan pelvik taban egzersizlerine alternatif bir yöntem olarak levator ani kaslarına düşük frekanslı elektriksel stimülasyon sağlayan vajinal probalar kullanılabilir. Stress üriner inkontinans yada urge inkontinansı iyileştirmek için kullanılan elektriksel stimülasyonu mekanizması belirlenememiştir (20). Bu yöntemde urge

inkontinasta düşük frekans kullanılırken stress üriner inkontinasta yüksek frekansı kullanılır. Elektirksel stimülasyon tek başına kullanılabilsede sıklıkla PTKE ile birlikte kullanılır.

Planlı İşeme; Sıkışma üriner inkontinansı bulunan kadınlarda, işeme 10 ile 15 dakikada bir sürede oluşabilir. Başlangıç amacı, gerçek işemelerin yarım saatlik aralara uzatmaktır. Bunu gerçekleştirmek için kullanılan araçlar, sıkışma dalgaları esnasında Kegel egzerizleri ya da bu anlarda zihni oyalama yöntemleridir.

Daha önceleri sıkışma inkontinansı için kullanılsa da, planlı işeme stress üriner inkontinansı olan hastalar içinde fayda sağlayabilir. Düzenli olarak sağlanan idrar yapma bu hastalar için, günün büyük bölümünde mesanenin dolu olmamasını sağlar. Bazı hastalarda idrar kaçırma, mesane hacmi sadece belirli eşik değerleri aştığında oluşacağı için, sık boşaltma inkontinans ataklarını anlamlı olarak azaltır.

Östrojen Replasmanı; Östrojenin üretrakan akımını ve alfa-adrenerjik reseptör duyarlılığını artırarak üretral koaptasyonu ve üretral kapanma basıncını yükselttiği tespit edilmiştir. Teoride, östrojen, kollojen depolanmasına ve periüretral kapiller pleksustaki vaskülariteyi artırabilir. Bu nedenlerin de üretral koaptasyonu düzelttiği öne sürülmektedir. Bu sebeple atrofi olan hastalarda tedaviye östrojenin eklenmesi uygun görünmektedir.

Stress Üriner İnkontinansın Tedavisi;

İlaçlar: Farmakolojik tedavi, stress üriner inkontinansı olan hastaların tedavisinde düşük bir rol oynar. Fakat, mikst tip üriner inkontinansı olan hastalarda, üretranın kasılıp ve kapanmasna destek olmak amacıyla imipramin kullanılması uygundur. Bu trisiklik antidepresan, alfa-adrenerjik etkilere sahiptir ve üretra bu reseptörleri fazla sayıda bulundurur.

Selektif serotonin ve norepinefrinin geri alım inhibitörü duloksetin (Cymbalta), stress üriner inkontinansın tedavisinde denenmiştir. Hayvan deneylerinde seratonerjik agonistler, parasempatik aktiviteyi baskılamış ve sempatik ile somatik aktiviteyi arttırmıştır. Bu yüzden mesaneyi gevşeterek ve çıkım direncini artırarak idrarın tutulmasına yardımcı olur. Çalışma olarak düşünülse de, bu selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), stress üriner inkontinansı olan hastalarda şikayetleri azaltmıştır (21).

Peser ve Üretra İçi Araçlar: Bazı peserler, inkontinas tedavisinde kullanıldığı gibi, pelvik organ prolapsusu tedavisinde de kullanılmaktadır. İnkontinans tedavisinde kullanılan peserler, üretravezikal bileşkenin aşağı doğru inmesini ya da hunileşmesini engellemek için kullanılır. Bu şekilde mesane boynu desteği sağlanarak inkontinas ataklarının azaltılmasına yardımcı olunur. Prolapsusun derecesine bağlı olarak üriner inkontinans tedavisindeki peserlerin etkinliği değişkendir. Her hasta peser için uygun bir aday olmayabilir ve hiçbir hasta peserler ile yapılan inkontinas yada prolapsusun uzun dönem tedavisine devamlılık sağlamayacaktır.

Stress İnkontinansın Cerrahi Tedavisi; Konservatif yaklaşımla yeterli iyileşme görülmeyen yada konservatif yaklaşımları istemeyen hastalarda tedavideki bir sonraki basamak cerrahi yöntemlerdir. Üretra desteği kontinansın tamamını oluşturması nedeniyle cerrahi yöntemlerle bu bölge desteklenir. Bu şekilde sıklıkla inkontinans azalır yada tedavi olur. Stress üriner inkontinansın cerrahi olarak düzeltilmesi için iki yüzden fazla yöntem geliştirilmiştir. Genel olarak bu yöntemler intraabdominal basınç artışında mesane boynu ve proksimal üretra inişini önleyerek etkili olurlar.

Transvajinal İğne Yöntemleri ve Paravajinal Defekt Onarımı; Üretranın hipermobilitasını düzelterek intraabdominal basınç artışı sırasında mesane boynu ve proksimal üretra inişini önlediği varsayılmaktadır. 1960 ile 1980'ler arasında Raz, Pereyra ve Stamey

teknikleri gibi iğne süspansiyon yöntemleri popüler olarak kullanılmaktaydı. Fakat günümüzde diğer yöntemler çoğunlukla bu tekniklerin yerini almıştır. Genel olarak bu cerrahilerde ön vajen duvarı ve/veya periüretal dokulardan sütür geçmek için özel tasarlanmış ligatür taşıyıcıları kullanılarak dokular batın ön duvarının çeşitli bölümlerine asılır. Bu tekniklerde başarılı süspansiyon için periüretal dokunun güç ve bütünlüğüne aynı zamanda batın ön duvarının gücüne ihtiyaç vardır. Bu yöntemlerle başlangıçta tatminkar bir başarı elde edilse de zamanla bu etki azalmaktadır. Başarı oranları yüzde elli ile yüzde altmış arasında olmakla birlikte diğer güncel cerrahi yöntemlerin yanında daha düşük oranda bulunmuştur (22).

Retropubik Üretropeksi; Bu gruptaki yöntemlerde puboservikal fasyanın pelvisin kas iskelet çatısına asılması ve sabitlenmesi amaçlanır. Bunlar Burch ve Marshall-Marchetti-Krantz (MMK) kolposüspansiyon yöntemleridir. Burch tekniğinde ön vajen duvarı üretra ve mesane çevresindeki fibromusküler dokuyu kaldırmak için Cooper ligamentinin gücü kullanılır ve uzun bir süre SÜİ tedavisinde altın standart yöntem olarak kullanılmıştır. Aksine MMK yönteminde pubis kemiğinin periostu bu dokuları asmak için kullanılmaktadır.

Retropubik Yaklaşım; Bu yöntem için en sık kullanılan yöntem TVT'dir ve bunun için birçok ticari kit bulunmaktadır. Teknik olarak her trokar vajende üretranın her iki yanına yapılan subüretal insizyon boyunca yerleştirilir ve pubis arkasından ilerletilerek iki cilt insizyonundan çıkarılır. İsveç ve Finlandiyada üç merkezde yapılan prospektif gözlemsel çalışmada TVT'nin uzun dönem etkinliği hesaplanmış ve 11.5 yıl sonra başarı oranı %77 olarak bulunmuştur (23). En sık görülen komplikasyon %3 ile %9 arasında olup mesane perforasyonur. Diğer komplikasyonlar ise ani idrar yapma isteği, meş erezyonu, üriner retansiyon, damar-barsak ve alt üriner sistem yaralanmaları ve de novo urge üriner inkontinanstır (24).

Transobturator Yaklaşım (TOT); TOT yaklaşımı retropubik boşluğu geçerken oluşabilecek damar ve alt üriner sistem hasarını azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yaklaşım için farklı kitler üretilmiştir. Çoğunlukla polipropilen kalıcı bir sling materyali yerleştirilir. Sling materyali çift taraflı obturatuar foremen boyunca midüretranın altında yönlendirilir. Giriş noktası abduktör longus kasının proksimal tendonu üzerinde uzanır. TOT yönteminin içten dışa yaklaşımı olarak tanımlanan dışarıya yönlendirme yada alternatif olarak dıştan içe yaklaşımı olarak tanımlanan dışarıdan başlanılıp içeriye doğru yönlendirilen, iğnenin yerleştirilmeye başlanmasının vajinanın içinden olup olmadığına göre tanımlanan iki major tipi bulunmaktadır (25). Bu nedenle her yöntemin teorik olarak avantajları olsa da komplikasyon ihtimali tamamen ortadan kaldırılmamıştır. TOT yaklaşımının potansiyel olarak daha az komplikasyon oranları ile etkili bir cerrahi teknik sağlasa da bazı retrospektif çalışmalarda intirinsik sfinkter yetmezliği için ürodinami kriterleri olan hastalarda sınırlı etkinliği olduğu gösterilmiştir (26).

Urge Üriner İnkontinansın Tedavisi;

Antikolinerjik İlaçlar; Bu ilaçlar detrusor kasındaki muskorinik reseptörlere (M2 ve M3) asetilkolinin bağlanmasını yarışmalı olarak engeller (27). Böylece detrusor kasılmaları inhibe olarak inkontinans atakları ve idrar kaçırma hacmi azalır.

Oksibutinin, Tolterodin ve Fesoterodin; Sık olarak kullanılan bu ilaçlar kolinerjik reseptörlere yarışmalı olarak bağlanır. Ancak muskarinik reseptörler mesane ile sınırlı değildir. Bu nedenle, bu ilaçların ağız kuruluğu, kabızlık, görme bulanıklığı gibi sık görülen belirgin yan etkileri vardır. Önemli olarak dar açılı glokomu olanlarda bu ilaçlar kontrendikedir.

İmipramin; Bu ajan tolterodin ve oksibutininden daha az etkili olup alfa-adrenerjik ve antikolinerjik özellikler gösterir. Bu nedenle daha çok mikst tip üriner inkontinans tedavisinde tercih edilir

Sakral Nöromodülasyon: İdrar doldurma ve mesane boşaltılması beyin merkezleri, medulla spinalis, periferik sinirler, üretral ve pelvik taban kasları ve detrusor kası arasında kordineli etkileşim gerektirir. Bu seviyelerin herhangi birinde defekt olduğu zaman idrar yapma fonksiyonu kaybolur. Bu defektleri çözme amacıyla nöromodülasyon adı verilen elektriksel sinir stimülasyonu kullanılır. Sakral nöromodülasyon primer tedavi olarak düşünülmez. Farmakolojik ve konservatif seçenekleri kullanmayan hastalar için tercih edilir.

Botulinum A toksini: İdiyopatik aşırı aktif mesane tedavisinde mesane duvarını enjeksiyon yapılarak kullanılır. Zamanla toksinin etkisi azalır ve tekrarlı enjeksiyon ihtiyacı duyulur. Tekrar eden enjeksiyonların etkinliği ilk yapılamaya benzer görülmektedir. Enjeksiyonların arası ortalama olarak 377 gün olmalıdır (**Sahai A, Dowson C, Khan MS, et al: Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. Urology 75(3):552, 2010**).

Kaynaklar

1. Taşkın L: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 10 Baskı, s.638-639, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara (2011).
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
3. Ozan T, Fırdolaş F. (2015). Üriner inkontinans mekanizmaları, R, Bayrak Ö Editör, *Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi 'de, 1.Baskı, İstanbul, Türk Üroloji Derneği*, 41-52.
4. Bilgiç, D., Kızılkaya Beji, N., Ozbas, A., Çavdar, İ., Aslan, E., & Yalcin, O. (2017). Coping and Help-Seeking Behaviors for Management of Urinary Incontinence. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 9(3), 134-141
5. Scemons D. Urinary incontinence in adults. *Nursing.* 2013;43(11):52-60.
6. Dikencik BK: Üriner inkontinansın epidemiyolojisi ve risk faktörleri, “Kızılkaya N (ed) Kadınlarda Üriner İnkontinans ve Hemşirelik Yaklaşımı”, kitabında, İstanbul Üniversitesi Yayını, Emek matbaacılık No: 4338, İstanbul (2002).
7. Güner H: Ürojenekoloji, s.19-21, Atlas Kitapçılık, Ankara (2000).
8. White L, Duncan G: Medical-Surgical Nursing an Integrated Approach, US. Delmar (2002).
9. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology.* 2003;62(4 Suppl 1):45-51.
10. Altman D, Lopez A, Falconer C, Zetterstrom J. The impact of hysterectomy on lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2003;14(6):418-23.
11. Newman DK: Managing and Treating Urinary Incontinence. Health Professions Press, Baltimore (2002)
12. Dökmeci F. Pelvik organ prolapsusu ve üriner inkontinans tedavisi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1(45):32-6.
13. Bump RC, McClish DK, Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1213-8.
14. Taşdemir C. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. Onur R. Editör. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitap Evleri 2015; 77-83.
15. Öz Ö. ve Altay B.. Üriner İnkontinans Risk Faktörleri ve Hemşirelik Yaklaşımı. 2017; 34-37.
16. Onur, R. Bayrak, Ö. Kadınlarda Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi, Onur R. Editör. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Kitap Evleri 2015. 41-52.
17. Karadakovan A.; Aslan F. Eti (ed.). Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım. İstanbul Nobel Basımevi , 2011; 915-972.
18. Aksu Sucuoğlu, Ş. Genç kızlarda üriner inkontinans, risk faktörleri ve yaşam kaliteleri Haliç Üniversitesi sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Yüksek Lisans Tezi, 2014 14-74.
19. Staskin, D., Kelleher, C., Avery, K., Bosch, R., Cotterill, N., Coyne, K., ... & Kopp, Z. Initial assessment of urinary and faecal incontinence in adult male and female patients.

- Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence. Paris, France: Health Publications, 2009;311-412.
20. Wang AC, Wang YY, Chen MC: Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training and electric stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 63:61,2004.
 21. Millard RJ, Moore K, Rencken R, et al: Duloxetine vs. Placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four continent randomized clinical trial. *BJU Int* 93:311, 2004.
 22. Moser F, Bjelic-Radisic V; Tamussino K: Needle suspension of the bladder neck for stress urinary incontinence: objective results at 11 to 16 years. *Int Urogynecol J* 17:611, 2006
 23. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, et al: Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 19:1043,2008
 24. Agostini A, Bretelle F, Franchi F, et al: Immediate complications of tension free vaginal tape (TVT): results of a French survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 124:237, 2006
 25. Zahn CM, Siddique S, Hernandez S, et al: Anatomic comparison of two TOT procedures. *Obstet Gynecol* 109:701, 2007
 26. O'Conner RC, Nanigian DK, Lyon MB; et al: Early outcomes of mid-urethral slings for female stress urinary incontinence stratified by Valsalva leak point pressure: *Neurourol Urodyn* 25:685, 2006
 27. Miller JJ, Sand PK: Diagnosis and treatment of overactive bladder. *Minerva Ginecol* 57:501, 2005
 28. Sahai A, Dowson C, Khan MS, et al: Repeated injections of botulinum toxin-A for idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 75(3):552, 2010

Ameliyathanede Hasta Güvenliği

Beyhan GÜNER

Hasta bakımının temel ilkesi olan “*önce zarar verme (primum non nocere)*” söyleminin en önemli konu başlıklarından biri cerrahi güvenliğin sağlanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ’nün Dünya Hasta Güvenliği İttifakı tarafından 2008 yılında, dünyada cerrahi işlemlerden kaynaklanan ölümleri azaltma amacıyla ‘Güvenli Cerrahi Hayat Kurtarır’ projesi başlatılmıştır. Bu projenin amacı; sağlık politika belirleyicileri ve sağlık çalışanlarını, güvenli anestezi uygulamaları, cerrahi enfeksiyonları önleme ve sağlık çalışanları arasındaki etkin iletişimin sağlanması gibi önemli konulara yol göstermektir. Sağlık Bakanlığımız, bu projeyi ülkemizde 2009 yılında Sağlıkta Kalite Standartlarında güvenli cerrahi uygulamalarına başlatmıştır.

DSÖ tarafından belirlenen hasta güvenliği evrensel protokolüne ameliyathane ortamının ve cerrahi uygulamaların uygunluğunun sağlanması amaçlanmaktadır. Bu nedenle hastanın ameliyat kararından başlayarak her aşamada kurallar tanımlanmalıdır.

Her sağlık çalışanının istenmeyen olumsuz olaylara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi işlemlerde istenmeyen olayların yarısından fazlasının önlenabilir hatalardan kaynaklandığı gösterilmiştir [1-3]. Bu tür hatalar kasıtsızca yapılır. Yapılan planın kusurlu olması nedeniyle veya bir eylemin amaçlandığı gibi gerçekleştirilmemesinden kaynaklanabilir [4]. Cerrahi işlemlerde istenmeyen olaylar incelendiğinde iletişim hataları, hastanın zarar görmesiyle sonuçlanan ciddi hataların önde gelen temel nedenidir [5-15]. İletişim hatalarının kök neden analizi yapıldığında sağlık çalışanları arasında eksik veya yanlış içerikli hasta devirleri önemli yer tutar [1, 3, 16-19].

İletişim hatalarını önlemek için yapılandırılmış iletişim önerilmektedir. Yapılandırılmış iletişim, nükleer enerji, havacılık, askeri operasyonlar gibi yüksek riskli alanlarda hataları önlemek için kullanılmaktadır ve ameliyathanelerde, özellikle kriz durumlarında veya karmaşık cerrahi vakalar sırasında kullanılmalıdır [8,20-23]. Yapılandırılmış iletişimde; iletişime hedeflenen alıcının tanımlanması için bireyin adıyla başlanır. Geri konuş veya geri ara kapalı döngü iletişimi ile devam eder. Alıcının duyduğu mesajı olduğu gibi tekrarlamasını ve sonrasında göndericinin doğruluğunu teyit etmesidir. Fonetik alfabesinin kullanılması birbirine benzerliği olan kelimeleri veya hasta isimlerini ve sayıları ayırt etmeyi sağlar (Şekil1) (şekil2)

A – Alpha	J – Juliet	S – Sierra
B – Bravo	K – Kilo	T – Tango
C – Charlie	L – Lima	U – Uniform
D – Delta	M – Mike	V – Victor
E – Echo	N – November	W – Whiskey
F – Foxtrot	O – Oscar	X – X-Ray
G – Golf	P – Papa	Y – Yankee
H – Hotel	Q – Quebec	Z – Zulu
I – India	R – Romeo	

Şekil1. Nato Fonetik Alfabesi

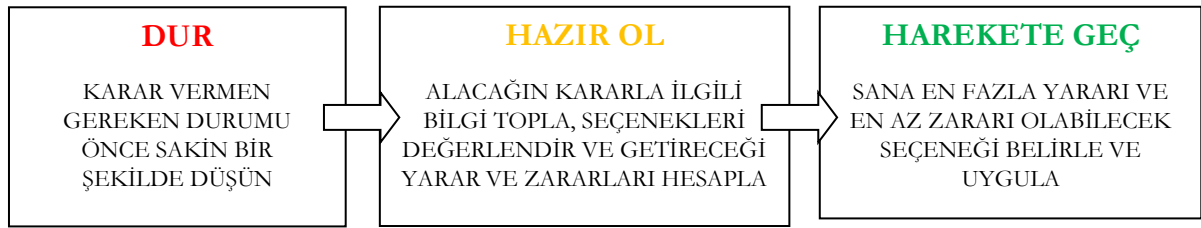
HARF	KOD	HARF	KOD
A	ANKARA	M	MANİSA
B	BURSA	N	NAZILLI
C	CEYHAN	O	ORDU
Ç	ÇANKIRI	Ö	ÖDEMiŞ
D	DENİZLİ	P	PAZAR
E	EDİRNE	R	RİZE
F	FATSA	S	SAMSUN
G	GİRESUN	Ş	ŞARKÖY
H	HOPA	T	TRABZON
I	ISPARTA	U	URFA
İ	İZMİR	Ü	ÜNYE
J	JALE	V	VAN
K	KAYSERİ	Y	YALOVA
L	LÜLEBURGAZ	Z	ZONGULDAK

Şekil2. Türk Fonetik Alfabesi

Hasta ve yapılması planlanan operasyonla ilgili standart protokollerin kullanılması iletişim hatalarını önlemeye veya en aza indirmeye faydalıdır. Hastanın servisten operasyon için ameliyathaneye indirilmeden önce, ameliyathaneye devri sırasında, ameliyat masasında anestezi almadan önce molalar ve brifing yapılmalı, operasyon bittiğinde bilgilendirme yapıldıktan sonra hasta anesteziden uyandırılmalıdır.

İletişim hataları dışında bilgi ve beceriye dayalı hatalar sık görülmektedir [24-25]. Komisyon hataları, operasyon planında hata yapılması veya yanlış bir eylemin uygulanması nedeniyle meydana gelebilmektedir. Tanı koyarken ve tedavi devam ederken bazı verilerin gözden kaçması meydana gelebilir. Planlanan ameliyat prosedürlerinin atlanması gibi ihmal hataları olabilir. Bu tür ihlaller genellikle kasıtlı değildir, sağlık çalışanı zarar verme niyetinde değildir, kısa zamanda çok hastayla ilgilenme gerekliliği, çok iş yükü olması nedeniyle meydana gelebilir. Yorgunluk, hastalık, bilişsel aşırı yüklenme nedeniyle bilinen iş akışlarında bilgi ve becerilerin doğru bir şekilde uygulanamaması söz konusu olabilir [4,26,27]. Çalışma ortamında rahatsız edici konuşmalar, yetersiz veya bozuk alet ve cihazlar, performans baskısı çevresel faktörlerdendir. Planlanan iş yapılırken adımların atlanması veya tekrarlanması, enjektöre yanlış ilaç çekilmesi veya yanlış etiketleme yapılması söz konusu olabilir. Mevcut klinik durumun yanlış değerlendirilmesi hatalara neden olabilmektedir [24].

Klinik çalışmalarda hataların önlenmesi, planlanan işin doğru olup olmadığını kontrol etmek ve eylemden sonra beklenen sonucu doğrulamak için kısa bir bilinçli çabayı içerir (yani, dur, düşün, harekete geç ve yansıt [STAR] (şekil3).



Şekil3. Karar verme aşamaları

Karar verirken, hastada ki bulgular bilinen tanılara götürmediğinde, düşündüğümüz hiçbir tanı hastaya uymadığında ve de yapılan müdahalelere hastanın verdiği yanıt beklenmediğinde istenmeyen hatalara neden olabilir [28]. Önyargıyla bir tanı üzerinde durulduğunda, yetersiz risk değerlendirmesine, tanıya ve/veya tedavi seçimine hatalara neden olabilir [15,29]. Başlangıçta yapılan karar aşamasındaki bu hataların tespit edilmesi ve düzeltilmesi, eylemsel yapılan hatalara göre daha zordur [15,30]. Bu hataları önlemek için aynı tanıyı veya tedaviyi paylaşmayan diğer cerrah ve anesteziistlere danışılması tanı aşamalarının bilinçli bir şekilde gözden geçirilmesi ve karar aşamasındaki hataları azaltmaya yardımcı olur.

Hastanın hikayesini ayrıntılı almak gerekmektedir. Önlenebilir hatalardan korunmak için doğrudan hastalardan veya hasta yakınlarından hastanın özgeçmişi ve soygeçmiş hikayesini almak çok önemlidir. Hastalıkların halk dilinde bilinen adlarıyla sormak hastanın veya yakınının o anki heyecanla unuttuğu şeyleri hatırlamasına yardımcı olacaktır. Preanestezik değerlendirmede kullandığı ilaçlar, alerjileri daha önceki operasyonlarda sorun yaşanmış mı özellikle sorgulanmalıdır. Daha önceki operasyonlarda sorun yaşandığı hatta ameliyat olmadan uyandırıldığı bilgileri varsa mutlaka ayrıntılı araştırılmalıdır. Bu durumlarda altta yatan sebeplerden bazıları ilaç alerjileri veya zor entübasyon olabilir.

Özellikle acil durumlarda perioperatif acil durumlar için oluşturulan algoritmaların ve klavuzların kullanılması tanı ve tedavi kararında hataları azaltmaktadır. Belirli klinik

senaryoların yönetimini uygulamak için kanıta dayalı en iyi uygulamaların ve/veya simülasyon eğitiminin kullanılması da bu tür hataları azaltmada faydalıdır. Ultrason eşliğinde santral kateter takılması ve periferik sinir bloklarının yapılması gibi bazı durumlarda teknolojiyen yararlanılması da faydalı olacaktır. Ek yeterlilik gerektiren uzmanlık alanında veya kendi alanında başka bir klinisyenin yardımını almak, "ikinci bir çift el" Özellikle acil durumlarda perioperatif acil durumlar için bir meslektaş davet etmekte yardımcı olacaktır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında ‘‘Güvenli Cerrahi Hayat Kurtarır’’ Safe Surgery Saves Lives’’ projesini başlatmıştır. Bu projeye 25 ülke ulusal düzeyde katılmıştır. Cerrahi hataların yarısından fazlasının güvenli cerrahi uygulamalarıyla önlenabilir hatalar olduğu tespit edilmiştir. DSÖ tarafından; cerrahide güvenliği tehdit eden olayları azaltılması amacıyla, ameliyathanelerde kullanılabilecek bir Güvenlik Kontrol Seti oluşturulmuştur, bu kontrol listesinin kullanılmasıyla hasta ile ilgili ameliyat öncesi de dahil olmak üzere ameliyatın sonuna kadar daha iyi bir iletişim ve takım çalışması hedeflenmektedir. Ülkemizde de Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı tarafından 2009 yılında uzman görüşleri ve ülke öncelikleri dikkate alınarak cerrahi kontrol listesi ‘‘Güvenli Cerrahi Kontrol ListesiTR (GCKLTR)’’ adı altında kullanıma sunulmuştur. Güvenli Cerrahi Kontrol Listesi her hastada yapılacak cerrahi öncesi, ameliyat ekibinde yer alan cerrahlar, anestezi görevlileri, hemşireler, teknisyenler ve ameliyatla ilgisi olan diğer ameliyathane görevlilerince kontrol edilmesi gerekenler maddeler halinde yazılmıştır. Klinik kanıtlar incelenerek ve uzman görüşleri alınarak önlenabilir cerrahi hataları engellemek için her kontrol basamağı listede yer almıştır. Güvenli bir cerrahi uygulamanın gerçekleştirilmesinde tüm ameliyat ekibinin sorumluluğu bulunmaktadır. Her cerrahi klinik, cerrahi kontrol listesi uygulamalarını iş akışlarına dâhil etmelidir(31).

Güvenli cerrahi için, hasta ameliyathaneye gelmeden önce, daha klinikte iken başlaması gerekmektedir. Bu nedenle GCKLTR’ de, listenin başına ‘‘Klinikten Ayrılmadan Önce’’ bölümü eklenmiştir. GCKLTR, güvenli cerrahi ile ilgili süreci; 1. Klinikten ayrılmadan önce 2. Anestezi verilmeden önce 3. Ameliyat kesisinden önce ve son olarak da 4. Ameliyattan çıkmadan önce olmak üzere dört ayrı bölüme ayırmıştır. Her evrede kontrol listesi sorumlusu belirlenmelidir. Ekibin listede belirtilen her maddeyi tamamlayıp tamamlamadığına bakmalı, görev tamamlanmışsa bir sonraki evreye geçişe izin vermelidir(31).

Ameliyathanede hasta güvenliği için, hasta klinikten ayrılmadan önce yapılması gereken şeyler dikkatlice kontrol edilmelidir. Bu kontrolü en az bir hemşire veya sağlık görevlisi tarafından yapılmalı eğer müsaitse cerrah da kontrole katılabilir. Hastanın kimliğinin teyit edilmiş olduğu, girişimin ve müdahale yerinin doğru ve işaretlenmiş olduğu, ameliyat için rızanın planlanan ameliyatı doğru ve açık olarak teyit edildiği belirtilerek verilmiş olmalıdır. Cerrahi girişimler öncesinde hastanın aç kalması istenmektedir, ameliyat öncesi kontrol edilmelidir. Mide doluluğu anestezi sırasında aspirasyon riskini artırdığından cerrahi güvenliği etkilemektedir. Hastanın vücudunda makyaj, oje, diş protezi gibi yabancı bir madde olup olmadığı, kontrol edilmelidir.

Ayrıca bazı klinik durumlara özel ameliyat öncesi yapılması gereken ilaçlar hayati öneme sahip olabilirler. Preoperatif hasta için gerekliyse insülin protokolü, addison protokolü, feokromositoma protokolü bu aşamada kontrol edilmesi gerekir.

Ameliyatlarda çeşitli özel malzemeler, implantlar kullanılmakta ve özellikle ameliyatlarda kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu malzeme, implant, kan ve kan ürünlerinin hasta daha ameliyathaneye gitmeden hazır olması cerrahi güvenlik için önemli olduğundan, hazır oldukları teyit edilmelidir.

Cerrahi bölge işaretlemesi, doğru alan ve doğru girişimi sağlamak için önemlidir. İşaretleme hekim tarafından, hasta ameliyathaneye götürülmeden ve hastaya doğrultularak yapılmalıdır. Kolaylıkla silinmeyecek şekilde ve birden fazla bölgede işlem yapılacaksa tüm bölgeler işaretlenmelidir. Cerrahi operasyon yapılacak bölgeye işaretleme yapmak mümkün değilse çok yakınına yapılmalıdır. Bazı istisnai durumlarda; tek organ olgularında (sectio, bypass vb.), kateter yerleştirilen girişimler (kardiyak kateter vb.) ve prematüre yenidoğanlardaki cerrahi girişimlerde bölge işaretleme yapılmayabilir(31).

Her ameliyathanede bir cerrahi kontrol listesi sorumlusu seçilmelidir, genelde bir sirküle hemşire olabilir. Tek bir kişinin cerrahi kontrol listesinin her adımının tamamlandığını kayıt altına alınmasında görevlendirilmesi, ameliyatın her aşamasında, hasta güvenliğini sağlanmasında önemlidir. Kontrol listesi sorumlusu, her bir adım uygun olarak tamamlanana kadar ekibin bir sonraki aşamaya geçmesini önlemelidir. Bu nedenle kimin bu görev için uygun olduğuna dikkatlice karar verilmelidir.

Kontrol listesi sorumlusu tarafından, ameliyat öncesi alanda, hastanın kimliğini ikili tanımlayıcılar (isim, doğum tarihi) kullanarak doğrulamak ve onamın planlanan ameliyatı doğru bir şekilde yansıttığından ve hastanın ne yapılacağını anladığından emin olmak için iki kişilik bir kontrol yapılır. “Anestezi Verilmeden Önce” hastanın kimliğinin, yapılacak olan girişimin ve müdahale yerinin doğrulanması ve ameliyat rızanın olup olmadığı ve ameliyat yerinin işaretlenmesi kontrol edilmelidir. Planlanan cerrahinin, tarafın, bölgenin ve/veya seviyenin doğrulanması, yanlış cerrahi ve yanlış taraf hatalarını önlemek için önemlidir. Yanlış taraf cerrahileri çok rastlanan önlenebilir cerrahi hatalardan biridir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde yanlış taraf işaretleme hataları nedeniyle yanlış taraf cerrahileriyle de karşılaşılabilir. Yanlış taraf hatalarında cerrahi ekipte zayıf iletişim, işaretleme yapılmaması, aynı hastada birden fazla işlemin planlanması, acil cerrahiler, cerrahin yoğun çalışması, ameliyata birden fazla cerrahin girmesi, normalden üstünde zaman baskısı risk artıran nedenler arasındadır [5].

Hastada anestezi risk skorlaması, hava yolu zorluğu için mallmpati sınıflandırması, allerjik reaksiyon riski, operasyonda beklenen kan kaybı miktarı ve kan hazırlığının olup olmadığı, lullandığı ilaçlar, ek hastalıklarının varlığı gibi anestezi güvenlik kontrolü yapılmalıdır.

Anestezi verilmeden önce, kontrol listesi sorumlusu cerraha vaka için görüntüleme gerekiyorsa, söz konusu C kollu skopi cihazının odada ve çalışıyor olarak mevcut olduğu sözlü olarak teyit edilmelidir. Cihaz bulunamıyorsa cerrah görüntüleme olmadan devam edilip edilmeyeceğine karar verir. Eğer görüntüleme gerekli değilse, “Gerekli değil” kutusu işaretlenmelidir. Anestezi verilmeden önce cerrahide kullanılacak malzemelerin hazır ve sterilizasyon kontrollerinin uygun olduğu kontrol edilmelidir.

Anestezi görevlisi, ameliyat odasını hazırlarken standartlaştırılmış anestezi makinesi kullanım kontrollerinin yapması anestezi cihazıyla ilgili kritik olayların çoğunu önler (tablo 3). Anestezi hazırlığı gelişmiş hava yolu ve anestezi cihazı monitörlerinin kontrolünü de içermelidir. Ameliyat süresince kullanılan cihazlarının, yetersiz eğitim, kötü makine bakımı nedeniyle kullanılabilir olmamasından dolayı istenmeyen olumsuz olaylar görülebilir [32-35].

Kontrol listesi sorumlusu hastanın bilinen bir alerjisi olup olmadığını sorgulamalıdır. Alerjisi varsa neye karşı olduğunu öğrenmeli ve bilinen alerjileri hasta için risk teşkil edeceği için anestezi sorumlusuna söyleyerek farkındalık yaratmalıdır. Alerjileri teyit edildikten sonra alerji ile ilgili kutuya yazılmalıdır. Hastanın alerjisi olduğunu öğrenen sağlık çalışanları, anestezi görevlisine bu bilgiyi iletmelidir.

Kontrol listesi sorumlusu, anestezi uzmanından anestezi güvenlik kontrolünün tamamlandığını teyit etmelidir. Anestezi Güvenlik Kontrol Listesi (Ek.3); anestezi verilmeden önce hastada bulunan ek hastalıkları ve anestezi öncesi risk düzeyini, kullanılacak anestezi ekipmanı ve anestezi ilaçlarının kontrolünü içeren bir listedir (Tablo1). Hastanın zor entübasyonu, açlık süresi- aspirasyon riski değerlendirilmeli, anestezi ekibinin hastanın zor bir havayolu olup olmadığının değerlendirildiği sözlü olarak teyit edilmelidir. Zor entübasyon düşünülüyorsa gerekli ön hazırlıkların yapılması sağlanmalıdır. Hastanın aspirasyon riski varsa anestezi görevlisi aspirasyon olasılığına karşı hazırlıklı olmalıdır. Zor hava yolu olduğu veya aspirasyon riskine sahip olduğu kabul edilen bir hasta için, ilgili kutu ancak anestezi görevlisinin hastanın baş ucunda uygun ekipman ve yardım mevcut olduğunu teyit etmesinden sonra işaretlenmelidir ve anestezi verilmeye başlanmalıdır. Acil durumlarda zor hava yolu ekipmanının konumunun ve düzeninin standart olması ve ekipmanla ilgili eğitim hataları azaltabilir. Ayrıca sirküle hemşire, anestezi ekibine, kritik bir kan kaybı olayına karşı farkındalığı sağlamak için ameliyat sırasında oluşabilecek kan kaybının düzeyini sorar. Anestezi ekibi kanama riskini cerrahla konuşmalıdır. Ciddi kan kaybı riski varsa, anestezi uzmanı tarafından gerekli hazırlıklar yapılır. Bu açıdan gerekli sıvı veya kanın mevcut olduğu teyit edilmelidir.

Hastanın nabız ve oksijen satürasyonu takibini sağlamak ve ekibi uyarmak için sesli bir sistem sağlayan pulse oksimetrenin çalışır durumda olduğu görülmelidir. Pulse oksimetre, Dünya Sağlık Örgütü tarafından güvenli anestezi için özellikle tavsiye edilmektedir. Pulse oksimetre çalışır durumda değilse, ameliyatın aciliyeti değerlendirilmeli ve pulse oksimetre çalışır durumda olana kadar ameliyatı erteleme seçeneğini düşünmelidirler. Ancak acil müdahale gereken ameliyatlarda böyle bir durumda ilgili kutu işaretlenmeden hastaya anestezi verilebilir.

Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği Anestezi Makinesi Kontrol Önerilerinin Özeti

Tamamlanacak öge	Sorumlu parti
Günlük olarak tamamlanacak	
Öge #1: Yardımcı oksijen tüpünün ve kendi kendine şişen manuel ventilasyon cihazının mevcut ve çalışır durumda olduğunu doğrulayın	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #2: Hasta aspirasyonunun hava yolunu temizlemek için yeterli olduğunu doğrulayın	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #3: Anestezi uygulama sistemini açın ve AC gücünün mevcut olduğunu onaylayın	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #4: Alarmlar dahil olmak üzere gerekli monitörlerin kullanılabilirliğini doğrulayın	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #5: Anestezi makinesine monte edilmiş yedek oksijen tüpündeki basıncın yeterli olduğunu doğrulayın	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #6: Borulu gaz basınçlarının ≥ 50 psig olduğunu doğrulayın	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #7: Vaporizatörlerin yeterince doldurulduğunu ve varsa doldurma portlarının sıkıca kapatıldığını doğrulayın	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #8: Akış ölçerler ile ortak gaz çıkışı arasındaki gaz besleme hatlarında kaçak olmadığını doğrulayın	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #9: Atma sistemi işlevini test edin	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #10: Oksijen monitörünü kalibre edin veya kalibrasyonunu doğrulayın ve düşük oksijen alarmlarını kontrol edin	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #11: Karbon dioksit emicinin bitmediğini doğrulayın	Sağlayıcı veya teknisyen
Öge #12: Solunum sistemi basınç ve kaçak testi	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #13: Hem inspirasyon hem de ekshalasyon sırasında gazın solunum devresinden düzgün şekilde aktığını doğrulayın	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #14: Ödeme prosedürlerinin tamamlandığını belgeleyin	Sağlayıcı ve teknisyen
Öge #15: Ventilator ayarlarını onaylayın ve anestezi bakımı vermeye hazır olup olmadığınızı değerlendirin (anestezi zaman aşımı)	Sağlayıcı

Tablo1. American Society of Anesthesiologists Summary of Anesthesia Machine Checkout Recommendation

Tüm ameliyat ekibinin, birbirlerinin kim olduğunu ve görevlerini bilmesi ameliyatın başarılı geçmesi için önemlidir. Ameliyat kesisinin hemen öncesinde, cerrahi ekip tarafından temel güvenlik kontrollerinin yapıldığı ve ekipteki her bir kişinin yer aldığı bir mola verilir. Özellikle ekibe yeni katılanlar olmak üzere ekipte bulunan herkes kendini tanıtmalıdır.

Ameliyat ekibinden, özellikle cerrahi ekipten bir kişi, hastanın kimliğini doğrulamalı, yapılacak ameliyatı ve ameliyat tarafını sözlü olarak teyit etmelidir. Cerrahın açık bir şekilde teyidi alınmadığı takdirde bu soruya ait kutu işaretlenmemelidir. Derin ven trombozu profilaksisinin ve preoperatif 1 saat içerisinde profilaktik antibiyotiklerin yapıldığı kontrol edilmelidir.

Kontrol listesi sorumlusu, ameliyat kesisinden önce, cerrahi ekip arasında ameliyatta gelişebilecek kritik olayları ve ameliyat planlarının tartışılmasını sağlar. Tartışma sonrasında her bir kutucuk, bu konu ile ilgili bilginin tam olarak alınmasından sonra işaretlenmelidir. Rutin veya tüm ekibin aşına olduğu girişimlerde, cerrah basitçe “Bu rutin bir vakadır” diye belirtebilir. Cerrah, ameliyat süresi, beklenen kan kaybı ve kritik ve beklenmedik olayları anestezi doktoruyla paylaşmalıdır. İlgili vaka için ekipmanları hazırlayan hemşire sözlü olarak ısı ile sterilize edilen ekipmanlar için indikatörlerle başarılı bir sterilizasyon yapıldığını doğrulamalıdır. Hemşire ya da teknisyen sterilizasyon doğruladıktan sonra “Sterilite doğrulandı. Herhangi bir özel bir notum yok.” diyerek cerrahi ekibe iletmelidir.

“Ameliyattan Çıkmadan Önce” aşamasında ise; ameliyatta açılan tüm spanç ve aletlerin sayılması gerekmektedir. Ameliyatta, spanç, iğne ve kullanılan aletler hastanın vücudunda unutulabilir. Bu olay nadir olsa da hasta için hayati tehlike yaratacaktır. Bu nedenle, cerrahi ya da sirkülasyon hemşiresi spanç, iğne ve aletlerin sayımlarının tam olduğunu sözlü olarak teyit etmelidir. Sayımlarda uyumsuzluk olduğunda, ameliyat alanının, örtülerin ve odada ki çöp araştırılmalıdır. Gerekli görülürse radyografik görüntüler çekilmelidir. Bazı girişimlerde sayım uygulanmaz. Alınan bütün cerrahi numunelerin üzerinde hasta kimlik bilgileri, nereden alındıkları ayrıntılı olarak belirtilerek etiketleme işlemleri yapılmalıdır. Patoloji için numune formları doldurulmalıdır. Aletlerdeki işleyiş bozuklukları ve ilgilenilmesi gereken tüm diğer sorunlar kayıt altına alınmalıdır. Son kontrol cerrah ameliyat odasını terk etmeden tamamlanmalıdır. Hastaya yapılan cerrahi girişim değişmiş veya farklı girişimler eklenmiş olabilir. Kontrol listesi sorumlusu, cerrah ve ekiple tam olarak hangi girişimin yapılmış olduğunu teyit etmelidir. Anestezi sorumlusu da anestezi takip formuna yapılan girişimleri ayrıntı olarak yazmalıdır. Cerrah ve anestezi görevlisi, ameliyat sonrası tedavi planını yapmalıdır. Hastanın ameliyattan sonra hangi bölümde yatış yapılacağı ve tedavi planı, ameliyathaneden çıktıktan sonraki tedavi ve bakımını yapacak olan sağlık ekibine iletilmelidir.

Tüm cerrahi ekip üyeleri, cerrahi öncesi ve cerrahi başladıktan sonra soru sorabilmeli ve endişelerini iletebilmelidir [36]. Cerrahi ekip içindeki sorular ve bilgilendirmeler, ameliyatta ortak bir planın yapılarak risklerin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması için ekip çalışmasını cerrahi hasta güvenliğinin iyileştirilmesini sağlar [37-42]. Çok sayıda çalışma, bilgilendirmelerin hasta tedavi sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca ekip çalışmasını geliştirmektedir [40,42- 44].

Acil cerrahi işlemler için ise hastanın hayati bulguları stabil olduktan sonra hızlı bir şekilde hasta ile ilgili bilgilendirme yapılmalı, cerrah ameliyat sırasında yapılan işlemi ve sonraki yapılması planlanan girişimleri yüksek sesle net bir şekilde cerrahi ekiple paylaşmalıdır. Hasta ameliyathaneden servise veya yoğun bakım ünitesine aktarılması sırasında resmi standartlaştırılmış devir teslim protokolleri kullanılmalıdır.

Cerrahi ekibin dikkatinin dağılmasına neden olan etkiler ameliyat boyunca sıklıkla oluşur [45,46]. Ameliyat odasındaki konuşmalar, özellikle yüksek sesle dinlenen müzik, cihazların alarmları gürültü oluşturarak ekibin yapacağı işe odaklanamamasına ve dikkat dağınıklığına neden olmaktadır. Ayrıca hastaya takılan cihazların kablolarını ve de intravenöz sıvıların hatlarını düzenlemeye çalışmak da hasta ile ilgili alarmlara karşı dikkat dağınıklığı olabilir [47-50]. Dikkat dağıtan nedenlerin en aza indirilmesi için ameliyathanedeki kişi sayısının sınırlandırılması [49-51], hasta ameliyat odasına alınmasından itibaren sadece gerekli konuşmaların yapılması, müzik dinlenecekse düşük sesle dinlenmesi, anestezi görevlisinin

kişisel elektronik cihazların kullanımını en aza indirmesi durumsal farkındalığın artırılması için gerekmektedir [52]. Durumsal farkındalık eksikliği, 2002 ve 2013 yılları arasında anestezi verilen hastalarda oluşan hataların % 74' ünde ölüm veya beyin hasarına katkıda bulunmuştur [53]. Durumsal farkındalık artırmak için hasta mevcut durumunun gelişmiş monitörlerle takip edilmesi; nabız oksimetre, EtCO₂ takipleri gibi çok işlevli ekran uyarıları kullanılmaktadır [54,55,56]. Dikkat dağınıklığı, istenmeyen olumsuz olaylar ve mortalite ile sonuçlanabilen hatalara neden olabilir [57-60]. Meydana gelen küçük hataların zamanında fark edilmemesi ve birikmesi nedeniyle büyük bir olay meydana geldiğinde sorunu çözmek zorlaşabilir [61].

Ameliyathane ekip üyelerinin her birinin iş yükünün farkında olunmalıdır. Çünkü bu iş yükü gün içerisinde değişir, iş yükünün artması dikkat dağınıklığına ve riskin artmasına neden olur [62]. Ayrıca günün 24 saati hizmet veren sağlık çalışanlarında yorgunluk ve uyku bozukluğu sıklıkla görülmektedir. 24 saat boyunca uyanık kalan bir çalışanda, kanda yüzde 0,1 alkol düzeyinde el-göz koordinasyonunu azaltabilmektedir [63]. Her türlü uyku yoksunluğunun sağlık çalışanlarında olumsuz etkileri görülebilmektedir [64,65]. Uyku yoksunluğunun etkisi konusunda çelişkili çalışmalar vardır; birçok çalışmada performansı azaltırken bazı çalışmalarda hasta sonuçlarının etkilenmediğini göstermektedir [66-68,69]. Bilimsel verilerin farklı olmasına neden olan muhtemel nedenleri: hastaneden hastaneye değişmekte olan ameliyathanede alınan vaka sayısı ve ameliyat grubu, cerrahi ekibin yorgunluğu, vakaların aciliyet durumu ve mesai dışındaki kaynakların yeterliliği sayılabilir.

Uykusuzluğun etkisini azaltmak için kafein alımı önerilmektedir. Ayrıca nöbetler dışında uyku saatlerinin düzenli olması, günlük en az 8 saat uyumak kaliteli uyku için önerilmektedir. Uykudan önce en az bir saat uyaranları azaltmakta uykuda daha hızlı dalmayı sağlar. Nöbetlerde ve vardiyalarda cerrahi ekipteki sağlık çalışanlarının vakalar arasında kısa uyku dönemleri de uyanıklığı ve performansı artırabilir ve hataları önleyebilir [64]. Mesai saatlerinin uzaması da yorgunluğu artırarak ve dikkatin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca nöbetlerden veya vardiyalı çalışmalardan sonra nöbet ertesi izin kullanılması cerrahi hata risklerini azaltmada etkilidir. Mesai saatleri dışında yapılan cerrahi işlemlerin acil durumlarla sınırlandırılması da yorgunluğu azaltmaktadır.

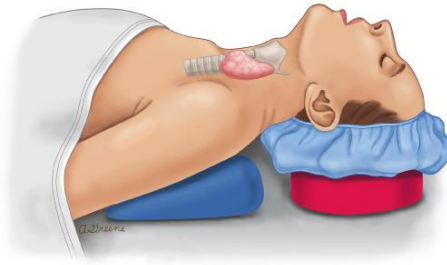
Hastaya cerrahi sırasında pozisyon verilmesi sorumluluğunu, cerrah, anestezi ve hemşireler paylaşılır. Hastaya verilen pozisyon fizyolojik değişikliklere, sinir hasarı, basınca bağlı ülser veya kompartman sendromuna neden olabilir. Hastalara anestezi verilmeden önce hareket kısıtlılığı sorgulanmalı ve hastaya rahatsızlık yaratmayacak şekilde pozisyon verilmelidir. Anestezi öncesi cerrahi pozisyon verilerek, hastanın tolere edebileceği pozisyon bulunabilir. Ameliyat sırasında ameliyat masası pozisyon verilirken basınç dağıtıcı silikon desteklerin ve kayışların olduğu kontrol edilmelidir.

Anestezi sonrası periferik sinir yaralanmaları hastanın pozisyonuyla ilgili olarak görülebilir. Anestezi sonrası sinir yaralanması nadir görülen bir olaydır ve gerçek insidansı bilinmemektedir. Geçici veya kalıcı duyuşsal veya motor kayıpları ile sonuçlanabilmektedir. İlgili literatür çoğunlukla olgu sunumları, retrospektif incelemeler ve malpraktis iddia verilerinden oluşmaktadır. Bir kurumda 380.000'den fazla cerrahi vakanın kalite güvencesi, kapatılmış talepler ve faturalama kodu veritabanları kullanılarak gözden geçirilmesi, ameliyatla ilgisi olmayan perioperatif sinir yaralanması insidansının yüzde 0.03 olduğunu bildirmiştir [70]. Ancak, cerrahinin türü ve pozisyona göre intraoperatif ilgili risk faktörleri farklı olabilir. Epidural blokla ilişkili motor blok, alt ekstremité hareketini kısıtlayabilir ve duyuşsal blok nedeniyle hasta tarafından rahatsızlık hissedilemeyeceğinden basınca bağlı yaralanmalar oluşabilir. Bu nedenlerle, epidural ilaçların etkili olan en düşük dozları kullanılmalı, hastalara bacaklarını hareket ettirmeleri hatırlatılmalıdır. Ameliyat tipine ve gerekli pozisyona bağlı olarak, belirli kemik çıkıntıları risk altında olabilir. Yüzüstü omurga

cerrahisi sırasında iliak çıkıntılar gibi kemik çıkıntılara köpük pansumanlar yerleştirilmelidir. Topuk ülserlerinin önlenmesi için, topuğun şilte ile temas etmemesi için bacağın yükseltilmesi yatalak hastalar için en etkili koruyucu önlemdir [71,72] ve anestezi altındaki hastalarda da uygulanabilir.

Postoperatif görme kaybı, en yaygın olarak yüzüstü pozisyonda omurga cerrahisinden sonra ortaya çıkar, genellikle posterior iskemik optik nöropatiye bağlı olarak gelişir. Ancak baş aşağı pozisyonda yapılanlar da dahil olmak üzere diğer uzun süreli robotik jinekolojik ve ürolojik prosedürlerden sonra da ortaya çıkabilmektedir. Sırtüstü yatar pozisyonda; dizlerin altına bir yastık yerleştirilerek veya ameliyat masası hafif bir plaj sandalyesi konumuna getirilerek kalça ve dizler hafifçe fleksiyona getirilmelidir. Brakial pleksusun aksillada humerus başı boyunca gerilmesini önlemek için kolların 90 dereceden daha açılması gerekmektedir [73]. Tiroid ve paratiroid cerrahisi gibi boyundaki cerrahiler için genellikle boyunun ekstansiyonu gerekir. Entübasyondan sonra boynu açmak için hastanın omuzlarının altına rulo veya sikon yastık yerleştirilir. Baş ve boyun iyi desteklenmeli, aşırı ekstansiyona zorlanmamalıdır. (şekil4).Hastanın boynunu uzatma yeteneği ameliyat öncesi değerlendirilmelidir. Aşırı boyun ekstansiyonu boyun ağrısı, vertigo, baş ağrısı ve ameliyat sonrası mide bulantısına neden olabilir. Ayrıca cerrahi ekibin baş bölgesine bası yapmaması için uyarılmalıdır.

Tiroid ve paratiroid cerrahisi için hasta pozisyonu



Şekil 4.troid paratroid cerrahilerinde hasta pozisyonu

Ameliyathanede ilaç güvenliği sağlamak için önlemler alınmalıdır. İlaç depolarına görevli personel haricindeki kişilerin erişimi sınırlandırılmalı, sıcaklık ve nem oranları sabit ve istenilen düzeyde tutulmalıdır. Depo ve buzdolaplarına ait ilaç yerleşim planları olmalıdır. İlaçlar hastaya yetkili kişiler tarafından uygulanmalıdır veya eğitim alan kişiler ise gözetim altında yapmalıdır. İlaç uygulanması sonrasında hastaların klinik durumu izlenmeli, gelişen reaksiyonlar ve istenmeyen olaylar kayıt altına alınmalıdır (74).

Acil ilaçlar, yüksek riskli ilaçlar, yazılışı, okunuşu, görünüşü birbirine benzeyen ilaçların dolaplardaki yerleşimi muhtemel hataları engelleyecek şekilde yapılmalıdır ve yüksek riskli ilaçlar için renkli etiketleme gibi uyarıcılar kullanılmalıdır. Narkotik ve psikotrop ilaçlar kilitli alanlarda bulundurulmalıdır. Narkotik ve psikotrop ilaçların devir teslim kayıt altına alınmalıdır (74)

En sık olarak yanlış ilaç hazırlama ve yanlış etiketleme hatalarıyla karşılaşilmektedir. Bu hataların tespiti kolay olmadığından ilacı hazırlayan çalışan personelin çok dikkatli olması gereklidir. Uygulama sırasında doğru ilacın, doğru formunun, doğru dozda, doğru yoldan verildiğinden emin olmak gerekir. İlaçta renk değişikliği veya partiküllerin olması, serumlarda bulanıklık, kristalleşme veya delinme şüphesi varsa hastaya uygulanmadan önce kontrol edilmelidir. Yapılan araştırmalarda en sık yapılan ilaç hatalarının yanlış dozla ilaç uygulaması olduğunu belirtilmektedir.

Nadiren de olsa ameliyathanede elektrik çarpması görülebilmektedir. Elektrik çarpmasıyla yanık, ventriküler fibrilasyon, solunum felci veya nöbet, arreste kadar gidebilen yaralanmalara neden olabilir [75]. Hastalar ve personel, arızalı bir cihazla temas etmeleri halinde elektrik çarpması riski altındadır. Ameliyat odasında elektrik çarpması risklerini azaltmak için yalıtılmış bir güç sistemi kullanılabilir. Güç kaynağı kesilmeyecek olsa da hat izolasyon monitörü alarm verecektir. Ayrıca bir topraklama hatası devre kesicisi, bir topraklama hatası akımı tespit edilirse (>5 mA) bir cihaza giden güç kaynağını kesecektir. Bu durumda, söz konusu cihaza giden güç kesilir ve bu da bir yaşam destek ekipmanı ise tehlikeli olabilir. Bu nedenle birden fazla prizi korumasına izin vermez.

Ameliyathane odasında elektrokoter cihazları yanıklara, kanamaya, cihaz arızasına veya yangına neden olabilir. Kalp pili veya implante edilebilir kardiyoversiyon- defibrilatör (ICD) cihazı olan bir hastada elektrokoter kullanılacaksa ek önlemler alınması gerekir. Benzer şekilde, derin beyin stimülatörleri, vagal sinir stimülatörleri veya omurilik stimülatörleri gibi nöromodülasyon cihazlarına sahip hastalarda, ameliyat başlamadan önce cihazın kapatılması gibi önlemler alınmalıdır [76].

Ameliyathanede yangın nadir de olsa görülmektedir. Ciddi hasta yaralanmaları yanı sıra yasal ve ekonomik sorunlara da neden olabilmektedirler. Ameliyathane yangınlarının ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmese de Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 217 ila 650 olay arasında olay raporlanmaktadır [77]. Ameliyathane yangınında hasta yaralanmaları yüz ve boyunda deformiteye neden olan yanıklar, ağır akciğerin hasarı ve ciddi hava yolu yaralanması genellikle şiddetlidirler, trakeostomi açılmasına neden olurlar [78]. Sıklıkla hayatta kalan bir hastalar, yanık yaralanmalarını ve skar dokusunu tedavi etmek için tekrarlayan ameliyatlar geçirmek zorunda kalırlar, bunun sonucunda da hastada anksiyete, travma sonrası stres görülür [79,80]. Nadiren de olsa cerrahın ellerinde yanıklar olabilir.

Yangın triadı dediğimiz üçlünün kapalı bir ortamda bir araya gelmesiyle alev patlaması oluşur. Ameliyathane ortamda bir oksitleyici daha çok oksijen ve nitroz oksittir. Alkol bazlı solüsyonlar, cerrahi örtüler yanıcıdır. Bir ateşleme kaynağı olarak da elektrokoter, lazer cihazı rol oynar (Resim1) (80).

Ameliyat sırasında ESU'nun neden olduğu yangın simülasyonunda yanan kafa ve perdeler



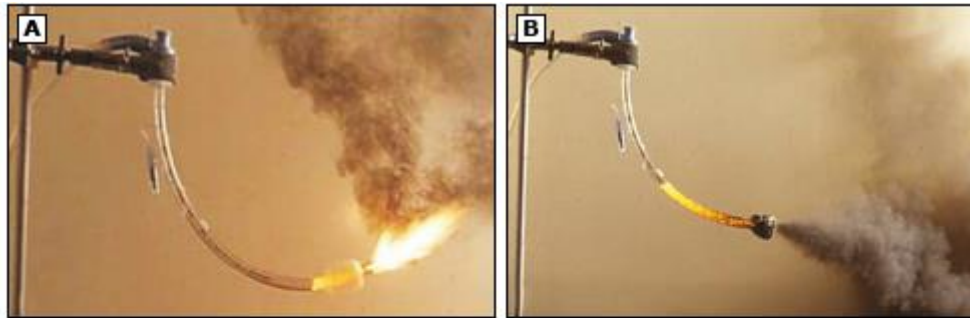
ESU'nun neden olduğu bu yangın simülasyonunda, ESU'dan çıkan bir kıvılcımdan 24 saniye sonra tüm hasta başı ve örtüler alevler içindeydi.

Resim1. Ameliyathanede alev patlaması

Yangın önleme için bu üçlünün bir araya gelmesini sağlanmalıdır. Oda havasında yüksek oranda oksijen ve nitroz oksit bulunması yangın olasılığını artırır. Nazal kanül veya yüz maskesiyle hastaya ağızdan oksijen verilmesi yangınların çoğunun nedenidir [78,81-87]. Çalışmalar, Oksijen içeriği %21'den %50'ye çıkarıldığında, cerrahi örtülerin tutuşma süresinin azaldığını ve yanma oranının arttığını ve göstermiştir [88-89]. Nitroz oksit , oksijenle hemen hemen aynı güce sahip bir oksitleyicidir. Bu nedenle, %50 oksijen ve %50 nitroz oksit karışımı uygulamak, %100 oksijen vermekle aynıdır [90,91]. Alkol bazlı cerrahi hazırlık solüsyonları çok hızlı alev aldıkları için cerrahi başlamadan önce solüsyonları en az 3 dakika kuruması beklenmelidir [87,92-101]. Bunun aksine Betadine gibi povidon-iyot çözeltileri ve klorheksidin sabunları yanıcı değildir ve cerrahi başlamadan önce bir kuruma süresi beklenmez. Hastanın saç, ve vücut kılları özellikle ıslak alkolle kaplanmışsa tutuşabilir. Elektrokoterin [ESU] monopolar uucu, gevşek konektörler ve kablolar tarafından yangın oluşabilir. Monopolar elektrocerrahi kalem en yaygın ateşleme kaynağıdır. Bipolar ESU'nun kullanılması kıvılcım riskini azaltır [78].

Oksijenin açık olarak nazal kanül veya yüz maskesiyle >%30 verilmesinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Birçok sağlıklı hasta, izlenen anestezi bakımı (MAC) sırasında oksijen desteği olmaksızın sedasyonu tolere etmektedir [102]. Eğer daha yüksek oranda oksijen verilmesi gerekiyorsa, endotrakeal tüp [ETT] veya supraglottik hava yolu [SGA] ile kapalı bir oksijen verme sistemine geçiş düşünülmelidir.

Lazer kullanımı, özellikle hava yolu cerrahisi sırasında, ameliyathane yangınlarının sebeplerinden biridir. Yüksek güçte lazerler, perdeler, havlular ve süngerler dahil temas ettikleri tüm kuru malzemeleri tutuşturabilir. Silikon veya polivinil klorürden yapıldıkları için endotrakeal tüpler ve laringeal maskeler, kolayca yanıcıdır (Resim2). Entübe edilmiş bir hastada hava yolunun içinde veya yakınındaki lazer kullanılırsa, kafı ve lazere dirençli bir ETT kullanılmalıdır [93, 103-113]. Pek çok "lazere dayanıklı" ETT'nin yalnızca belirli bir lazer türüyle kullanılması güvenlidir. Bu nedenle anestezi uzmanı, kullanılan tüpün cerrahin kullandığı lazere özel olarak dirençli olduğundan emin olmalıdır. Lasere dayanıklı tüpün iki balonu olmalı, her ikisi de metilen mavisi ile renklendirilmiş salinle doldurulmalıdır. Böylece tüpün lazer tarafından delinmesi durumunda bir işaret görevi görmesi sağlanır. Ayrıca anestezi, hastanın tolere edebileceği mümkün olan en düşük FiO2'yi kullanmalıdır.

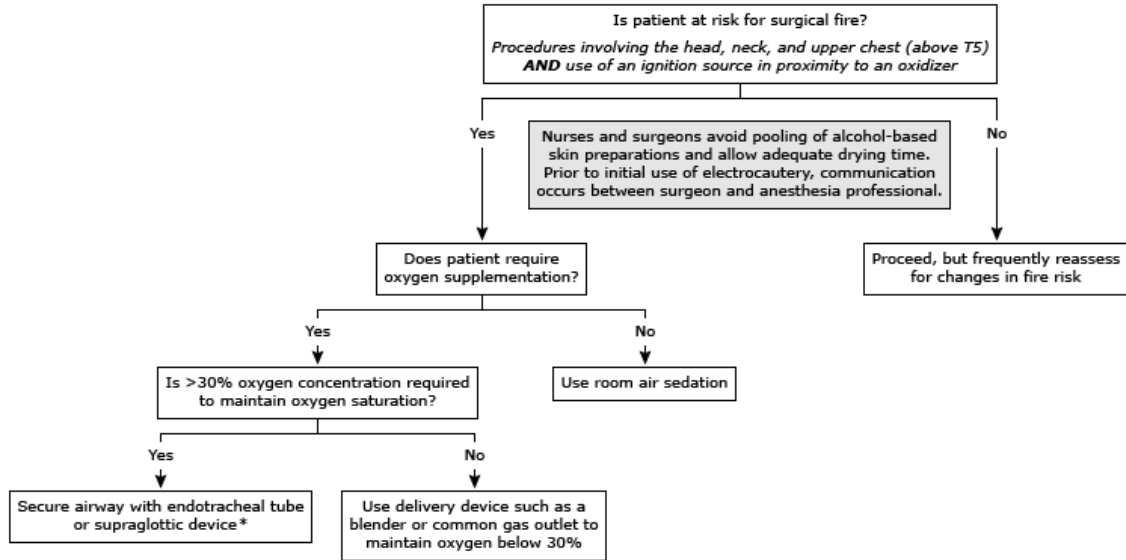


Yüksek konsantrasyonda O₂ veya N₂O içeren yanan bir endotrakeal tüp (ETT) bir "üfleme lambası" etkisi sergileyecek ve aynı zamanda büyük miktarda birikinti üretecektir.

Resim2. ETT yanması

Eğer havayolunda yanma başlarsa, endotrakeal tüp (ETT) hemen çıkarılmalı ve aynı anda hava yolu gazlarının akışı durdurulmalıdır. Daha sonra kalan yanıcı malzemeleri söndürmek

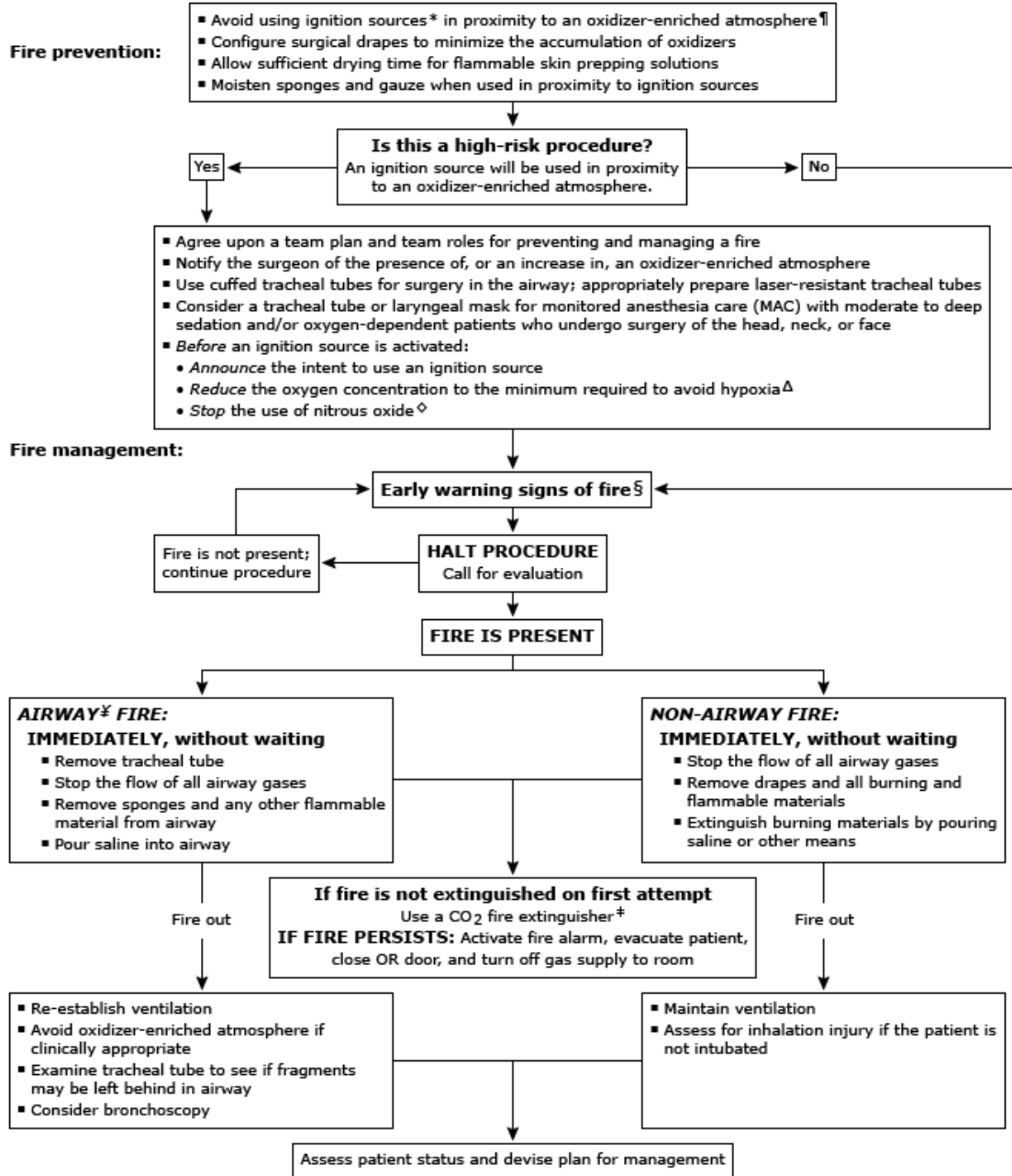
için hastanın hava yoluna su veya salin dökülmelidir. En kısa zamanda laringoskopi ile üst solunum yolunda erimiş plastik ETT parçalarını ve yumuşak doku ödemi değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hava yolları, zehirli ve sıcak dumandan dolayı etkilenmiş olabileceğinden bronkoskopi ile değerlendirilmelidir (Şekil5)



Şekil 5. Anestezi Hasta Güvenliği Vakfı (APSF) yangın önleme algoritması

Fiberoptik ışık kaynakları, belirli bir noktaya odaklanan çok yüksek sıcaklıklar oluşturabilir. Bu kaynaklar bir hastayı doğrudan yakabilir, cerrahi örtüleri tutuşturarak yanık yaralanmalarına neden olabilir. Matkaplar, pıhtılaştırıcılar, sıcak tel dağlama ve defibrilatörler diğer potansiyel ateşleme kaynaklarıdır. Diğer ameliyathane cihazları da kısa devre veya aşırı yüklenmiş nedeniyle nadiren yangına neden olabilirler. Barolime veya sodalime gibi karbondioksit emici sistemleri de anestezi makinesi yangınlarının nedeni olabilmektedir [114,115].

Duman kokusu almak, patlama sesi duymak veya bir kıvılcım ile yangın başlayabilir. Bu durumlarda cerrahi işlem derhal durdurulmalıdır [116]. Yangın söndürülmeye çalışılmalıdır, Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) tarafından yayınlanan yangın algoritması yol göstericidir (Şekil6) [117]. Hastada yangın olduğunda, tüm taze gaz akışlarını durdurulmalı, yanan bölgeye su veya tuzlu su dökülmelidir. Hastadan tüm yanan malzemeleri ve örtüleri uzaklaştırılmalıdır. Küçük alevleri ıslak batınlarla söndürülmeli, ateşle hava arasındaki temas kesilmelidir. Eğer büyük alevler varsa ve yangın hemen söndürülmezse; hastayı yanan alandan çıkarıp ameliyathanenin kapılarını kapatılmalıdır. Tıbbi gaz besleme hatlarını kapatılmalı ve yangın söndürücü kullanılmalıdır.



Şekil 6. American Society of Anesthesiologists (ASA) ameliyathane yangın algoritması.

Ameliyathane yangınlarının çoğu iletişim, uygun eğitim ve risk yönetimi ile önlenabilir [118,119]. Bu önleyici tedbirlerin maliyeti çok az olduğundan ve etkili olduklarından, hasta güvenliği için önceliklendirilmelidir. En önemli önleyici tedbir, cerrahi ekip üyeleri arasında potansiyel yangın riski ve riskleri yönetme planları hakkında yapılacak cerrahi öncesi değerlendirme yapılmasıdır [93,120-123]. Özellikle açıktan verilen oksijen oranının %30'un üzerine çıkarılmamaya çalışılmalıdır ve beraberinde nitröz oksit kullanımından kaçınılmalıdır [81-86]. Cerrahi ekip üyelerinin her biri yangından sorumludur ve kendi kontrolü altındaki tehlikeleri (örn. oksitleyici, yakıt veya ateşleme kaynağı tehlikeleri) ve diğer tüm ekip üyelerinin eylemlerini gözlemlemelidir.

Ameliyathanede hasta güvenliğinin sağlanması kurumların güvenlik kültürünü geliştirmesi ve farkındalığın artırması ile mümkündür. Ameliyathanelerdeki veya diğer hastane

alanlarındaki tüm personelin katılımıyla suçlama ve utandırma olmadan bir güvenlik kültürü oluşturulmalıdır[4,66].

Sağlık kurumlarında kapsamlı bir güvenlik programı oluşturmak, riskleri azaltmak için en önemli yaklaşımdır [124]. Kurumlarda İstenmeyen Olay Raporlanma Sistemlerinin oluşturulması ve eğitimleri verildikten sonra çalışanların istenmeyen olayları raporlamaları sağlanmalıdır. Hastane olumsuz olay raporlama sistemine; raporlanması gereken ekipman sorunları, hatalar veya "ramak kala" durumların kayıtları yapılmalıdır. Hastane komiteleri tarafından cerrahi güvenliği artırmaya yönelik, olay raporlama sistemleri devamlı denetlenmeli, bu raporlanan olayların kök neden analizleri yapılmalıdır. Gerekli iyileştirmeler yapılması önlenebilir istenmeyen olayların azalmasında etkili olacaktır.

Hastanın ameliyatına karar verildiğinde cerrahın, anestezi ekibinin görev paylaşımı söz konusudur. Cerrah ameliyat endikasyonunu koyar ve anestezi de dahil olmak üzere diğer branşlardan hasta ile ilgili konsültasyonlar ister. Konsültan hekimler hasta için gerekli önerilerde bulunurlar. Anestezi uzmanı, hastanın anestezi riskini ve onun için en uygun anestezi yöntemini belirler. Ameliyat sırasında hastanın anestezisini ve hemodinamik stabilitesinin sağlanmasından ve ameliyat sırasında kayıtların tutulmasından anestezi uzmanı sorumludur. Cerrah ise ameliyat endikasyonundan, hastanın gerekli muayenesinden ve konsültasyonlarından, ameliyat için gerekli cihaz ve aletlerinin uygunluğundan, ameliyatta gereken kan hazırlığından, ameliyatı özenli yapmak ve postoperatif bakımın uygun olarak yapılmasını sağlamak görevlerinden sorumludur. Ameliyata yardım edecek personelin hatalarından da cerrah sorumlu tutulur. Ameliyat sonrasında hasta tam olarak uyanana kadar derlenme odasında hemşire gözetiminde tutulur. Bu gözetim esnasında başta cerrah olmak üzere anestezi, nöbetçi hekimler, konu ile ilgili hemşire ve personelin her birinin sorumluluğu vardır.

Önlenebilir hasta zararını ortadan kaldırmada, klinik ortamlarda önde gelen ölüm ve zarar nedenlerini hedefleyen Kanıta Dayalı Uygulamaların yaygınlaştırılması en etkili yoldur. Önlenebilir hatalar ortadan kaldırmak için meydana gelen önlenebilir tıbbi hataların gerçek sayısını bilmek önemlidir. Hastalara zarar veren olaylar ve yeni güvenlik önlemlerinin sonuçları hakkındaki verilerin paylaşılması sağlık kurumlarının önceliği olmalıdır. Aslında, her yıl tıbbi hatalardan ölen toplam hasta sayısına ilişkin tahminler gibi birçok önemli istatistik, gerçek verilere değil, zarar olayı meydana gelme oranlarının davalara yansımına dayanmaktadır.

Daha doğru ve güvenilir verilere ulaştıkça, sağlık hizmetlerinde hataları önlemeye yönelik çözümler geliştirmek ve iyileştirmek yapmak mümkün olacaktır. Aynı zamanda doğru verilere ulaşılması, hastanelerin uyguladığı çözümlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması için önemlidir. Böylece sağlık yöneticilerinin ve klinisyenlerin hataları önleyebilecek algoritmalar oluşturabilmeleri mümkün olabilecektir.

Mevcut bölünmüş hizmet başına ücret sağlık ödeme ortamı, değere dayalı tedavileri teşvik etmemektedir. Sağlık akım sürecinde yüksek kaliteli hizmet sunmaya odaklanabilmeleri için bu performans sistemine çözüm bulunmalıdır. Bu, önlenebilir tıbbi hataları ortadan kaldırmak ve hızla artan bakım maliyetlerini azaltmak için kilit noktadır. Uyumlu teşvik modelinin uygulanması, sağlık ve sigorta sistemlerinin önemli ölçüde yeniden yapılandırılmasını gerektirecektir. Ödeme, performansa dayalı değil, sağlık bakım kalitesi için olmalıdır. Performansa dayalı sağlık sistemi her yıl çok sayıda anlatılmamış ölümcül olmayan hasta zararlarına, sonu gelmeyen davalara, düşük personel moraline, sağlık çalışanlarında tükenmişlik sendromuna ve düşük hasta memnuniyetine neden olmaktadır

Hastaları önlenabilir zararlardan koruyabilecek her türlü önlemi alan, kanıta dayalı uygulamaları uygulayan, zarar veren olaylarla ilgili verileri paylaşarak hesap verebilir olan ve bir güvenlik kültürünü teşvik eden hastanelerin işlemlerini sağlayan sağlık sistemleri oluşturulmalıdır. Sağlık kurumlarında oluşan hataları araştırmak ve cezalandırıcı olmayan, işbirlikçi, disiplinli, alanlarında uzman bireylerden oluşan bir ekipten Ulusal Hasta Güvenliği Kurulu oluşturulması ile önlenabilir hasta zararlarını önlemek ve azaltmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar :

1. Kohn, LT, Corrigan, JM, Donaldson, MS, Eds; *Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine*. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
2. Merry A, Wahr J. Errors in the Context of Medication Administration. In: *Medication Safety during Anesthesia and the Preoperative Period*, Cambridge University, Cambridge p.130-155.
3. Reason J. The Human Contribution: Unsafe Acts, Accidents and Heroic Recoveries, *Ashgate Publishing Company, Burlington* 2008.
4. Alper SJ, Karsh BT. A systematic review of safety violations in industry. *Accid Anal Prev* 2009; 41:739.6
5. Greenberg CC, Regenbogen SE, Studdert DM, et al. Patterns of communication breakdowns resulting in injury to surgical patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204:533.
6. Lingard L, Espin S, Whyte S, et al. Communication failures in the operating room: an observational classification of recurrent types and effects. *Qual Saf Health Care* 2004; 13:330.
7. Wauben LS, Dekker-van Doorn CM, van Wijngaarden JD, et al. Discrepant perceptions of communication, teamwork and situation awareness among surgical team members. *Int J Qual Health Care* 2011; 23:159.
8. Halverson AL, Casey JT, Andersson J, et al. Communication failure in the operating room. *Surgery* 2011; 149:305.
9. Nagpal K, Vats A, Ahmed K, et al. A systematic quantitative assessment of risks associated with poor communication in surgical care. *Arch Surg* 2010; 145:582.
10. Gillespie BM, Chaboyer W, Murray P. Enhancing communication in surgery through team training interventions: a systematic literature review. *AORN J* 2010; 92:642.
11. Dayton E, Henriksen K. Communication failure: basic components, contributing factors, and the call for structure. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:34.
12. Hickson GB, Jenkins AD. Identifying and addressing communication failures as a means of reducing unnecessary malpractice claims. *N C Med J* 2007; 68:362.
13. Neuhaus C, Huck M, Hofmann G, et al. Applying the human factors analysis and classification system to critical incident reports in anaesthesiology. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62:1403.
14. Lingard L, Reznick R, Espin S, et al. Team communications in the operating room: talk patterns, sites of tension, and implications for novices. *Acad Med* 2002; 77:232.
15. Salas E, Wilson KA, Murphy CE, et al. Communicating, coordinating, and cooperating when lives depend on it: tips for teamwork. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008; 34:333.
16. Carayon P, Schoofs Hundt A, Karsh BT, et al. Work system design for patient safety: the SEIPS model. *Qual Saf Health Care* 2006; 15 Suppl 1:i50.
17. Marshall SD, Touzell A. Human factors and the safety of surgical and anaesthetic care. *Anaesthesia* 2020; 75 Suppl 1:e34.
18. Neily J, Mills PD, Eldridge N, et al. Incorrect surgical procedures within and outside of the operating room. *Arch Surg* 2009; 144:1028.

19. Arriaga AF, Elbardissi AW, Regenbogen SE, et al. A policy-based intervention for the reduction of communication breakdowns in inpatient surgical care: results from a Harvard surgical safety collaborative. *Ann Surg* 2011; 253:849.
20. Santos R, Bakero L, Franco P, et al. Characterization of non-technical skills in paediatric cardiac surgery: communication patterns. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:1005.
21. Hazlehurst B, McMullen CK, Gorman PN. Distributed cognition in the heart room: how situation awareness arises from coordinated communications during cardiac surgery. *J Biomed Inform* 2007; 40:539.
22. Reason J. *Human Error*, Cambridge University, New York, NY 1990.
23. Kahneman D. *Thinking, Fast and Slow*, Penguin, London 2013.
24. Stanovich KE, West RF. Individual differences in reasoning: implications for the rationality debate? *Behav Brain Sci* 2000; 23:645.
25. Stiegler MP, Gaba DM. Decision-making and cognitive strategies. *Simul Healthc* 2015; 10:133.
26. Kahneman D. *Thinking, fast and slow*, Farrar, Straus and Giroux, New York 2011. p.499.
27. Stiegler MP, Neelankavil JP, Canales C, Dhillon A. Cognitive errors detected in anaesthesiology: a literature review and pilot study. *Br J Anaesth* 2012; 108:229.
28. Stiegler MP, Tung A. Cognitive processes in anesthesiology decision making. *Anesthesiology* 2014; 120:204.
29. Martinez EA, Thompson DA, Errett NA, et al. Review article: high stakes and high risk: a focused qualitative review of hazards during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 112:1061.
30. Pennathur PR, Thompson D, Abernathy JH 3rd, et al. Technologies in the wild (TiW): human factors implications for patient safety in the cardiovascular operating room. *Ergonomics* 2013; 56:205.
31. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, *Güvenli Cerrahi Uygulama Rehberi* (Versiyon 2.0; Revizyon 00) 2.Baskı: Ankara, Kasım 2015 ISBN: 978-975-590-576-1
32. Martinez EA, Shore A, Colantuoni E, et al. Cardiac surgery errors: results from the UK National Reporting and Learning System. *Int J Qual Health Care* 2011; 23:151.
33. Wiegmann D, Suther T, Neal J, et al. A human factors analysis of cardiopulmonary bypass machines. *J Extra Corpor Technol* 2009; 41:57.
34. Hudson ME, Chelly JE, Lichter JR. Wrong-site nerve blocks: 10 yr experience in a large multihospital health-care system. *Br J Anaesth* 2015; 114:818.
35. Barrington MJ, Uda Y, Pattullo SJ, Sites BD. Wrong-site regional anesthesia: review and recommendations for prevention? *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28:670.
36. Allard J, Bleakley A, Hobbs A, Coombes L. Pre-surgery briefings and safety climate in the operating theatre. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:711.
37. Bethune R, Sasirekha G, Sahu A, et al. Use of briefings and debriefings as a tool in improving team work, efficiency, and communication in the operating theatre. *Postgrad Med J* 2011; 87:331.

38. Lingard L, Regehr G, Cartmill C, et al. Evaluation of a preoperative team briefing: a new communication routine results in improved clinical practice. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:475.
39. Papaspyros SC, Javangula KC, Adluri RK, O'Regan DJ. Briefing and debriefing in the cardiac operating room. Analysis of impact on theatre team attitude and patient safety. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10:43.
40. Paull DE, Mazzia LM, Wood SD, et al. Briefing guide study: preoperative briefing and postoperative debriefing checklists in the Veterans Health Administration medical team training program. *Am J Surg* 2010; 200:620.
41. Neily J, Mills PD, Young-Xu Y, et al. Association between implementation of a medical team training program and surgical mortality. *JAMA* 2010; 304:1693.
42. Altpeter T, Luckhardt K, Lewis JN, et al. Expanded surgical time out: a key to real-time data collection and quality improvement. *J Am Coll Surg* 2007; 204:527.
43. Berenholtz SM, Schumacher K, Hayanga AJ, et al. Implementing standardized operating room briefings and debriefings at a large regional medical center. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35:391.
44. McGreevy JM, Otten TD. Briefing and debriefing in the operating room using fighter pilot crew resource management. *J Am Coll Surg* 2007; 205:169.
45. Schmid F, Goepfert MS, Kuhnt D, et al. The wolf is crying in the operating room: patient monitor and anesthesia workstation alarming patterns during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 112:78.
46. Fritsch MH, Chacko CE, Patterson EB. Operating room sound level hazards for patients and physicians. *Otol Neurotol* 2010; 31:715.
47. Panahi P, Stroh M, Casper DS, et al. Operating room traffic is a major concern during total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470:2690.
48. Young RS, O'Regan DJ. Cardiac surgical theatre traffic: time for traffic calming measures? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10:526.
49. Cesarano FL, Piergeorge AR. The Spaghetti Syndrome. A new clinical entity. *Crit Care Med* 1979; 7:182.
50. Carthey J, de Leval MR, Reason JT. The human factor in cardiac surgery: errors and near misses in a high technology medical domain. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:300. de Leval MR. Human factors and outcomes of cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 1996; 6:349.
51. Schulz CM, Burden A, Posner KL, et al. Frequency and Type of Situational Awareness Errors Contributing to Death and Brain Damage: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology* 2017; 127:326.
52. Roche TR, Maas EJC, Said S, et al. Anesthesia personnel's visual attention regarding patient monitoring in simulated non-critical and critical situations, an eye-tracking study. *BMC Anesthesiol* 2022; 22:167.
53. Paterson E, Sanderson PM, Brecknell B, et al. Comparison of Standard and Enhanced Pulse Oximeter Auditory Displays of Oxygen Saturation: A Laboratory Study With Clinician and Nonclinician Participants. *Anesth Analg* 2019; 129:997.

54. Tremper KK, Mace JJ, Gombert JM, et al. Design of a Novel Multifunction Decision Support Display for Anesthesia Care: AlertWatch® OR. *BMC Anesthesiol* 2018; 18:16.
55. Wadhera RK, Parker SH, Burkhart HM, et al. Is the "sterile cockpit" concept applicable to cardiovascular surgery critical intervals or critical events? The impact of protocol-driven communication during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:312.
56. Dawson D, Reed K. Fatigue, alcohol, and performance impairment. *Nat Clin Pract Urol* 1997; 388:235.
57. ElBardissi AW, Wiegmann DA, Henrickson S, et al. Identifying methods to improve heart surgery: an operative approach and strategy for implementation on an organizational level. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:1027.
58. Catchpole KR, Giddings AE, Wilkinson M, et al. Improving patient safety by identifying latent failures in successful operations. *Surgery* 2007; 142:102.
59. Solis-Trapala IL, Carthey J, Farewell VT, de Leval MR. Dynamic modelling in a study of surgical error management. *Stat Med* 2007; 26:5189.
60. Lynch RJ, Englesbe MJ, Sturm L, et al. Measurement of foot traffic in the operating room: implications for infection control. *Am J Med Qual* 2009; 24:45.
61. Porter SB, Renew JR, Paredes S, et al. Development, Validation, and Results of a Survey of Personal Electronic Device Use Among 299 Anesthesia Providers From a Single Institution. *Anesth Analg* 2022; 134:269.
62. Howard SK, Rosekind MR, Katz JD, Berry AJ. Fatigue in anesthesia: implications and strategies for patient and provider safety. *Anesthesiology* 2002; 97:1281.
63. Dragan KE, Nemergut EC. Sleep and Fatigue: And Miles to Go Before We Sleep. *Anesth Analg* 2023; 136:699.
64. Cohen JB, Patel SY. Getting to Zero Patient Harm: From Improving Our Existing Tools to Embracing a New Paradigm. *Anesth Analg* 2020; 130:547.
65. Andrzejczak C, Karwowski W, Thompson W. The identification of factors contributing to self-reported anomalies in civil aviation. *Int J Occup Saf Ergon* 2014; 20:3.
66. Lee LA, Domino KB. The Closed Claims Project. Has it influenced anesthetic practice and outcome? *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20:485.
67. Yang N, Elmatite WM, Elgallad A, et al. Patient outcomes related to the daytime versus after-hours surgery: A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2019; 54:13.
68. Devine J, Chutkan N, Norvell DC, Dettori JR. Avoiding wrong site surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35:S28.
69. Fatma S. , Seda Banu A. , Ahmet G.et all Gece ve Gündüz Vardiya Çalışmasının Bir Grup Anestezi Asistanının Dikkat ve Anksiyete Düzeyleri Üzerine Etkisi .*Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(2):106-112
70. Welch MB, Brummett CM, Welch TD, et al. Perioperative peripheral nerve injuries: a retrospective study of 380,680 cases during a 10-year period at a single institution. *Anesthesiology* 2009; 111:490.
71. Pinzur MS, Schumacher D, Reddy N, et al. Preventing heel ulcers: a comparison of prophylactic body-support systems. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72:508.

72. De Keyser G, Dejaeger E, De Meyst H, Eders GC. Pressure-reducing effects of heel protectors. *Adv Wound Care* 1994; 7:30.
73. Practice Advisory for the Prevention of Perioperative Peripheral Neuropathies 2018: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Prevention of Perioperative Peripheral Neuropathies. *Anesthesiology* 2018; 128:11.
74. İlaç Güvenliği Rehberi (Versiyon 2.0 ; Revizyon 00) 2.Baskı: Ankara, Temmuz 2015
75. Srejjic U, Larson P, Bickler PE. Little Black Boxes: Noncardiac Implantable Electronic Medical Devices and Their Anesthetic and Surgical Implications. *Anesth Analg* 2017; 125:124.
76. Dutton RP. Introducing the Anesthesia Incident Reporting System (AIRS). *News Am Soc Anesthesiol* 2011; 75:30.
77. Clarke JR, Bruley ME. Surgical fires: Trends associated with prevention efforts. *Pa Patient Saf Advis* 2012; 9:130.
78. Mehta SP, Bhananker SM, Posner KL, Domino KB. Operating room fires: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2013; 118:1133.
79. Dalal PK, Saha R, Agarwal M. Psychiatric aspects of burn. *Indian J Plast Surg* 2010; 43:S136.
80. Jones TS, Siyah IH, Robinson TN, Jones EL. Ameliyathane Yangınları. *Anesteziyoloji* 2019; 130:492.
81. Wolf GL, Sidebotham GW, Lazard JL, Charchaflied JG. Laser ignition of surgical drape materials in air, 50% oxygen, and 95% oxygen. *Anesthesiology* 2004; 100:1167.
82. Greco RJ, Gonzalez R, Johnson P, et al. Potential dangers of oxygen supplementation during facial surgery. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:978.
83. Laser ignition of surgical drapes. *Health Devices* 1992; 21:15.
84. Epstein RH, Brummett RR Jr, Lask GP. Incendiary potential of the flash-lamp pumped 585-nm tunable dye laser. *Anesth Analg* 1990; 71:171.
85. Treyve E, Yarrington CT Jr, Thompson GE. Incendiary characteristics of endotracheal tubes with the carbon dioxide laser. An experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:328.
86. Goldberg J. Brief laboratory report: surgical drape flammability. *AANA J* 2006; 74:352.
87. Barker SJ, Polson JS. Fire in the operating room: a case report and laboratory study. *Anesth Analg* 2001; 93:960.
88. Culp WC Jr, Kimbrough BA, Luna S. Flammability of surgical drapes and materials in varying concentrations of oxygen. *Anesthesiology* 2013; 119:770.
89. Culp WC Jr, Kimbrough BA, Luna S, Maguaddayao AJ. Operating room fire prevention: creating an electrosurgical unit fire safety device. *Ann Surg* 2014; 260:214.
90. Wolf GL, Simpson JI. Flammability of endotracheal tubes in oxygen and nitrous oxide enriched atmosphere. *Anesthesiology* 1987; 67:236.
91. Simpson JI, Wolf GL, Rosen A, et al. The oxygen and nitrous oxide indices of flammability of endotracheal tubes determined by laser ignition. *Laryngoscope* 1991; 101:981.

92. Cowles CE, Chang JL. Flammable surgical preps require vigilance. *APSF Newsletter* 2014; 29:25.
93. Apfelbaum JL, Caplan RA, Barker SJ, et al. Practice advisory for the prevention and management of operating room fires: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Operating Room Fires. *Anesthesiology* 2013; 118:271.
94. Batra S, Gupta R. Alcohol based surgical prep solution and the risk of fire in the operating room: a case report. *Patient Saf Surg* 2008; 2:10.
95. Tooher R, Maddern GJ, Simpson J. Surgical fires and alcohol-based skin preparations. *ANZ J Surg* 2004; 74:382.
96. Fire hazard created by the misuse of DuraPrep solution. *Health Devices* 1998; 27:400.
97. Hurt TL, Schweich PJ. Do not get burned: preventing iatrogenic fires and burns in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2003; 19:255.
98. Prasad R, Quezado Z, St Andre A, O'Grady NP. Fires in the operating room and intensive care unit: awareness is the key to prevention. *Anesth Analg* 2006; 102:172.
99. Shah SC. Correspondence: Operating room flash fire. *Anesth Analg* 1974; 53:288.
100. Weber SM, Hargunani CA, Wax MK. DuraPrep and the risk of fire during tracheostomy. *Head Neck* 2006; 28:649.
101. Jones EL, Overbey DM, Chapman BC, et al. Operating Room Fires and Surgical Skin Preparation. *J Am Coll Surg* 2017; 225:160.
102. Neatrour GP, Lederman IR. Reducing fire hazard during ophthalmic surgery by using compressed air. *Ophthalmic Surg* 1989; 20:430.
103. Laser contact tips and tracheal tubes. *Health Devices* 1992; 21:18.
104. Ossoff RH, Duncavage JA, Eisenman TS, Karlan MS. Comparison of tracheal damage from laser-ignited endotracheal tube fires. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92:333.
105. Patel KF, Hicks JN. Prevention of fire hazards associated with use of carbon dioxide lasers. *Anesth Analg* 1981; 60:885.
106. Sosis MB, Braverman B. Evaluation of foil coverings for protecting plastic endotracheal tubes from the potassium-titanyl-phosphate laser. *Anesth Analg* 1993; 77:589.
107. Sosis MB, Braverman B. Prevention of cautery-induced airway fires with special endotracheal tubes. *Anesth Analg* 1993; 77:846.
108. Sosis MB, Caldarelli D. Evaluation of a new ceramic endotracheal tube for laser airway surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107:601.
109. Sosis MB, Dillon FX. A comparison of CO2 laser ignition of the Xomed, plastic, and rubber endotracheal tubes. *Anesth Analg* 1993; 76:391.
110. Sosis MB. Which is the safest endotracheal tube for use with the CO2 laser? A comparative study. *J Clin Anesth* 1992; 4:217.
111. Sosis MB, Braverman B, Caldarelli DD. Evaluation of a new laser-resistant fabric and copper foil-wrapped endotracheal tube. *Laryngoscope* 1996; 106:842.

112. Sosis MB. Evaluation of five metallic tapes for protection of endotracheal tubes during CO₂ laser surgery. *Anesth Analg* 1989; 68:392.
113. Simpson JI, Schiff GA, Wolf GL. The effect of helium on endotracheal tube flammability. *Anesthesiology* 1990; 73:538.
114. Wu J, Previte JP, Adler E, et al. Spontaneous ignition, explosion, and fire with sevoflurane and barium hydroxide lime. *Anesthesiology* 2004; 101:534.
115. Laster M, Roth P, Eger EI 2nd. Fires from the interaction of anesthetics with desiccated absorbent. *Anesth Analg* 2004; 99:769.
116. Truong H, Qi D, Ryason A, et al. Does your team know how to respond safely to an operating room fire? Outcomes of a virtual reality, AI-enhanced simulation training. *Surg Endosc* 2022; 36:3059.
117. Apfelbaum JL, Caplan RA, Barker SJ, et al. Practice advisory for the prevention and management of operating room fires: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Operating Room Fires. *Anesthesiology* 2013; 118:271.
118. Ehrenwerth J. In *Anesthesia Equipment: Principles and Applications*. In: *Electrical and Fire Safety*, 3rd ed, Ehrenwerth J, Eisenkraft J, Berry JM (Eds), *Elsevier, St. Louis* 2021.
119. Ehrenwerth J. *Electrical and Fire Safety*. In: *Clinical Anesthesia*, 8th ed, Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, Sharar SR, Holt NF (Eds), *Wolters Kluwer, Philadelphia* 2017.
120. Greenberg CC, Regenbogen SE, Studdert DM, et al. Patterns of communication breakdowns resulting in injury to surgical patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204:533.
121. Rogers SO Jr, Gawande AA, Kwaan M, et al. Analysis of surgical errors in closed malpractice claims at 4 liability insurers. *Surgery* 2006; 140:25.
122. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. Changes in safety attitude and relationship to decreased postoperative morbidity and mortality following implementation of a checklist-based surgical safety intervention. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:102.
123. Weiser TG, Haynes AB, Dziekan G, et al. Effect of a 19-item surgical safety checklist during urgent operations in a global patient population. *Ann Surg* 2010; 251:976.
124. Scott Beattie W, Culwick MD, Grocott HP. Canadian Anesthesia Incident Reporting System (CAIRS): The Canadian Anesthesiologists' Society's National Patient Safety Initiative. *Can J Anaesth* 2018; 65:749.

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	Doküman Kodu AH.FR.03	Yayın Tarihi 13.10.2008	Revizyon No 09	
Sayfa No/Sayfa Sayısı Sayfa 1 / 1				

CERRAHİ GÜVENLİK KONTROL LİSTESİ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:		Protokol No:	
Ameliyat/Bölgesi:		Ameliyat Tarihi:	
Ameliyatı Yapan Cerrah:			
I. Klinikten Ayrılmadan Önce 1. Hastanın; ☐ Kimlik bilgileri ☐ Ameliyatı ☐ Ameliyat bölgesi; Doğrulandı. 2. Hastanın ameliyata yönelik rızasını teyit etti mi? ☐ Evet ☐ Evet ☐ Hayır..... 3. Hasta aç mı? ☐ Evet ☐ Hayır..... 4. Ameliyat bölgesi tıraşı yapıldı mı? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Gerekli Değil..... 5. Hastada makyaj/oje, protez, değerli eşya var mı? ☐ Evet ☐ Hayır..... 6. Hastanın kıyafetleri tümüyle çıkarılıp ameliyat önlüğü ve bonesi giydirildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır..... 7. Ameliyat öncesi gerekli özel işlem var mı? ☐ Lavman ☐ Mesane Kateterizasyonu ☐ Varis Çorabı ☐ Özel Tedavi protokolü ☐ Diğer ☐ Hayır 8. Ameliyat için gerekli olacak özel malzeme, implant, kan veya kan ürünü hazırlığı teyit edildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır 9. Hastanın gerekli laboratuvar ve radyoloji tetkikleri mevcut mu? ☐ Evet Liste Sorumlusu: Ad-Soyad, İmza: SAAT:	II. Anestezi Verilmeden Önce 10. Hastanın kendisinden ☐ Kimlik bilgileri ☐ Ameliyatı ☐ Ameliyat bölgesi ☐ Hastanın ameliyatı ile ilgili rızası doğrulandı mı? 11. Ameliyat bölgesinde işaretleme var mı? ☐ Var ☐ İşaretlenme Uygulanamaz 12. Anestezi Güvenlik Kontrol listesi tamamlandı mı? ☐ Evet 13. Pulse oksimetre hasta üzerinde ve çalışıyor mu? ☐ Evet Hastanın Risk Değerlendirmesi 14. Hastanın bilinen bir alerjisi var mı? ☐ Yok ☐ Var 15. Gerekli görüntüleme cihazları var mı? ☐ Yok ☐ Var ☐ Gerekli Değil 16. Hastada kan kaybı riski var mı? ☐ Yok ☐ Var; uygun damar yolu erişimi ve sıvı planlandı. Liste Sorumlusu: Ad-Soyad, İmza: SAAT:	III. Ameliyat Kesisinden Önce 17. Ekipteki kişiler kendilerini ad, soyad ve görevleri ile tanıttı mı? ☐ Evet 18. Ekipten bir kişi sesli olarak hastanın kimliğini, yapılan ameliyatı, ameliyat bölgesini teyit etti mi? ☐ Evet 19. Kritik olaylar gözden geçirildi mi? ☐ Tahmini ameliyat süresi ☐ Beklenen kan kaybı ☐ Ameliyat sırasında gerçekleşebilecek beklenmedik olaylar ☐ Olası anestezi riskleri ☐ Hastanın pozisyonu 20. Profilaktik antibiyotik sorgulandı mı? ☐ Kesiden önceki son 60 dakika içerisinde uygulandı ☐ Kullanılmaz 21. Kullanılacak malzemeler hazır mı? ☐ Evet ☐ Hayır 22. Malzemelerin Sterilizasyonu uygun mu? ☐ Evet ☐ Hayır 23. Kan şekeri kontrolü gerekli mi? ☐ Evet ☐ Hayır 24. Antikoagülan kullanımı var mı? ☐ Evet ☐ Hayır 25. Derin Ven Trombozu profilaksisi gerekli mi? ☐ Evet ☐ Hayır Liste Sorumlusu: Ad-Soyad, İmza: SAAT:	IV. Ameliyattan Çıkmadan Önce 26. Gerçekleştirilen ameliyat için sözlü olarak ☐ Hasta, ☐ Yapılan ameliyat, ☐ Ameliyat bölgesi, teyit edildi. 27. Alet, spang/kompres ve iğne sayımları yapıldı mı? ☐ Evet / Tam ☐ Hayır ☐ Sayım Uygulanmaz 28. Hastadan alınan numune etiketinde ☐ Hastanın adı doğru yazılı ☐ Numunenin alındığı bölge yazılı 29. Ameliyat sonrası kritik gereksinimler gözden geçirildi mi? ☐ Anestezistin önerileri: ☐ Cerrahin önerileri: 30. Hastanın ameliyat sonrası gideceği bölüm teyit edildi mi? ☐ Evet Liste Sorumlusu: Ad-Soyad, İmza: SAAT:

Ek.1

Ek.2

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
Doküman Kodu	Yayın Tarihi	Revizyon No	Revizyon Tarihi	Sayfa No/Sayfa Sayısı
AH.FR.06	19.04.2011	04	25.04.2018	Sayfa 1 / 1

ANESTEZİ GÜVENLİK KONTROL LİSTESİ

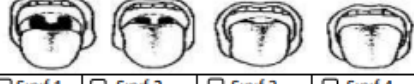
Hastanın Adı Soyadı :

Ameliyat Bölgesi :

Ameliyatı Yapan Cerrah :

Protokol No :

Ameliyat Tarihi:

RİSK FAKTÖRLERİ			
ASA	1	☐	
	2	☐	
	3	☐	
	4	☐	
	5	☐	
	E	☐	
MALLOPATİ SINIFLAMASI			
			
☐ Sınıf 1 ☐ Sınıf 2 ☐ Sınıf 3 ☐ Sınıf 4			
	Yok	Var	Açıklama
Aspirasyon riski	☐	☐	
Bilinen Alerjisi	☐	☐	
İlaç Kullanım Öyküsü	☐	☐	
Ek Hastalık Öyküsü	☐	☐	
Anormal muayene bulgularını yazınız			

EKİPMAN			
Havayolu(Airway)	Var ve Çalışıyor?	Evet	Hayır
	Maske	☐	☐
	Airway	☐	☐
	Laringoskop	☐	☐
	Endotrakeal Tüpler	☐	☐
	Mandren	☐	☐
Solum (Breathing)		Evet	Hayır
	Kaçak (300ml/dk taze hava akımı 30 cmH ₂ O basınç sağlar) var mı?	☐	☐
	Sodalime'da renk değişikliği var mı?	☐	☐
	Sirkulator sisteme çift balon testi uygulandı mı?	☐	☐
Aspiratör(SuCtion) Çalışıyor mu?		☐	☐
İlaç ve Malzeme (Drugs and Device)		Evet	Hayır
	Oksijen tüpü dolu ve kapalı	☐	☐
	Vaporizer dolu ve yerinde	☐	☐
	Serumlar damlıyor	☐	☐
	İlaçlar hazır	☐	☐
	Kan ve Sıvılar hazır	☐	☐
	Monitörün alarmı açık	☐	☐
	Nemlendirici, Isıtıcılar, Termometre hazır	☐	☐
		Var	Yok
	Acil (Emergency)	Yardımcı kişi	☐
Adrenalin		☐	☐
Süksinilkolin		☐	☐
Ambu		☐	☐
Eğim verilebilen masa		☐	☐

Ek.3

Polikistik Over Sendromu

Şeyda Yavuzkiran

Tanımı: Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların %8-13 oranında etkileyen en yaygın endokrinopatolojidir. Reprodüktif, metabolik ve psikolojik açıdan hastaları etkileyen kompleks ve heterojen bir kliniğe sahiptir. PCOS, oligoamenore, hiperandrojenizm ve ultrasonografi (USG) ile saptanmış overlerde multiple kistik görüntü ile karakterizedir. Androjen sekresyonunun artışına bağlı olarak kıllanmada artış, akne ve androjenik alopesi görülür. Ovaryen disfonksiyonla beraber hastalarda anovulatuvar menstrüel düzensizlikler meydana gelir. Erken dönemde ortaya çıkan anovulasyon ve menstrüel düzensizlikler ilerleyen zamanlarda infertiliteye yol açabilmektedir. Hastalarda insülin direncindeki artışa bağlı olarak diyabet, obezite ve metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinde artış, anovulatuvar sikluslar sonucunda endometrial kanser görülme olasılığı artmıştır (1).

Tanı Kriterleri; 1990 yılında yayınlanan NIH kriterleri, klinik/biyokimyasal olarak hiperandrojenizm, tekrarlayan düzensiz anovulatuvar menstrüel sikluslar şeklinde belirlenmiştir. Hollanda'nın Rotterdam kentinde 2003 yılında yapılan The European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine Rotterdam (ESHRE/ASRM) konsensusunda alınan kararlar sonucunda NIH kriterleri geliştirilmiş ve genişletilmiştir. Overlerin ultrasonografi ile görüntülenen boyut ve morfolojisi tanı kriteri olarak eklenmiştir. Oligoanovulasyon, klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklenmiş hiperandrojenizm bulguları ve USG de polikistik over görünümü bulgularından ikisinin saptanması PCOS tanısı koymak için yeterli görülmüş ve bu kriterler 2003 Rotterdam konsensus kriterleri olarak belirlenmiştir. 2006 yılında ise Androgen Excess Society (AES) hiperandrojenizmi;

PCOS semptomlarının oluşmasındaki ana faktör olarak değerlendirmiş, tanı için oligoanovulasyon ve USG'de polikistik over morfolojisi bulgularından en az birinin hiperandrojenizme eşlik etmesinin yeterli olduğunu kabul etmiştir. Ancak bu kliniğe sebep olabilecek diğer hastalıkların (cushing sendromu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, androjen salgılayan tümörler, vb.) dışlanması gerekmektedir (2).

Patofizyolojisi: PCOS patofizyolojisinde gonadotropin sekresyonu ve aktivitesi, insülin direnci, artmış androjen sekresyonu, intraovaryen etkiler, obezite, genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Altta yatan insülin direncine bağlı olarak seks hormon bağlayıcı proteinlerin sekresyonun azalması, buna eşlik eden adrenal ve ovaryen androjen sentezinin artışı ve sonuç olarak kandaki androjen seviyesini artırması patogenezdaki ana faktörlerden biridir. Artan androjen seviyesi menstrüel düzensizliklere ve klinik olarak hirsutizm bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Gonadotropin Sentez Bozuklukları; PCOS'lu hastalarda bilinmeyen bir sebepten ötürü hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sentezinde artış mevcuttur (3). Bu artış sonucunda hipofizden Luteinizan Hormon (LH) salınımında artma meydana gelmektedir. LH seviyesine kıyasla kandaki Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyesinin düşük

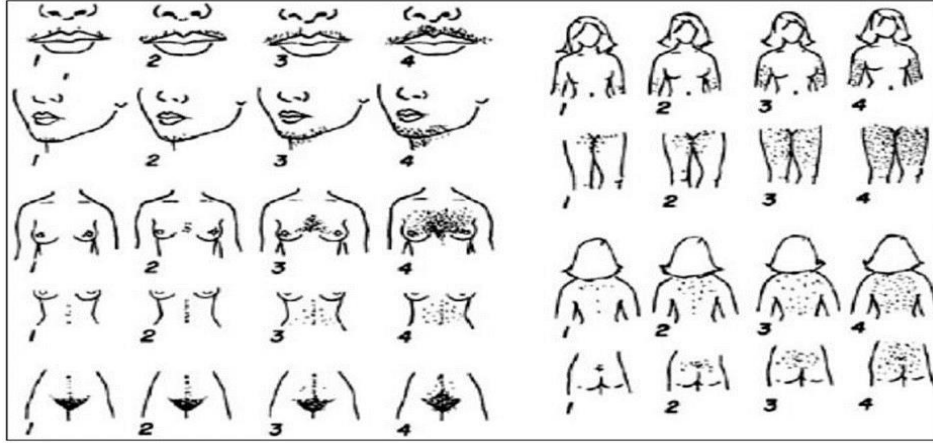
olması sebebiyle kandaki LH/FSH oranını artmaktadır. PCOS olgularında yapılan tetkiklerde hastaların %35-90'ında bu oran artmıştır (4). Overlerdeki teka hücreleri, fazla miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Overdeki granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan bu androjenik öncül maddeler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde östron ve östradiol dönüştürülür. LH'ye göre kandaki miktarı daha az olan Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyeleri nedeniyle ovarian granüloza hücreleri androjeni östrojene aromatize edemez, östrojen seviyesi azalır ve anovulasyon olur. Artan LH seviyeleri teka hücrelerinin aşırı uyarılmasına sebep olarak kandaki androjen seviyesinin artmasına yol açar.

Steroidogenez Değişiklikleri; PCOS'da over ve adrenal bezlerde meydana gelen bir çok saptanmış steroid hormon değişiklikleri mevcuttur. Artan LH düzeyinin overlerde cAMP düzeyini artırmasıyla steroidogenezi androjen sentezi yönünde uyarıp, folikül hücrelerinin gelişiminin yavaşlamasına ya da duraklamasına sebep olmaktadır. Artan androjen seviyesi hem foliküllerde hem de kanda inflamasyonu artırmaktadır.

İnsülin Sentezi Ve Etkilerindeki Değişiklikler; PCOS'lu kadınların birçoğu normal kiloda olsalar bile belirli bir oranda insülin direnci varlığı saptanmıştır. PCOS hastalarında gelişen insülin direncinin insülin reseptörüne bağlı hücre içi sinyal iletiminde oluşan postreseptör bir defekt nedeniyle olduğu, bu defektin dokulardaki insülin duyarlılığının azalttığı ve hiperinsülinemiye sebep olduğu görülmüştür (5).

Genetik; PCOS hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmış multifaktöriyel bir hastalıktır. Anne ve kız kardeşler arasında PCOS prevalansı %20- 40 arasında rastlanmaktadır. Bu da genel popülasyona kıyasla yüksektir ve PCOS'nun genetik kökenli olduğunu desteklemektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda ortak bazı gen efektleri olduğu görülse de bu mevcut genotipin hastalık açısından duyarlılık oluşturduğu, çevresel faktörler, beslenme ve yaşam tarzının da devreye girmesiyle klinik olarak PCOS bulgularının ortaya çıktığı düşünülmektedir (6,7)

Kliniği: PCOS'lu kadınlar klinik olarak çeşitli ciddi problemlerle başa çıkmaktadırlar. Bu depresyon, anksiyete, hayat kalitesinin düşüklüğü, özgüven eksikliği gibi psikolojik problemler; infertilite, hirsutizm, gebelik komplikasyonları gibi reproduktif sistemi etkileyen; insülin direnci, metabolik sendrom, obezite gibi metabolik problemleri içeren bir dizi komplikasyonları da kapsamaktadır. Genellikle adolesan dönemde menstrüel düzensizlik ve hirsutizm gibi bulgular varken; ilerleyen dönemde infertilite, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıkların eklendiği bir tablo ortaya çıkar. Hiperandrojenizmin klinik bulguları, hirsutizm, akne ve androjenik tip saç dökülmesidir. Hirsutizm, kadınlarda erkek tip kıllanma denilen normalde kıllanma olmayan ya da az sayıda olan bölgelerde kalın, terminal dönem kılların görülmesi olarak tanımlanır. Modifiye Ferriman–Gallwey skorlama sistemi klinik olarak hastalardaki hirsutizm derecesini ölçmek için kullanılan bir sistemdir. Bu sisteme göre dokuz bölge (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları) terminal kıllanma durumuna göre 0-4 arasında skorlanır ve toplam skor ≥ 8 ise klinik hirsutizm olarak tanımlanır (Şekil 1) (8). PCOS'lu kadınların %60-80'ininde hirsutizm görülür.



Şekil 1. Modifiye Ferriman- Gallwey Skorlama Sistemi

Ovaryen disfonksiyon, kronik oligo ovulasyon/anovulasyon kaynaklı oligomenore/amenore şeklinde kliniğe yansımakta olup PCOS'lu kadınlarda %60-80 oranında görülmektedir. Oligoamenoreli kadınların %80-90'ında ise PCOS saptanmıştır. Oligomenore genellikle adolesan dönemde başlangıç gösterir. Adolesan dönemde hipotalamo-pitüiter-ovaryen aks'ın henüz olgunlaşmamasından kaynaklı olarak menstruel siklusların düzenli hale gelmesi 5 yıla kadar sürebilir (9). Bu sebepten dolayı adolesan dönemde hem hormonal düzensizliğe bağlı orta düzeyde hirsutizm görülmesi, hem de menstruel düzensizlik olmasından dolayı PCOS tanısı koymak özellikle menarştan sonraki ilk bir iki yıl için oldukça zordur. PCOS semptomlarının menarştan sonraki yıllarda devam etmesi ise çoğunlukla kilo artışına bağlı olmaktadır (10). Polikistik ovaryen morfoloji, over yüzey alanının ve hacminin artması ve over çevresinde artmış folikül sayısı ile karakterizedir. 2018 yılında yayınlanan American Society for Reproductive Medicine (ASMR)-European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) konsensusuna göre polikistik over morfolojisi (PCOM) tanısı için transvaginal USG ölçümlerinde overlerin her birinde 20'den fazla folikül sayısı, ovaryen ölçümün >10 ml den fazla olması gerekmektedir. Ancak adolesan dönemde artan gonadotropin seviyelerinin overleri uyarmasıyla stromadaki rolüm artışı ve folikül sayısındaki artış multifoliküler bir görünüme sebep olmakta ve USG ile PCOM değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. ASMR-ESHRE konsensusunun diğer bir önerisine göre menarştan sonra 8 yıl kadar ultrasonografinin PCOS tanısı için kullanılmasını önermemektedir. Ancak sonrasında devam eden genişlemiş over görüntüsü ve menstruel düzensizliklerin PCOS için risk olduğu olduğu düşünülmektedir (11).

Tedavisi: PCOS tedavisi ve yönetimi, semptomatolojik olarak ve hastalara bireysel olarak kliniğine göre düzenlemesi gereklidir. Hirsutizm, oligomenore, akne, obezite, kilo vermekte zorluk ve infertilite en yaygın şikayetlerdir (12). Kılavuzlara göre hastalara ilk planda yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Yaşam tarzındaki değişiklikler ile birçok semptomun gerilediği, ovulasyonun sağlandığı gözlenmiştir. Yaşam tarzında yapılan değişiklikler ve buna uyum sağlanması sonucunda daha sonrasında verilecek farmakolojik tedaviler için de kolaylaştırıcı olduğu görülmüştür.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri; Kılavuzların önerilerine göre egzersiz ve kalori kısıtlaması, obez ve çok kilolu PCOS hastası kadınlardaki insülin direncini kırmak için tedavi yönetimi açısından çok önemli bir basamaktır. Üstelik normal kilolu kadınlarda kilo alımının önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda %5-10 oranında kilo verilmesi gerek ovulasyonun tekrar sağlanması, menstruel siklusların düzenli hale gelmesine yardımcı olmaktadır. Bunun sonucunda da infertilite gibi problemlerin düzelmesi açısından önemli oranda fayda sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca ilerleyen dönemde tip-2 diyabet, hipertansiyon,

kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik problemlerin yaşanmasını önlemek ve psikolojik olarak hayat kalitesinin yükselmesi, pozitif vücut algısı açısından önemli bir parametredir.

Farmakolojik Tedavi; Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptif ilaçlar (OCP), PCOS ‘un uzun dönem semptomatik tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Hirsutizm, menstruel düzensizlikler, akne gibi problemlerin bu tedaviyle beraber gerilediği görülmüştür. Menstruel siklusları düzenlemesinin yanında OCP’ler içindeki progestin preparatı, LH seviyesini azaltarak SHBG seviyesini artırır ve indirekt olarak overlerden androjen sentezini inhibe eder. Bazı progestin preparatları ise direk 5 alfa redüktaz enzimini inhibe ederek serbest testosteronun daha potent form olan 5dihidrotestosteron formuna dönüşümünü engelleyerek direk anti androjenik etki gösterirler (13). Metformin, periferik insülin direncini azaltan biguanid grubu anti-diyabetik grubu bir ilaçtır. Kılavuzlara göre hayat tarzı değişikliklerinde başarısız olan obez ve çok kilolu hastalarda ve OCP’yi tolere edemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Metformin ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur, bazı çalışmalar metforminin BMI ve menstruel siklusları düzenleyici etkisi olduğunu, kısa süreli 850 mg/gün gibi bir kullanımda hiperandrojenizm bulgularını azalttığı gösterilmişken, bazı çalışmalarda bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (14).

Kaynaklar:

1. Nardo, L. G. (2004). Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: tamoxifen citrate an effective alternative compound to clomiphene citrate. *Gynecological endocrinology*, 19(5), 235-238.
2. Mohammad, M. B., & Seghinsara, A. M. (2017). Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 17.
3. Alieva, E. A., Tla, P., & Gasparov, A. S. (1989). Pathophysiology of the polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*, (4), 3-6.
4. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2248
5. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): 1047-54.
6. Legro, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 14956-14960.
7. Balen, A. H., Morley, L. C., Misso, M., Franks, S., Legro, R. S., Wijeyaratne, C. N., ... & Teede, H. (2016). The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human reproduction update*, 22(6), 687-708.
8. Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., & Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*, 370(9588), 685-697.
9. Brassard, M., AinMelk, Y., & Baillargeon, J. P. (2008). Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Medical Clinics of North America*, 92(5), 1163-1192.
10. Witchel, S. F., Oberfield, S., Rosenfield, R. L., Codner, E., Bonny, A., Ibáñez, L., ... & Lee, P. A. (2015). The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 83(6), 376-389.
11. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN: Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1602–1611.
12. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., ... & Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*, 97(1), 28-38.
13. Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., ... & Lee, P. A. (2017). An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 88, 371-395.
14. Naderpoor, N., Shorakae, S., de Courten, B., Misso, M. L., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2015). Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. *Human reproduction update*, 21(5), 560-574.

Polikistik Over Sendromu'na Moleküler Genetik Açıdan Güncel Yaklaşım

Ali Osman ARSLAN

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS); reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, anovulasyon ve hiperandrojenizm, tip II diabetes ve amenore ile karakterli kompleks, kronik seyirli ve metabolik bir hastalıktır (Speroff L, 2005). Aynı zamanda genetik ve çevresel etkenlerinde rol oynadığı ailesel bir hastalıktır. Tek bir genden ziyade birçok gen defektinin ortak etkisi ile meydana gelmektedir (Pang, 2003). PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojen etkisi; kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi, endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini artırır. PKOS'un oluşumunda genetik etkilerin önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu olguların annelerinde %24, kız kardeşlerinde %32 oranında PKOS görülmektedir (Crosignani & Nicolosi, 2001).

Etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte patogenezinde LH sekresyonu ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Polikistik over sendromu; kardiyovasküler hastalık, endometriyum kanseri, diabetes ve infertilite gibi uzun dönem riskleri de içermektedir (Alataş, Kılıç & Güler, 2019). Tanısı; hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularının gösterilmesine ve hiperandrojenizme neden olabilecek diğer bozuklukların elimine edilmesine dayanır. Rotterdam kriterlerine göre (oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm klinik ile biyokimyasal bulgular ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi) en az iki bulgunun bulunması ile tanı koyulmaktadır (Goodarzi & Azziz, 2006). PKOS'un genetiği ile ilgili aday gen çalışmaları sürmekte ve tedaviye katkı sağlayacak yeni bilgiler elde edilmesi öngörülmektedir (Diamanti-Kandarakis & Piperi, 2005). Tedavi genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri olarak; hiperandrojenizmin kontrolü, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve infertilitenin tedavisi şeklinde sayılabilir (Yıldız, 2004).

PKOS Tarihçe

PKOS ilk defa 1935 yılında Irving F.Stein ve Michael L. Leventhal tarafından hirsutizm, anovulasyon, amenore ve büyük polikistik overler ile karakterize olan kompleks bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Speroff, Glass & Kase, 1973). Hastalığın ilk biyokimyasal belirteci olarak; 1958'de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester üriner Lüteinizan hormon (LH) artışını bildirmiştir. 1970'lerde de artmış androjen üretimi bildirilmiş ve bulgu olarak kabul edilmiştir (Mearthur, Ingersoll & Worcester, 1958). 1980'lerde LH ve folikül stimulan hormon (FSH) oranının, LH lehine bozulması tanıda kullanılmaya başlanmış ve bunun yanı sıra 1981'de ultrasonografideki yeni gelişmeler sayesinde over morfolojisinde oluşan değişiklikler de tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları insülin direnci ve hiperinsülinemi de tanımlarda yerini almıştır (Akçelik, 2008). Sonraki yıllarda PKOS'un metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (Speroff L, 2005).

PKOS Tanı Kriterleri

PKOS'un tanısı ilk dönemlerde klinik muayene ve laboratuvar bulguları göz önüne alınıp değerlendirilmesi şeklinde konulmaktaydı (Goodarzi & Azziz, 2006). Tanı kriterleri görüşmeleri sonucu ilk olarak 1990 yılında "National Institutes of Health" (NIH) ve "National Institute of Child Health and Human Development" (NICHD) konsensus konferansında

orijinal tanı kriterleri belirlenmiştir (Dunaif & ark, 1992). Daha sonra 2003’de tanı ve klinikteki çeşitliliği netliğe kavuşturmak amacıyla Rotterdam’da ESHRE/ASRM ortak toplantısında tüm bu kriterler yeniden gözden geçirilip klinik ve biyokimya verilerinin yanı sıra over hacmi ve folikül sayısının da önemli olduğu ve bundan dolayı ultrasonografik değerlendirmenin de tanı kriteri açısından önemli olduğu bildirilmiştir (PCOS Consensus Workshop Group, 2004). 2006 yılında AES (Androgen Excess Society) tarafından kriterler yeniden gözden geçirilerek bir kez daha tanımlanmıştır (Azziz & ark, 2009).

PKOS Tanı Kriterleri Süreci (PCOS Consensus Workshop Group, 2004)

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam Kriterleri

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi. (En az tek taraflı 2-9 mm’lik 12 adet folikül varlığı ve en az 10 cm³ over hacmi esas alınmıştır).

2006 AES Tanı Kriterleri

1. Hiperandrojenizm: hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu : oligoanovülasyon ve/veya polikistik overler
3. Diğer androjen aşırılığı veya hastalıkların ekarte edilmesi

Daha sonraları, birçok kuruluş ve dernek PCOS’un tanımlanması ile ilgili kendi görüşlerini ortak bir çatı altında toplamak amacıyla ‘European Society of Human Reproduction and Embryology’ (ESHRE) ve ‘American Society of Reproductive Medicine’ (ASRM)’nin de önderlik ettiği ‘2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirme ve yönetim rehberi’ (2018 PKOS Rehberi) yayınlanmıştır ve bu yeni rehberde birçok yeni gelişmeler belirtilirken eski bilgilerin bazıları da korunmuştur (International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS, 2018).

PKOS Prevelans

PKOS prevelansı için yapılan çalışmaların sonucunda değişik veriler elde edilmiştir. Tanı kriterlerinin farklılığı nedeniyle farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. NIH kriterlerine göre Yunanistan’da yapılan bir çalışmada PKOS prevelansı % 6.8, İspanya’da yapılan bir çalışmada %6.5, Oxford Üniversitesi’nden gelen verilerde de %8 olarak bildirilmiştir (Diamanti & ark,1999, Michelmores & ark, 1999).

Rotterdam ve AES kriterleri baz alınarak yapılan en son çalışma bu alanda yapılan en geniş tabanlı çalışma özelliğine sahiptir. Rotterdam kriterlerine göre prevelans %11,9 ± 2.4, AES kriterlerine göre ise %10.2 ± 2.2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki veriler dikkate alındığında NIH kriterlerine kıyasla PKOS prevelansı %6.5-%8.7 arasında değişmektedir. Bu rakamlar incelendiğinde, Türkiye nüfusuna oranlamasına baktığımızda yaklaşık 1 milyon PKOS hastası olduğu görülmektedir. Rotterdam ve AES kriterleri dikkate alındığında ise prevelans %20-60 civarında artış göstermektedir (March & ark, 2010, Azziz, 2007)

PKOS' un Etiyopatogenezi

Yapılan birçok deneysel çalışmaya ve klinik bulgulara rağmen PKOS'un etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS; birkaç sistemin çalışmasında meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülmektedir. Androjen salınımında görevli genlerde oluşan polimorfizmler, gonadotropik hormon üretimi, glikoz toleransı ve insülin direnci gibi metabolik bulgular içeren, over kaynaklı ve genetik temelli bir hastalık olduğu bilinmektedir (Pang, 2003). PKOS patogenezinin altında yatan genetik faktörler; büyük ölçüde steroid hormonlarının sentezi, gonadotropinlerin düzenlenmesi, ve vücut ağırlığını düzenleyen yollarla ilgili genlerin mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (Legro & Strauss, 2002). Mendeliyen kalıtım ile geçiş gösterilememiş olsa da ailevi yatkınlık olması nedeniyle PKOS'un genetik geçişli multisistemik bir hastalık olduğu bildirilmiştir (Kahsar & Ark, 2001).

Gen bağlantılı analiz çalışmalarında; kromozomdaki 19p13.3 lokasyonu üzerinde insülin reseptör geni yakınındaki bir bölge üzerinde durulmaktadır. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal mekanizmalarında rol oynadığı düşünülmektedir (Amato & Simpson, 2004). Ayrıca; patofizyolojisinin temelinde insülin rezistansının önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir.

Hastalarda karbohidrat metabolizma bozukluğunu ve overlerin insülinin tetiklediği androjen sentezine aşırı duyarlı olması insülin rezistansının varlığını desteklemektedir (Goodman & Ark, 2015, Asagami Holmes & Reaven, 2008).

PKOS ve Risk Faktörleri

Abdominal Obezite: Yapılan çalışmalar; PKOS'lu kadınların %40-60'nın android tipte obez olduğunu göstermektedir. Bu tip obezitede; karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olmaktadır. Android tip obezlikte; yağ dağılımıyla birlikte diyabet, glukoz toleransı, hiperinsülinemi ve androjen üretiminde artış olmaktadır. Androjenlerdeki bu artışın sonucu; sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalma olmakta ve serbest testosteron ve Estradiol 2 (E2) düzeylerinde de artış olmaktadır. (Taylor, 1990).

Kemik Metabolizması: PKOS'lu kadınlarda normal iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Dixon & Ark, 1989). En fazla kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan ve normal adet gören kadınlarda görülmüştür. Normal östrojen varlığında androjenler kemik üzerine olumlu etki yapmaktadırlar. Östrojen seviyelerinde azalma olan bazı oligomenorik PKOS'lu kadınlarda ise osteopeni riski gelişebilmektedir (Dixon & Ark, 1989, Gregouri & Bakas, 2000)

Kanser Riski: PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojen etkisinin endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini artırdığı bildirilmiştir (Ayhan & Ark, 2008). PKOS ve endometrium kanseri arasında bir ilişki olabileceği görüşü ilk olarak 1949'da Dockerty ve Jackson tarafından ileri sürülmüştür. Sonrasında PKOS'un klinik bulgularından obezite ile endometrium kanseri arasında ilişki olduğu sıklıkla bildirilmiştir (Dahlgren, Friberg & Johansson, 1991). PKOS'lu ve anovulasyonu olan hastaların da dâhil olduğu infertil olgularda genel kanser riskinin artmış olduğu görülmektedir (Meirow & Schenker, 1996). Schildkraut ve ark. yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda 2.5 kat artmış epitelyal over kanseri oranı bildirmişlerdir. Ayrıca; kronik anovulasyon durumunun endometrial kanser riskini arttırdığı da ileri sürülmektedir (Dahlgren, Friberg & Johansson, 1991). Bu bilgilere rağmen; uzun dönem retrospektif

çalışmalarda PKOS'lu hastalarda kanser gelişme riskinde kesin bir artışın görüldüğü tam olarak söylenememektedir (Balen&Jacobs,2003).

PKOS'ta Genetik Faktörler

PKOS genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden ortaya çıkan ve bireysel farklılıklardan dolayı homojen bir seyir sergilemeyen ailesel bir hastalıktır (Crosignani&Nicolosi,2001). Tek başına herhangi bir genetik defekt tanımlanmamasına rağmen çevre etkenleri ile aşırı androjen üretimi ve insülin metabolizmasının da etkili olduğu bildirilmektedir (Çiçek&ark,2004).

Etiyopatogenezde daha çok androjen sentezi ve metabolizması, gonadotropin salınımı, insülin salınımı, sinyalizasyon kaskatındaki genler ve antioksidan enzim genleri araştırılmaktadır (EscobarLuque&San Millan, 2005). Ailesel boyutta PKOS araştırması çok fazla bulunmamakla beraber, Cooper 1968, Ferriman 1979, Lunde 1989 ve Carey 1993'de yaptıkları çalışmalarda bu hastalıkla ilgili "otozomal dominant geçiş" şeklinde bir tanımlama bildirmişlerdir (Çiçek&ark,2004). PKOS'un genetiğine ilişkin yapılan çalışmalarda en belirgin sorunlara örnek olarak; primer etiyolojinin yeterince açık olmaması, fenotip tanımlarının yetersizliği, çalışma gruplarının heterojen olması ve aday gen varlığının çok sayıda olması verilebilir (EscobarLuque&San Millan, 2005, Urbanek,2007). Son yapılan çalışmalara bakıldığında üzerinde durulan en yoğun konuların; ikiz çalışmalar, ailesel yığılım, erkek fenotip ve çevresel etmenler olduğu görülmektedir.

Ailesel yığılım: Polikistik over sendromunda ailesel birikmenin olması genetik açıdan incelenmesine neden olmuştur (Legro&ark,1998). 52 PKOS hastası ve 102 akrabası üzerinde yapılan bir çalışmada; yaş, cinsiyet ve postmenopozal gibi parametreler ölçüt olarak kullanılmış ve kontrol ile PKOS grupları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuç olarak PKOS hastalarının anneleri, kız kardeşleri ve erkek kardeşlerinde; insülin direncinin ve karbohidrat metabolizma bozukluklarının daha çok olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde ve annelerinde serum androjen hormon seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (Yıldız&ark,2003). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu olguların ailelerinde tip 2 diabetes sıklığının 1,2 kat arttığı görülmüştür. PKOS'lu kadınların ailelerinde pankreas β -hücresinin az çalışmasının; genetik geçişli olduğu ve bunun sonucunda da insülin direncinin yüksek olduğu görülmüştür. (Sir-Peterman&ark,2004).

İkiz Çalışmaları: PKOS'un genetik kalıtsal yapısının araştırılmasında bir diğer önemli nokta da ikiz çalışmalarıdır. Çift yumurta ikizleri; normal kardeşler gibi, genlerin %50'sini paylaşırlarken, tek yumurta ikizlerinde ise tüm genleri paylaşmaktadır. Buradan yola çıkılarak tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla PKOS görülme sıklığı daha fazladır. Bu da genetik etkiye işaret etmektedir. İkiz çalışmalarının amacı fenotipik değişkenlikte genetik etkiler ile çevresel etkileri birbirinden ayırt etmektir. Genetik etkiler tek yumurta ikizlerinde daha çok etkili iken çevresel etkiler ise bireylere özgü olabileceği gibi aile bireyleri tarafından paylaşılmış da olabilmektedir. Vink ve arkadaşlarının, 1332 tek yumurta ikizleri ile 1873 çift yumurta ikizlerinde yaptığı bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde PKOS ile yüksek derecede korelasyon bulunmuştur. (Vink&ark,2006, Pehlivanoğlu,2009).

Erkek Fenotip: PKOS'lu olgularda ailelere yönelik yapılan çalışmalarda kesin olarak etkilenmiş erkek fenotipinin bulunmayışı, PKOS'un genetik orijinli çalışmalarını kısıtlamaktadır (Kurzrock&Cohen,2007). Erkeklerde erken saç dökülmesi PKOS'un erkekteki karşılığı olarak öne sürülmüş olsa da bunun evrensel bir kabul görürlülüğü olmamıştır. Son zamanlarda PKOS'lu hastaların erkek kardeşlerinde artmış olan serum androjen dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) düzeyi ve PKOS hastası kadınların babalarında ve

erkek kardeşlerinde insülin direnci erkek fenotipi olarak bildirilmiştir (Duskova&Starka,2006, Starka&ark,2005).

PKOS Genetiğinde Kromozomal Bozukluklar

X kromozomundaki anöploidi ve poliploidi ve bunlara ek olarak diğer sitogenetik anormallikler arasında büyük oranda ilişki olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda birtakım görüşler ileri sürülmüş olup bunlardan biri, bazı PKOS olgularında Turner sendromu'nun gonadal disgenezisine bağlı bir ara durum olduğudur. Bir başka görüşte ise PKOS'daki bazı vakaların anormal foliküler olaylara sebep olan X kromozomu faktörlerine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Hickey,Chandy&Norman,2002). Bunlara ek olarak PKOS olgularının bazılarında 11. kromozomun p kolunda geniş bir delesyon olduğu tespit edilmiştir. PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalilerinin olduğu da yine birtakım çalışmalarda bildirilmiştir (Nur&ark,1987, Meyer&ark,2000).

PKOS Genetiğinde Moleküler Bozukluklar

Yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür ki bir takım farklı genler PKOS oluşumunda etkin rol oynamaktadır. Bunlar steroid hormon sentezindeki genler, karbonhidrat homeostazisiyle alakalı genler, gonadotropin eylemi ve regülasyonunda yer alan bazı genlerdir (Sheikhha,Kalantar&Ghasemi,2007). Ayrıca kromozom 11p15.5'te yer alan INS VNTR (Variable Number Tandem Repeat) lokusundaki tekrar bölgesinin insülin ekspresyonunu düzenlediği ve hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bu bölgenin tip 2 diyabete de duyarlılığa neden olduğu bildirilmiştir (Yılmaz,Pala&Ülkümen,2017).

PKOS Genetiğinde Epigenetik Değişiklikler

PKOS'un epigenetik yönü tam anlamıyla aydınlatılmış olmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. PKOS'un hayvan modelleri üzerindeki araştırmalarında LH reseptör (LHR) gen demetilasyonu tespit edilmiştir (Zhu&ark,2010). Yapılan bir genome-Wide metilasyon DNA immunopresipitasyon çalışmasında da insülin direnci olan ve olmayan PKOS hastalarında metillenme farklılıkları gözlemlenmiştir (Shen&ark,2013).

PKOS'da Aday Genler

PKOS üzerine bugüne kadar yapılan aday gen çalışmalarında daha çok glikoz metabolizması, steroid hormon sentezi ve çalışmasında rol alan genler, gonadotropin faaliyetinde bulunan ve insülin metabolizmasında yer alan genler araştırılmış ve bu aday genlerin PKOS bulgularından sorumlu olabilecekleri düşünülmüştür (Diamanti-Kandarakis&Piperi,2005, Legro&Strauss,2002). Genom-Wide Association Study (GWAS) çalışmalarında PKOS için biyolojik yolların keşfine dair tespitler elde edilmiş ve yeni aday genlerin varlığı üzerinde durulmuştur. GWAS çalışmalarında 17 tek nükleotit polimorfizmi (SNP) içeren 11 bölge tanımlanmıştır. Bu 17 polimorfizmin PKOS da güçlü bir risk potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Shi&ark,2012).

Son zamanlarda, PKOS hakkındaki çalışmaların odağı; hastalığın patofizyolojisini daha iyi anlamak için aday gen yaklaşımında, tüm genom analizinin yapılmasına doğru gitmektedir.

Bu aday genlerden bazıları

Calpain 10 geni:

Calpain 10 geni, Calpain ailesinin bir üyesidir. Calpain'ler aktive olabilmek için Ca⁺⁺ iyonlarına gereksinim duyan sitoplazmik sistein proteazlardır. Fonksiyonları arasında;

trombosit aktivasyonu, membran füzyonu, farklılaşma ve apoptoz sayılabilir (Suzuki&ark,2004). Calpain 10 genini kodlayan gen; 2. kromozomda 2q37.3 lokalizasyonunda bulunmaktadır (Huang&Wang,2001). Bu gen 15 ekzondan oluşmaktadır. Klinik ile ilişkisine bakıldığında tip II diabette klonlanan ilk gendir. Calpain 10 geninde genetik varyantlar, serbest yağ asitleri ve insülin direnci ilişkilendirilmektedir. (Turner,Cassell&Hitman,2005, Wiltgen&ark,2007, Permutt, Bernal-Mizrachi&Inoue,2000).

Calpain 10 geninde meydana gelen tek nükleotit polimorfizmi mRNA ifadesini etkiler ve protein kinaz c'nin pozitif regülasyonu azalır ve bunun neticesinde de azalmış insülin sinyali meydana gelmektedir (Baier&ark,2000).

İnsülin Reseptör Geni

İnsülin reseptör geni 19. kromozomda 19p13.3 lokasyonunda bulunmakta ve 22 ekzon içermektedir. İnsülin, metabolik olarak etki gösterebilmesi için öncelikle hücre yüzey reseptörüne bağlanmaktadır. Genin üzerindeki ilk 11 ekzonluk bölge bu reseptörün α alt biriminin ifadenmesinden sorumlu iken diğer 11 ekzonluk bölüm ise reseptörün β alt biriminin ifadenmesinden sorumludur. İnsülin reseptör genindeki ekzonların büyük kısmı yapısal ve fonksiyonel birimleri kodlamaktadır (Seino&ark,1989).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) Geni

PAI-I geni 7. kromozom üzerinde 7q21.3-q22 bölgesinde haritalanmıştır. 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (Strandberg, Lawrence&Ny,1988). PAI-1 48 kD ağırlığında fosforile bir proteindir. Serin proteaz ailesinin bir üyesidir. Ovaryum, kardiyak myositler ve adipositleri içeren çeşitli doku ve organlarda ifade edilmektedir. Glikoz, insülin ve düşük dansiteli lipoproteinler gibi çevresel faktörler ve genetik fakörler PAI-1 sentezini düzenleyici olarak rol oynamaktadır. PAI-1 ifadesinde görevli PAI-1 geni kardiyovasküler mekanizmalarda önemli bir yer tutmakta ve buradan PKOS ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Nordt,Lohrmann&Bode,2001).

DENND1A (Differentially Expressed in Normal and Neoplastic Development isoform A1) geni:

DENND1A geni 9. Kromozomda 9q33.3 bölgesinde yer almaktadır (Marat&McPherson,2010). Potansiyel risk faktörü belirteci olarak bildirilmiştir. Bu genden sentezlenen DENND1A proteini sitoplazma ve teka hücreleri çekirdeğinde bulunmaktadır. Hücre yüzeyi reseptörlerinin bulunduğu kltrin kaplı çukurlarla ilişkilidir. Bu genin iki önemli transkript ürünü vardır. Varyant 1 ve varyant 2 (DENND1A. V1 ve V2). DENND1A V2 varyantı PKOS'lu hastaların teka hücrelerinde normale göre daha fazla eksprese edilmektedir. Bunun sonucunda da CYP17A1 ve CYP11A1 ekspresyonu artmakta ve androjen biyosentezinde artış olmaktadır. Bu verilerin sonucunda DEEND1A geninin dolaylı yünden PKOS'da steroidogenez mekanizmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Eriksen&ark,2013)

LHCGR (luteinizing hormone/ choriogonadotropin receptor) geni:

LHCGR geni 2. kromozomda bulunmaktadır ve 11 ekzon içermektedir (Rousseau&ark,2013). Bu gen preovulatar foliküllerde granüloza hücrelerinde eksprese edilen ve G proteinine bağlı bir reseptör proteini sentezlemektedir. Genin ekspresyonu ile ovulasyon ve siklustaki LH yanıtı düzenlenir. Genin inaktivasyonunda ya da mutasyon oluşması sonucunda; artmış LH seviyeleri, amenore, oligomenore ve infertilite meydana gelmektedir (Lee&Ryan,1972, Peng&ark,1991).

FSHR (folikül uyarıcı hormon reseptörü) geni:

FSH'ye karşı over cevabı ile ilişkilidir ve PCOS için oldukça makul bir aday gen olarak görülmektedir. Kromozom üzerinde 2p16.3 bölgesinde haritalanmıştır (Gromoll&ark,1994). FSHR genin mutasyonlar ile inaktive edilmesi hipergonadotropik hipogonadizm ve folikül oluşumunun engellenmesine yol açmaktadır. PKOS'lu hastalarda bu genin polimorfik varyasyonları sonucu FSH konsantrasyonlarında artma ve eksojen ovulasyona direnç geliştiği bilinmektedir (Oktay,Briggs&Gosden,1997).

GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6 geni):

Bir transkripsiyon faktörü olan GATA6 geni kromozomda 18q11.2 bölgesinde yer almaktadır (Suzuki&ark,1996). Granüloza hücrelerinin gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. GATA6 transkripsiyon faktörünün CYP11A ve CYP17 enzimlerinin promotor aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir. Bu durum GATA6 transkripsiyon faktörünün; PKOS'lu hastaların teka hücrelerinin biyokimyasal fenotipini etkilediğini desteklemektedir. Artmış GATA6 sentezinin folikül apoptozuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum da GATA6 geninin ifadesinin proliferasyon, farklılaşma ve folikül büyümesinde rol oynadığına işaret etmektedir (Wood&ark,2003, Wood&ark,2004).

PKOS ve Antioksidan genler

Antioksidan enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır. (Akyol&ark,2005). Organizmada fizyolojik süreçte önemli olan oksidan ve antioksidan sistemlerin kadın reproduktivitesi üzerinde de pek çok rolleri vardır. Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidan parametreler lehine bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres, kadınlarda infertilite etiyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. PKOS, endometriozis ve açıklanamayan infertilite gibi reproduktif hastalıkların oluşmasında oksidatif stresin rol aldığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen türevleri (ROT)'nin ve antioksidanların kadın üreme sisteminde folikülogenez, oosit maturasyonu, ovulasyon, fertilizasyon, yaşa bağlı fertilitede azalma ve embriyo gelişimi gibi fizyolojik süreçlerde rolleri vardır (Agarwal,Gupta&Sikka,2006).

Aktif metabolizma ve steroidogenez nedeniyle reaktif oksijen türevlerinin üretimi; üreme sistemindeki dokularda fazla olduğundan, bu dokular devamlı oksidatif stres altındadır. Bu yüzden in-vivo ortamda embriyo ve çevresinde çeşitli savunma mekanizmaları mevcuttur. ROT'den kaynaklanan riskin en aza indirilmesi için çeşitli antioksidatif sistemler geliştirilmiştir. Çeşitli enzimler ve non-enzimatik bileşikler içeren bu antioksidanlar foliküler sıvıda ve ovidukt sıvısında ROT savıcısı görevi yaparak oksidatif stresin hasarlarından korunmada rol oynamaktadırlar (Guerin, El Mouatassim&Menezo, 2001).

PKOS ve miRNA

Son zamanlarda miRNA (mikro RNA) ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Abdalla&ark,2020). miRNA'lar; Transkripsiyon sonrası inhibisyon mekanizması ile gen ekspresyonunu düzenleyen, kodlanmayan küçük RNA'lardır. Yaklaşık 20-25 nükleotit uzunluğundadırlar. miRNA'lar hedeflenen mRNA'lara transkripsiyon sonrası bağlanarak ya da ilgili mRNA'nın transkripsiyon sonrası translasyonuna engel olmak suretiyle mRNA'nın işlevselliğini inaktif etmektedir (Bartel,2004). miRNA'lar dolaylı yünden gen ekspresyonunda görev almaktadırlar (Lee, Feinbaum&Ambros,1993).

miRNA'lar; büyüme, gelişme, hücre proliferasyonu, oksidatif stres, DNA onarımı, apoptoz, immün yanıt ve metabolizmanın düzenlenmesi gibi pek çok biyolojik ve fizyolojik

olaylarda önemli rol oynamaktadır. miRNA'ların ifadelerindeki anormallikler; nörolojik, endokrinolojik, kas-iskelet sistemi, kanser ve metabolizmayı içeren birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir yer almaktadır. Bundan dolayı miRNA ekspresyon seviyelerinin tespiti hastalıkların tanısı ve seyri için bir yol gösterici olabilmektedir. (Cortez&ark,2011, Mari-Alexandrea&ark,2018). miRNA çeşitli hedef genlerin işlevini düzenleme potansiyeline sahiptir. Örneğin kardiyovasküler hastalıklar, yumurtalık kanseri ve endometriozis gibi birçok hastalıkta miRNA seviyelerinde değişiklikler görülmektedir. Örneğin PKOS'lu olan ve olmayanlar kadınlarda farklı miRNA ekspresyon seviyelerinin olduğu görülmüştür (Long&ark,2014.). Bu nedenle miRNA'ların PKOS'da tanısal bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. miRNA'lar bir proliferasyon belirteci olarak hücre nüklear antijen protein ifadesini arttırmaktadır (Sirotkin&ark,2010). Ayrıca miRNA'lar hedef organdaki ekspresyonu modüle ederek foliküler granüloza hücrelerini (FGC'ler) düzenlerler (Bhartiya&James,2017) ve foliküler sıvı (FF); oosit gelişimi ve olgunlaşması için uygun ortamı sağlamaktadır (Sang&ark,2013). FF; östrojen, androjen, FSH, LH, büyüme hormonu, TGF- β , anti-Mullerian hormon (AMH) gibi çeşitli hormonları ve oositin metabolik ve salgı ürünlerini içerir. (Reveli&ark,2009). Yapılan çalışmalarda FF içerisinde düzenleyici görevi olan bir çok miRNA'nın olduğu görülmüştür (Sørensen&ark,2016). Bu nedenle, PKOS'lu kadınların FF'sinde bulunan farklı miRNA'ların incelenmesi PKOS tanısı için potansiyel olarak yeni bir biyobelirteç olabileceği ayrıca PKOS'un farklı fenotiplerinin sınıflandırılmasında da yardımcı olabileceğini kanıtlamaktadır (Abdalla&ark,2020).

Tedavi

Genel olarak PKOS hastalarının tedavisini; ilaç ile tedavi, cerrahi tedavi ve sağlıklı yaşam biçiminin kazandırılması olarak üç ana sınıfa ayırabiliriz (Kadioğlu,Kızılkaya&Beji,2013). Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamadığından günümüzde mevcut tedavi yöntemleri semptomatiktir. Hastanın klinik durumu ve şikâyetleri göz önüne alınarak tedavi yöntemleri yürütülmektedir. İnsülin direnci (IR), PKOS'un ana patolojik özelliğidir ve insülin duyarlılığının iyileştirilmesi; glikoz metabolizmasını kolaylaştırabilir, androjen seviyelerini azaltabilir ve doğurganlığı artırabilir. Son zamanlarda, miRNA'lar pek çok hastalıkta olduğu gibi PKOS'da da büyük ilgi görmektedir. PKOS'un terapötik ve prognozu için potansiyel bir hedef olarak görülmektedir (Pişkinpaşa&Yıldız,2005). Hiperandrojenizm tedavisi, menstrüel disfonksiyon tedavisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajan tedavisi, infertilite tedavisi ve gerekli durumlarda cerrahi tedavi hastaya özgü şekilde yapılmaktadır. Tedavi bulgulara ve hiperandrojenizmin kaynağına bağlı olarak değişmekle birlikte; doğum kontrol hapları, antiandrojenler kullanılmaktadır (Evliyaoğlu,2011, Costello&ark,2007).

SONUÇ

PKOS hiperandrojenik kronik anovulasyon ile karakterize olan metabolik ve endokrin bozukluğa sahip kompleks bir hastalıktır. Görülme sıklığının yanı sıra uzun dönem sağlık riskleri nedeniyle günümüzde önemli bir yer tutmaktadır. Heterojen bir dağılım göstermesi ve genetik de dahil birçok etmenin yer almasından dolayı etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olmakla birlikte; tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşımaktadır. PKOS ve kanserler arasındaki ilişkiye bakıldığında çok kesin sonuçlar bulunmamakla birlikte çelişkili sonuçların olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra PKOS'un epitelyal over ve endometriyum kanserleri için risk faktörü olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır. Obezite PKOS'ta önemli bir prevelansa sahiptir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde obezite bulunmaktadır. Obezite, hiperandrojenizm ve infertilite PKOS ile ortaya çıkmakla birlikte meme kanseri ile de ilişkilendirilmektedir. PKOS'ta moleküler

yöntemler kullanılarak (polimeraz zincir reaksiyonu, mikrodizin, yeni nesil dizileme) SNP'lerin, mutasyonların, gen ifade düzeylerinin belirlenmesi ve hangi polimorfik değişimin bu hastalığa neden olduğunun tespit edilmesi, hastalığın aydınlatılmasında çok önemlidir. Bu yöntemlerle genetik etmenlerin araştırılması ve ilgili aday genler ile daha fazla çalışma yapılması ayrıca ailesel çalışmaların arttırılması PKOS'un etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

REFERANSLAR

1. Abdalla, M., Deshmukh, H., Atkin, S.,L., Sathyapalan, T. (2020). miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. *Life Sci*, 15;259:118174.
2. Agarwal, A., Gupta, S., Sikka, S. (2006). The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18: 325-32.
3. Akçelik, Y. (2008).Polikistik Over Sendromlu İnfertil Kadınlarda Ovulasyon İndülsiyonunda Klomifen Sitrat Ve Gonadotropinlerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
4. Akyol, O., Yanik, M., Elyas, H., Namli, M., Canatan, H., Akin, H. &. (2005). “Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia” *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 29: 123-131
5. Alataş, E., Kılıç, D., Güler, T. (2019). Updated’ and ‘reiterated’ views in diagnosis according to recently published guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Pamukkale Medical Journal*, 12: 3: 595.
6. Amato, P., Simpson, J.,L. (2004). The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gyneacology*,18(5): 707-718
7. Asagami, T., Holmes, T.,H., Reaven, G. (2008). Differential effects of insulin sensitivity on androgens in obese women with polycystic ovary syndrome or normal ovulation. *Metabolism*, 57:1355-1360
8. Ayhan, A., Durukan, T., Günalp, S., Gürkan, T., Önderoglu, L., Yaralı, H., Yüce, K. (2008) (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Günes Tıp Kitabevleri,1577-1588
9. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.,F., Futterweit W ve & (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for thepolycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 91(2): 456-88.
10. Azziz, R. (Ed.). (2007). *The polycystic ovary syndrome: current concepts on pathogenesis and clinical care*. Springer Verlag
11. Baier, L.,J., Permana, P., A., Yang, X., Pratley, R.,E., Hanson, R.,L., &. (2000). A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest*, 106 (7): 819-21.
12. Balen, A., H., Jacobs, H.,S. (2003). *Infertility in Practice*. Second edition. Edinburgh Churchill Livingstone
13. Bartel, D.,P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116: 281-297.
14. Bhartiya, D., James, K. (2017). Very small embryonic-like stem cells (VSELs) in adult mouse uterine perimetrium and myometrium. *J Ovarian Res*,24;10(1):29.
15. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*, 7: 3-7.

16. Cortez, M.,A., Bueso-Ramos, C., Ferdin J., Lopez-Berestein, G., Sood, A.K., Calin, G.A. (2011). MicroRNAs in body fluids–the mix of hormones and biomarkers, *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 8 (8)467–477
17. Costello, M., Shrestha, B., Eden, J., Sjoblom, P.,Johnson, N. (2007) Insulinsensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (1)
18. Çiçek, N., Akyürek, C., Çelik, Ç., Haberal, A. (2004). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara, Günes Tıp Kitabevi.
19. Dahlgren, E., Friberg, L.,G., Johansson, S. (1991). Endometrial carcinoma; ovarian dysfunctiona risk factor in young women. *EJOGRB*, 41: 143-50
20. Diamanti-Kandarakis, E., Piperi, C. (2005) Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update*, 11(6): 631-43.
21. Diamanti, E., Kouli, C.,R., Bergiele, A.,T., Filandra, F.,A., Tsianateli, T.,C., Spina, G.,G.& (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*,84 (11): 4006-11.
22. Dunaif, A., Givens J.,R., Haseltine, F.,P., Marriam, G.,R. (1992).Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Endocrinol Metab*.
23. Dixon, J.,E., Rodin, A., Murby, B., Chapman, M.,G., Fogelman, I. (1989). Bone mass in hirsute wome with androgen excess. *Clinical Endocrinology*, 30: 271-8.
24. Duskova, M., Starka, L. (2006). The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome--the present state of the issue. *Prague Med Rep*, 107(1): 17-25.
25. Eriksen, M.,B., Nielsen, M.,F., Brusgaard, K., Tan, Q., Andersen, M.,S., Glintborg, D., Gaster, M. (2013). Genetic alterations within the DENND1A gene in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *PLoS One*, 27;8(9):e77186
26. Evliyaoğlu, O. (2011). "Polikistik over sendromu ve hirsutizm" . *Türk Pediatri Arşivi* 46 (2011): 8-13.
27. Escobar, H.,F., Luque, M., San Millan, J.,L. (2005). The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 26(2): 251-82
28. Goodarzi, M.,O. & Azziz, R. (2006). Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* , 20(2): 193-205.
29. Goodman, N.,F., Cobin, R.,H., Futterweit, W., Glueck, J.,S., Legro, R.,S., Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndromePart 1. *Endocr Pract*,21:1291-1300
30. Gregoriu, O., Bakas, P. (2000). The effect of combined oral contraception with or without spironolacton on bone mineral density of hperandrogenic women. *GE*,14(5): 369-73.

31. Gromoll, J., Ried, T., Holtgreve-Grez, H., Nieschlag, E., Gudermann, T. (1994). Localization of the human FSH receptor to chromosome 2p21 using a genomic probe comprising exon 10. *J. Molec. Endocr*, 12: 265-271.
32. Guerin, P., El Mouatassim, S., Menezo, Y. (2001). Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update*, 7: 175-189.
33. Hickey, T., Chandy, A., Norman, R.,J. (2002). The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 161-165.
34. Huang, Y., Wang, K.,K. (2001). The calpain family and human disease. *Trends Mol Med*, 7 (8): 355-62.
35. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (2018). Monash University, Melbourne Australia,1-201.
36. Kadioğlu, M., Kızılkaya Beji, N. (2013). Polikistik Over Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı. *F.N. Hem. Derg*, 21 (3), 187-197.
37. Kahsar-Miller, M.,D., Nixon, C., Boots, L.,R., Go, R.,C., Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*,75:53-58.
38. Kurzrock, R., Cohen, P.,R. (2007). Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses*, 68(3): 480-3.
39. Lee, C. Y., Ryan, R. J. (1972). Luteinizing hormone receptors: specific binding of human luteinizing hormone to homogenates of luteinized rat ovaries. *Proc. Nat. Acad. Sci*, 69: 3520-3523.
40. Lee, R.,C., Feinbaum, R.,L., Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75, 843-854.
41. Legro, R.,S., Spielman, R., Urbanek, M., Driscoll, D., Strauss, J.,F. (1998). Phenotype and genotype in polycystic ovarysyndrome. *Recent Prog Horm Res*, 53: 217-56.
42. Legro, R.,S., Strauss, J.,F. (2002). Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 78(3):569-76
43. Long, W., Zhao, C., Ji, C., Ding, H., Cui, Y., Guo, X., Shen, R., Liu, J. (2014). Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers. *Cell Physiol Biochem*, 33(5):1304-15.
44. Marat, A. L., McPherson, P., S. (2010). The connecdenn family, Rab35 guanine nucleotide exchange factors interfacing with the clathrin machinery. *J. Biol. Chem*, 285: 10627-10637
45. March, W.,A., Moore, V.,M., Willson, K.,J., Phillips, D.,I., Norman, R.,J., Davies, M.,J. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 25 (2): 544-51.
46. Mcarthur, J.,W., Ingersoll, Fm.& Worcester, J. (1958). The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*,18 (11):1202-15.
47. Mari-Alexandre, J., Barcelo-Molina, M., Belmonte-Lopez, E., Garcia-Oms, J., A. Estelles, Braza-Boils, A., &. (2018). Micro-RNA profile and proteins in peritoneal fluid

from women with endometriosis: their relationship with sterility, *Fertil. Steril*, 109 (4), 675–684 (e2).

48. Meirow, D., Schenker, J.,G. (1996). The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *HRU*, 2(1): 63-75.
49. Meyer, M.,F., Gerresheim, F., Pfeiffer, A., &. (2000). Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:518-523
50. Michelmores, K.,F., Balen, A.,H., Dunger, D.,B., Vessey, M.,P. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol*,51 (6):779-86.
51. Nur, J., Grewal, M.,S., Guron, C.,J., &. (1987). C-band polymorphism of chromosome No.1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 13:75-78.
52. Nordt, T.,K., Lohrmann, J., Bode, C. (2001). Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms. Impact on atherogenesis. *Thromb Res*, 103(1) 1: 1-5.
53. Oktay, K., Briggs, D., Gosden, R. G. (1997). Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J. Clin. Endocr. Metab*, 82: 3748-3751.
54. Pang, S. (2001). Hirsutism, polycystic ovary syndrome and menstrual disorders. *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F, (ed) 4th ed. New York, Marcel Dekker; 2003;277-309
55. Pehlivanoglu, V. (2009). Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Endokrin Ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*
56. Peng, X.-R., Hsueh, A. J. W., LaPolt, P. S., Bjersing, L., Ny, T. (1991). Localization of luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in ovarian cell types during follicle development and ovulation. *Endocrinology*, 129: 3200-3207
57. Permutt, M.,A., Bernal-Mizrachi, E., Inoue, H. (2000). Calpain 10: the first positional cloning of a gene for type 2 diabetes? *J Clin Invest*, 106 (7): 819-21
58. Pişkinpaşa, S.,Yıldız, B.,O. (2005). Polikistik Over Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36 (3), 168-174.
59. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (2004). *Fertil Steril*, 81: 19-25 .
60. Rousseau-Merck, M., F., Misrahi, M., Atger, M., Loosfelt, H., Milgrom, E., Berger, R. (1990). Localization of the human luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) to chromosome 2p21. *Cytogenet. Cell Genet*, 54: 77-79.
61. Revelli, A., Delle Piane, L., Casano, S., Molinari, E., Massobrio, M., Rinaudo, P. (2009). Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol*, 4;7:40.
62. Sang, Q., Yao, Z., Wang, H., Feng, R., Wang, H., Zhao, X., Xing, Q., Jin, L., &. (2013). Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs

that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(7):3068-79.

63. Seino, S., Seino, M., Nishi, S., Bell, G., I. (1989). Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci*, 86(1):114-8.
64. Sheikhha, M.,H., Kalantar, S.,M., Ghasemi, N. (2007). Genetics of polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 5(1): 1-5.
65. Shen, H.,R., Qiu, L.,H., Zhang, Z.,Q., Qin, Y.,Y., Cao, C., Di, W. (2013). Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Plos One*,8(5); 1-10.
66. Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., Zhang, B. &. (2012). Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*, Sep;44(9):1020-5.
67. Sir-Peterman, T., Angel, B., Maliqueu, M., Carvajal, F. (2004) Prevalance of T2DM and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 45: 959-964.
68. Sirotkin, A.,V., Lauková, M., Ovcharenko, D., Brenaut, P., Mlyncek, M. (2010). Identification of microRNAs controlling human ovarian cell proliferation and apoptosis. *J Cell Physiol*, 223(1):49-56.
69. Speroff, L. (2005) Anovulation and Polycystic ovary. Speroff L Fritz MA. (editors). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Philadelphia Pa, Lippincott Williams & Wilkins;465-491.
70. Speroff, L., Glass, R.,H.& Kase, N.,G. (1973). *Clinical Gyneacologic Endocrinology and infertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition, 256-257.
71. Starka, L., Duskova, M., Cermakova, I., Vrbikova, J., Hill, M. (2005). Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul*, 39(4): 127-31.
72. Strandberg, L., Lawrence, D., Ny, T. (1988). The organization of the humanplasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem*,176 (3): 609-16.
73. Sørensen, A.,E., Wissing, M.,L., Englund, A.,L., Dalgaard, L.,T. (2016). MicroRNA Species in Follicular Fluid Associating With Polycystic Ovary Syndrome and Related Intermediary Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*,101(4):1579-89.
74. Suzuki, K., Hata, S., Kawabata, Y., Sorimachi, H. (2004). Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes*, 53 (1): 12-8.
75. Suzuki, E., Evans, T., Lowry, J., Truong, L., Bell, D. W., Testa, J. R., Walsh, K. (1996). The human GATA-6 gene: structure, chromosomal location, and regulation of expression by tissue-specific and mitogen-responsive signals. *Genomics*, 38: 283-290
76. Taylor, A.,E. (1990). Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27: 877-902.
77. Turner, M.,D., Cassell, P.,G., Hitman, G., A. (2005). Calpain-10: from genome search to function. *Diabetes Metab Res Rev*, 21(6): 505-14.
78. Urbanek, M. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin PractEndocrinol Metab*, 3(2): 103-11.

79. Vink, J.,M., Sadrzadeh, S., Lambalk, C.,B., Boomsma, D.,I. (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(6):2100-4
80. Wiltgen, D., Furtado, L., Kohek, M.,B., Spritzer, P.,M. (2007). CAPN10 UCSNP-43, UCSNP-19 and UCSNP-63 polymorphisms and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 23 (3): 173-8
81. Wood, J.,R., Ho, C.,K.,M., Nelson-Degrave, V., L., McAllister ,J.,M., Strauss, J.,F. (2004). The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol*, 63(1): 51–60.
82. Wood, J.R., Nelson, V.L., Ho, C., &. (2003). The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis, *Journal of Biological Chemistry*, 278: 26380–26390
83. Yildiz, B.,O. (2004).Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*, 13:1295-305.
84. Yılmaz, Ö., Pala, H., G. (2017). Ülkümen B. A. Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması. *Kafkas Tıp Bil Derg*,7(2): 102-106.
85. Yıldız, B.,O., Yaralı, H., Oğuz, H., Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(5): 2031- 2036.
86. Zhu, J.,Q., Zhu, L., Liang, X.,W., Xing, F.,Q., Schatten, Hi., Sun, Q.,Y. (2010). Demethylation of LHR in dehydroepiandrosterone-induced Mouse model of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reproduc*,16(4): 260-266

Jinekolojik Aciller

Şeyda Yavuzkiran

Kadın genital sistem hastalıkları ve acil durumları olarak bilinen jinekolojik aciller günlük yaşantımızda çok sık karşılaştığımız durumlardır. Kadın hastalıkları doğum poliklinikleri ve acillerine sık başvuru sebepleridir. Bu hastalıkları, acil bakım ve tedavilerini uygulamak ve diğer branş hastalıklarından ayırt etmek amacıyla tanımak çok önemlidir. Kadınlarda akut pelvik ağrıya, jinekolojik nedenler dışında üriner ya da gastrointestinal sisteme ait organların hastalıkları da neden olabilir. Jinekolojik acillerin tanısında görüntüleme bulgularının yanısıra hastanın klinik, laboratuvar ve fizik muayene bulgularının bilinmesi önemlidir. Hastanın yaşı (hastanın pre veya postmenapozal olması), kanaması olup olmadığı, gebelik testi pozitifliği, adet düzensizliği veya adet gecikmesi, ateşi olup olmadığının bilinmesi radyolojik tanıda önemli rol oynar. En sık karşılaştığımız jinekolojik acilleri şu şekilde sıralamak mümkündür;

- Ektopik Gebelik
- Pelvik İnflamatuvar Hastalık
- Tuboovaryan Abse
- Adneksiyel Torsiyon
- Uterus Perforasyonu
- Ovulasyon Ağrısı (Mittelschmerz)
- Dismenore
- Toksik Şok Sendromu
- Disfonksiyonel uterin kanama

Ektopik Gebelik: Uterus kavitesi dışına implante olmuş gebelik ektopik (dış) gebelik olarak adlandırılır ve tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %1'inde görülür. Ektopik gebelik genellikle fallop tüplerine yerleşir (%95-99) ve fallop tüpünün de en sık ampuller bölgesine lokalize olur. Diğer lokalizasyondaki yerleşimler (ovaryan, servikal, abdominal, vb.) ise nadir olarak görülür. Ektopik gebeliğin klinik önemi; uterus dışı bir yerde gelişen gebelik odağı için bu lokalizasyonun yeterli olmaması ve sonuçta hayatı tehdit edici kanamaya neden olmasıdır. Özellikle β -HCG kullanımı ve transvaginal ultrasonografi ile ektopik gebelik tanısı kolay ve gecikmeden konulabilmektedir (1). Ektopik gebelikte hızlı ve doğru tanı ile acil müdahale yapılmalı ve fertilitate korunmaya çalışılmalıdır. Ektopik gebelik için risk faktörleri arasında geçirilmiş pelvik enfeksiyon, geçirilmiş ektopik gebelik, geçirilmiş tubal cerrahi ve intrauterin araç takılması sayılabilir. Adet gecikmesi ile beraber düzensiz kanaması olan β -Hcg pozitif ancak ultrasonografi ile intrauterin kese görülemeyen reproduktif çağıdaki her kadında akla gelmelidir (2). Abdominal hassasiyet, kasık ağrısı, adneksiyel kitle, uterus büyümesi, rüptür ve kanamanın boyutuna bağlı periton irritasyon bulguları, taşikardi, taşipne ve ortostatik değişiklikler olabilir. Ektopik gebelik olgularında β -hCG mutlaka pozitifdir. Normal bir

gebelikte kanda bakılan β -hCG 36-48 saatte bir, ikiye katlanır ektopik gebelikte ise bu düzenli artış izlenmez. Bunun dışında serum progesteronu, kreatin kinaz, relaxin, prorenin gibi değerlere de bakılabilir. Ektopik gebelik tanısında altın standart ise laparoskopide ektopik gebelik odağının görülmesidir. Ayırıcı tanıda akut apandisit, adneksiyel torsiyon, abortus, korpus luteum kisti, pelvik inflamatuvar hastalık, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu mutlaka akla gelmelidir. Ektopik gebelik tedavisinde amaç mevcut patolojiyi düzeltirken, hastanın fertilite istemi varsa fertilesinin zarar görmemesini sağlamaktır. Tedavi ektopik gebelik odağının rüptüre olup olmamasına, sağlam olan tubanın durumuna göre ve hastanın fertilizasyon arzusuna göre cerrahi veya medikal olarak planlanır. Medikal tedavide metotreksat kullanılır. Genellikle rüptüre olmamış, gebelik kesesi 4 cm'den küçük ve fetal kalp hareketi olmayan ektopik gebelik olgularında medikal tedavi uygulanabilir. Tedavi dozu ise metotreksat için 50 mg/m² veya 1 mg/kg şeklindedir. Metotreksat tedavisinin en sık karşılaşılan yan etkisi mukozittir. Bunun için hastaya folinik asit verilir. Daha az sıklıkla karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, pansitopeni gibi yan etkiler de olabilir. Cerrahi tedavide laparoskopi ve laparotomi uygulanabilir. Laparoskopi ile lineer salpingostomi, parsiyel salpenjektomi, tubal sağma (milking) yapılabilir. Ektopik gebelikte laparotomi şiddetli kanama, laparoskopi esnasında adnekslerin yeterince görüntülenememesi veya ektopik gebeliğin abdominal, intersisyel veya kornual ovaryen lokalizasyonda olması nedeni ile tercih edilir (3).

Pelvik İnflamatuvar Hastalık: Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH); vulva, vajen ve endoservikste mikrobiyotiklerin gebelik ve cerrahi girişim ile ilgili olmadan endometrium, tuba uterina, over ve komşu yapılara asendan olarak ilerlemesi ile gelişen akut bir sendromdur (4). Bu hastalık hayati tehlike yaratan ağır klinik tablolara ilerleyebilmesi ve infertilite nedeni olabilmesi nedeni ile erken tanı konulması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. PIH'nın bir bölümünün asemptomatik olması ve klinik semptomlarının pek çok hastalıkla karışabilmesi nedeniyle gerçek insidansının bilinmesi oldukça zordur. Risk faktörleri arasında 25 yaş altında olma, alt genital yol enfeksiyonları, multiple cinsel partner, üst genital organlara müdahaleler sayılabilir (3). Pelvik enfeksiyon geçiren hastalarda tekrar pelvik enfeksiyon, tubal infertilite, dış gebelik ihtimali artar. Kronik pelvik ağrı ve menstruasyon bozuklukları görülebilir. Pelvik enfeksiyonlar genellikle mikst enfeksiyonlardır. Neisseria gonorrhoeae, chlamydia trachomatis, anaerob mikroorganizmalar, fakültatif anaerob mikroorganizmalar etyolojide suçlanan patojenlerdir. Pelvik enfeksiyonlar asemptomatik olup sessiz bir seyirde gösterebilirler. Semptomlar genelde adet dönemini sırasında veya bitiminde kendini gösterir. Hastalar genelde yoğun mukopürülan akıntı, kasık ağrısı ve ateş yüksekliği ile başvururlar. Çok yaygın bir enfeksiyon varsa karaciğer kapsülünün inflamasyonu ile sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Labaratuvar olarak mutlaka β -HCG değeri kontrol edilerek hastanın gebelik ile ilgili olabilecek akut durumları ekarte edilmelidir. Oral ölçüm ile $>38,3$ derece ateş, C-reaktif protein (CRP) artışı, sedimentasyon artışı, tam kanda lökosit artışı, bazen karaciğer enzimlerinde hafif yükselme olur. Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulabilmesi mümkün değildir. Daha farklı olarak vajinal akıntıdan yapılacak sürüntü örneklerinde etkenin üretilmesi kesin tanı sağlar. Hastaların ayaktan takip veya hastane yatışı verilerek takip edilecekleri mevcut semptomları ve labaratuvar bulgularına göre karar verilir. Pelvik inflamatuvar hastalıkta hastaneye yatış endikasyonları şöyle sıralanabilir; madde bağımlılığı, apse şüphesi, $> 38,3$ ateş olması, adölesan hasta grubu, yaygın peritonit tablosu, kesin tanı konulamaması, ayaktan tedavide başarısızlık şeklindedir. PIH olgularında belirti ve semptomlar hastalığın seyrine ve tutulan organlara göre değişkenlik gösterir. Asemptomatik olguların yanı sıra semptomları hafif olan olgular da mevcuttur. Ağrı hastaların en sık şikayeti genellikle bilateral alt kadranda hassasiyet vardır. Ateş tanı için şart olmasa da %35-40'ında görülebilir. Vajinal akıntı; servisit, endometrit veya ek olarak vaginit olduğunda ortaya çıkar ve mukopürülandır. Geç dönemde peritonitise bağlı irritasyon sonucu bulantı ve kusma görülebilir. Bimanuel muayenede servikal

ve uterin hassasiyet, laboratuvar bulgularında lökositoz, sola kayma, artmış sedimentasyon hızı ve CRP saptanabilir. Klamidya ve gonokok enfeksiyonları için kültür alınmalıdır. Ultrasonografide tuba ve overleri hatta bazen uterusu içine alan multiloküler kistik genişlemeler görülebilse de pelvik enfeksiyonların tanısında her zaman yeterli olmayabilir bu durumda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tercih edilebilir. PIH tanısının doğrulanmasında laparoskopi altın standarttır (5). Ayırıcı tanıda akut apandisit, ektopik gebelik, rüptüre korpus luteum kisti, divertikülit, enfekte septik abortus, adneksiyel kitle torsiyonu, leiomyom dejenerasyonu, endometriozis, akut üriner sistem enfeksiyonları, enterit ve ülseratif kolit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinde uygun olan uzun dönem sekelleri önlemektir. Antibiyotik tedavisi kombine antibiyotik tedavisi şeklinde olmalıdır (6).

Tuboovaryan apse: Akut salpenjit sekeli olan tuboovaryan abseler genellikle bilateralidir. Klinik olarak karşımıza pelvik ağrının değişik şiddetleri ile karşımıza çıkabilir. Hastalarda ateş, taşikardi, bulantı-kusma, alt kadranslarda rebound ve hassasiyet ve hatta ileus olarak çıkabilir. Rüptüre olmuş tuboovaryan abseler septik şoka neden olabilirler. Laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon hızı ve CRP artmış olabilir. Ultrasonografi ayırıcı tanıda kullanılabilir (3). Ayırıcı tanıda over kisti veya tümör torsiyonu, bozulmamış ektopik gebelik, periappendiküler abse, uterin myom, hidrosalpenks, perfore apandisit akla gelmelidir.

Tedavide asemptomatik ise pelvik enfeksiyon tedavisi yapılır, semptomatik tuboovaryan abselerde ise hasta yakın takibe alınmalıdır ve 3'lü antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Eğer kitlede değişiklik olmazsa, büyüme olursa veya rüptür olursa laparoskopi veya laparotomi ile drenaj veya absenin ortadan kaldırılması gerekebilir. Fertilité istemi olmayan ileri yaştaki kadınlarda total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) standart tedavi seçeneğidir.

Adneksiyel torsiyon: Adneks torsiyonu (tek başına over ya da daha sık overle birlikte tuba uterina) en sık sağ overde olmakla birlikte, %10 hastada diğer overde de torsiyon olur. Over torsiyonuna yol açan patolojiler; polikistik over, dermoid kistler, over kistleri, gebeliğin korpus luteum kistleri olarak sınıflandırılabilir. Postmenopozal dönemde torsiyon, over neoplazmi ile birliktedir. Prepubertal kızlarda normal over de dönebilir (7)

Myom Torsiyonu ve Dejenerasyonu: Uterusta yer alan myomların vasküler beslenmelerinin yetersizliği nedeni ile dejenerasyon gelişir. Torsiyone olan uterin myomlar genellikle pedinküllüdürler. Genellikle gebelik döneminde sıktır. Hastalar ani başlayan karın ağrısı ile başvururlar. Ateş ve bulantı, kusma eşlik edebilir. Leiomyom torsiyonu sonucu enfarkt, nekroz, iskemik gangren veya peritonit gelişebilir (8).

Uterus Perforasyonu: Uterus perforasyonu genellikle iatrojeniktir ve sıklıkla cerrahi işlemler sırasında (küretaj, histerometri kullanımı, kriminal abortus küretajı, histeroskopi) meydana gelir. Hastaya antibiyotik tedavisi başlanır ve uterotonikler verilir. Eğer perfore olan kısım büyük ise cerrahi müdahale gerekebilir. Bu durumda laparotomi veya laparoskopi ile müdahale edilebilir.

Dismenore: Dismenore adetten önce veya adet sırasında şiddetli pelvik ağrı olarak tanımlanır. Dismenore etyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere 2'ye ayrılır. Primer dismenore endometriyal prostoglandin sentezi sonucu gelişen herhangi bir organik patolojinin eşlik etmediği menstruel ağrıdır. Yapılan çalışmalarda bu bayanların serumlarında ve adet kanlarında PGE2 VE PGF2 düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Genelde adet kanaması ile başlar ve 48-72 saat içinde sonlanır, muayenede pelvik patoloji yoktur. Primer dismenore tedavisinde amaç prostoglandinlerin üretilmesini azaltmaktır. Prostoglandin sentezini baskılayan ilaçlar; asetil salisilik asit ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar veya kombine oral kontraseptifler kullanılabilir. Primer dismenore ovülasyonlu sikluslarda görülür. Oral

kontraseptif ilaçlar ovülasyonu engelleyerek, prostoglandin sentezini azaltarak ve dökülmesi gereken endometrium tabakasını azaltarak etki ederler. Nadiren cerrahi işlem gerekebilir (3). Sekonder dismenore; genellikle menarştan yıllar sonra ortaya çıkarlar ve menstrüasyondan 1-2 hafta önce başlayıp birkaç gün sonrasına kadar devam eder. En sık nedeni endometriozistir. Diğer nedenleri arasında adenomyozis, enfeksiyonlar, geçirilmiş ameliyatlara bağlı adhezyonlar veya rahim içi araç kullanımı sayılabilir. Tedavide, etyolojiye yönelik tedavi uygulanır. Adhezyonlar laparoskopi ile, endometriozis cerrahi rezeksiyon veya gonodotropin releasing hormon analogları ile tedavi edilebilir. İleri yaş ve çocuk istemi yoksa hastaya total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi uygulanabilir ancak bu işlem son çare olarak düşünülmelidir (3).

Toksik Şok Sendromu: Ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, kusma, ishal, belirgin hipotansiyon ve şokla karakterize, ciltte daha geç dönemde deskuamosyonla sonuçlanan yaygın eritematöz döküntülerle seyreden çok ağır bir klinik tablodur. Septik şokun altında değerlendirilir. Staph. aureus'un toksik şok sendromu toksini 1 (TSST- 1) ve bazen Stafilokokal enterotoksin-B veya streptokokların streptokokal pirojenik eksotoksinleri gibi faktörler birer süper antijen olarak dolaşımdaki T lenfositlerin bir kısmını stimüle eder ve şoka neden olan mediatörlerin salınımını tetiklerler. Sıklıkla vaginal tampon kullananlarda, penetran veya nonpenetran travmalardan sonra, cerrahi girişim veya su çiçeği ve influenza sonrasında görülür. Menstruel toksik şok sendromundan vaginal tamponlar sorumludur. Bu nedenle bu tip tamponlar piyasadan çekilmiş ve üretimlerine son verilmiştir.

Kaynaklar:

1. Charles B. Hammond, Kevin E. Bachus, William N. Spellacy. Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, Yüce Yayınları. 7. baskı 1997; ss: 187-201.
2. Preston C. Sacks. Ektopik Gebelik. Alexander F. Burnett. Clinical Obstetric And Gynecollogy; Blackwell Sience. 2003; ss: 322-7.
3. Gezginç K, Bülent Ş. Jinekolojik Aciller Klinikte Obstetrik Ve Jinekoloji; Çiçek N, Mungan T; Güneş Kitabevi. 2007; ss: 617-27.
4. Altınok, A. Tanık. Pelvik Enflamatuvar Hastalık, Cinsel Yolla Bulasan Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi, Ed. Olcay Neyzi, Nuray Yolsal. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı ISBN 975-95863-3-9. s 61.
5. Altınok T. I.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi. No:61 2008; 201-8.
6. Hemsell DL, Ledger WJ, Martens M, Monif GR, Osborne NG, Thomason JL. Concerns regarding the Centers for Disease Control's published guidelines for pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 2001; 32: 103-7.
7. Allison SO, Lev-Toaff AS. Acute pelvic pain: what we have learned from the ER. Ultrasound Q 2010; 26: 211-8.
8. Gupta S, Manyonda I. Acute complications of fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23: 609-17

Antimikrobiyal Peptidlerin Antikanser Etkileri

Özge ÖZTÜRK ÇİMENTEPE

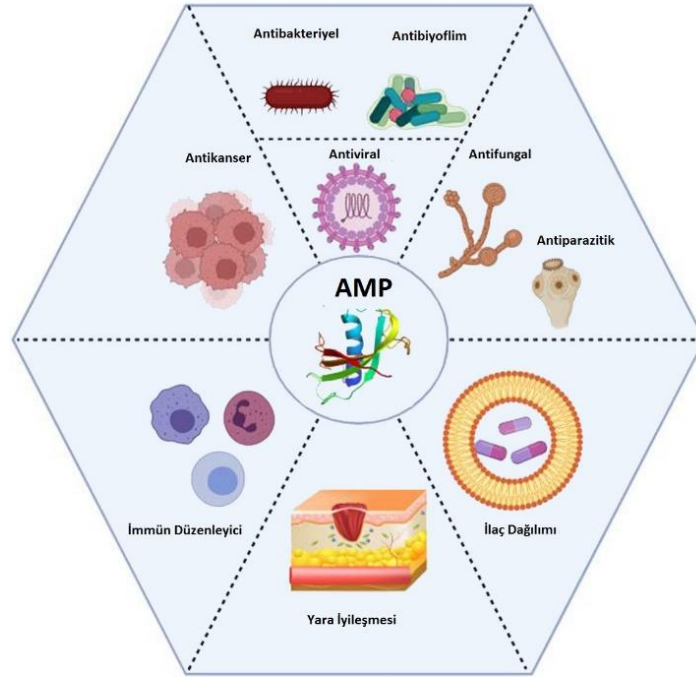
Giriş

Kanser tedavisi, yüksek ölüm oranı olması sebebi ile dünya çapında halk sağlığı üzerindeki en büyük zorluklardan biri olmaya devam etmektedir. (Bhatia & ark., 2012). Cerrahi işlemler, radyoterapi, kemoterapi veya bu tedavilerin bir kombinasyonunu içeren mevcut terapötik stratejiler hastanın yaşam kalitesini uzatmaktadır (Abbas & Rehman, 2018). Ancak birçok engeller ilaçların etkinliğini etkileyebilir veya sınırlayabilir. Örneğin, kemoterapi direncine yol açan tümör veya çevreleyen mikroçevre içindeki karmaşıklık ve heterojenlik sebebiyle ilaca erişim tüm tümör hacmiyle sınırlıdır (Bhatia & ark., 2012). Diğer bir engel ise, sağlıklı hücreler üzerinde toksik yan etkilere neden olan bazı antikanser ilaçların özgüllüğünün olmamasıdır (Raileanu, Popescu & Bacalum, 2020).

Moleküler biyolojinin gelişmesiyle birlikte günümüzde kanser tedavisi kemoterapi ve radyoterapiden ziyade bir yandan sağlıklı dokuların hasar görmesini önleyen diğer yandan kanserin daha etkin tedavisini sağlayan kanserin moleküler hedeflenmesine kaymıştır (Zhong & ark., 2021). Yeni antikanser stratejileri arayışında, laboratuvarlarda test edilmiş ve geleneksel ilaçların eksikliklerinin ötesine geçmesi beklenen en çekici bileşiklerden bazıları antimikrobiyal peptidlerdir (AMP'ler) (Zhang, Yang & Ericsson, 2019). Bu peptitler, konağın doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel bileşenleridir ve hemen hemen omurgalı, omurgasız, bakteri, mantar ve bitki türlerinde bulunmuştur. Organizmalar çeşitli patojenlere ve stres koşullarına yanıt vermek için AMP'leri salgılar (Kawano & ark., 2020). AMP'lerin keşfi Alexander Fleming'in tükürükteki insan lizoziminin antimikrobiyal aktivitesini keşfettiği 1922 yılına kadar uzanır. Şimdiye kadar 5.000'den fazla AMP tanımlanmıştır (Ye & ark., 2020). AMP'ler değişen uzunluklarda amino asit kalıntısından oluşur. Bakteri, virus, mantar ve protozoaya karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitelere sahiptir (Zhang, Yang & Ericsson, 2019). Ayrıca AMP'lerin antibiyofilm, antiinflamatuvar ve immünomodülatör aktivitelere sahip olduğu da bildirilmiştir (Haney & ark., 2015). Klinik çalışmaların çoğu AMP'lerin antimikrobiyal özelliklerine odaklansa da, son zamanlarda yapılan birçok araştırmada bunların antikanser aktiviteye de sahip olduğu öne sürülmektedir (Şekil 1) (Zhang, Yang & Ericsson, 2019).

Çok sayıda böcek AMP'lerin meme kanseri, akciğer kanseri, melanom, lösemi ve lenfoma gibi farklı kanserli hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkileri bildirilmiştir (Tonk, & Rahnamaeian, 2016). Hem antimikrobiyal hem de antikanser aktivitelere yer alan bu katyonik düşük moleküler ağırlıklı yapılar antikanser peptitleri (ACP'ler) olarak adlandırılır. AMP'ler/ACP'lerin katyonik, yüksek hidrofobiklik ve amfipatik yapıları hücre zarları için bir afinite sağlar (Zhang, Yang & Ericsson, 2019). Bu özellikleri sayesinde, ACP'ler kanser hücresi direnç gelişmesini engelleyen bir kaynak olarak kabul edilebilir. Kanser hücrelerinin dış zarları, normal hücre zarlarına göre daha fazla negatif yüklü moleküle sahiptir. Bu özellik, ACP'lerin elektrostatik etkileşimlerle kanser hücrelerine bağlanmasını kolaylaştırır ve nekroz veya apoptozu indükleyerek kanser hücre zarlarının seçici olarak bozulmasına yol açar (Deslouches

& Di, 2017). Bununla birlikte ACP'ler, biyouyumluluk, yüksek terapötik etki, hedef hücrelerde düşük ortaya çıkma riski, sentezleme ve değiştirme kolaylığı ve normal memeli hücrelerine karşı düşük toksisite dahil olmak üzere benzersiz özelliklere sahiptir (Riedl, Zweytick & Lohner, 2011, Wu & ark., 2014). Ayrıca bu bileşikler, klinik uygulamalar için uygun olmalarını sağlayan in vivo kısa yarı ömürleri ile immünojeniktirler (Tonk, & Rahnamaeian, 2016). Moleküler özellikler ve gözlemlenen özellikler göz önüne alındığında ACP'ler geleneksel kemoterapiye umut verici bir alternatif olarak tanımlanabilir (Wu & ark., 2014).



Şekil 1. Antimikrobiyal peptitlerin klinik uygulamaları

Antimikrobiyal peptitlerin Sınıflandırılması, Yapıları ve Özellikleri

Antimikrobiyal peptidler amino asit bileşimi ve konak orijini açısından değişken olan küçük moleküler ağırlıklı oligopeptidlerdir. Bununla birlikte doğada her yerde bulunurlar ve belirli genler tarafından ekspresse edilirler. AMP veri tabanına göre (<http://aps.unmc.edu/AP>), 3.283 AMP vardır ve bunların yaklaşık 259 peptidi antikanser peptidleri olarak listelenmiştir (<https://aps.unmc.edu/AP>). AMP'ler, bu peptitlerin çeşitli amino asit bileşenlerine, kökenlerine, yapılarına ve biyolojik rollerine göre farklı kategorilerde sınıflandırılabilir. Amino asit bileşimine göre AMP'ler iki türe ayrılır: sistein içermeyen α -sarmal yapıya sahip lineer moleküller (Cecropin, Magainin) ve böcek defensin gibi disülfid köprü(ler)i olan sistein içeren polipeptitlerdir (Kościuczuk & ark., 2012).

Başka bir sınıflandırmada memelilerin AMP'leri yapılarına ve biyolojik özelliklerine göre katelisinler ve defensinler olarak sınıflandırılır (Huan & ark., 2020). Doğal sentetik veya ribozomal sentetik peptidler ve ribozomal olmayan peptidler antibakteriyel peptidler için diğer kategorilerdir (Agrawal & ark., 2017). Ayrıca elektrostatik yük AMP sınıflandırması için önemli bir özelliktir. Dolayısıyla bu özelliklerine göre katyonik peptidler ve katyonik olmayan peptidler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Ashby & ark., 2017). AMP'lerin/ACP'lerin amino asitlerinin türü, sayısı ve bileşimi biyolojik aktivitelerinde kritik bir rol oynadığından yapısal sınıflandırma şu anda en yaygın sınıflandırma yöntemidir (Li & ark., 2017).

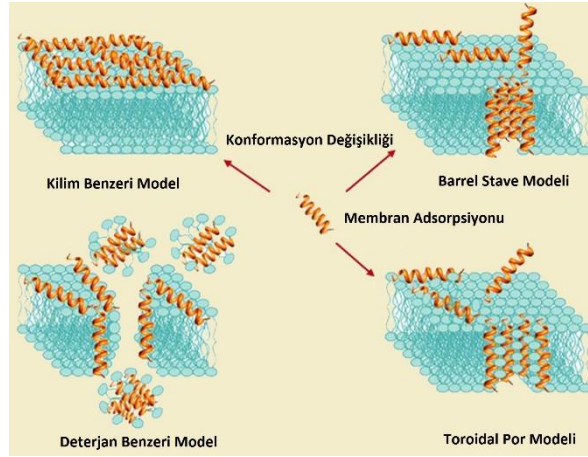
AMP'ler/ACP'ler, sekonder yapılarına göre α -sarmal çubuk konformasyonları, β -tabakalı peptidler, rastgele sarmal ve uzatılmış yapılar dahil olmak üzere dört kategoride

sınıflandırılabilir (Lee & ark., 2015). Şimdiye kadar üzerinde en çok çalışılan ACP türleri olan α sarmal peptid zinciri kısa ve düzdür ve bunlar Amfibik epidermisinde yaygın olarak bulunur (Zelezetsky & Tossi, 2006). β -tabakalı ACP'lerin çoğunluğu iki veya daha fazla disülfid bağına sahiptir. Bu ACP'ler α -sarmal ACP'lerden daha karmaşık olup genellikle bitkilerde ve hayvanlarda bulunurlar (Marsh & ark., 2007). Rastgele sarmal ACP'lerde prolin ve glisin kalıntıları genellikle bol miktarda bulunur ve tipik bir sekonder yapıdan yoksundur (Veldhuizen & ark., 2014). Siklik lineer yapılardan daha kararlıdır ve baştan sona bir siklizasyon omurgasından veya sistein düğümleri oluşturan S-S bağlarından oluşurlar (Xi, Liu & Yang, 2020).

Antimikrobiyal Peptitlerin Biyolojik Fonksiyonu

AMP'ler viruslar, bakteriler, mantarlar ve hatta memeli hücreleri dahil olmak üzere çeşitli türlere karşı geniş bir aktivite yelpazesine sahiptir. Ancak, hareket ettikleri moleküler mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Literatürde AMP'ler geleneksel antibiyotiklere göre daha geniş bir antibakteriyel etki gösterdikleri için sıklıkla "antibiyotiklere umut verici bir alternatif" olarak anılmaktadır (Haney, Straus & Hancock, 2019). Örneğin, insan katelisinidin LL37 bakteri, mantar, küf, protozoa ve bazı zarflı viruslar için antimikrobiyal aktiviteye sahip olan katyonik ve α -sarmal yapıları bir peptittir. AMP'lerin influenza virusu, HIV, hepatit B virusu ve herpes virus gibi çeşitli DNA ve RNA virusları üzerindeki inhibitör etkileri gösterilmiştir (Rathinakumar & Wimley, 2010). Ayrıca, farklı katyonik AMP'ler her birinin tıbbi etkilerini artırmak ve hatta ikincisinin antibakteriyel kapsamını genişletmek için geleneksel antibiyotiklerle kombinasyon halinde uygulanabilir (Mahlapuu & ark., 2016).

AMP'ler/ACP'ler biyolojik işlevlerini farklı şekillerde ortaya koyarlar. AMP'lerin/ACP'lerin katyonik ve amfipatik yapıları nedeniyle doğrudan bakteri zarlarına veya kanser hücre duvarlarına bağlanma yeteneğidir (Yang & ark., 2017). Genel olarak, bu katyonik AMP'ler/ACP'ler lizin ve arginin gibi pozitif yüklü amino asitler içerir ve nötr pH'ta +2 ila +9 arasında değişen net bir pozitif yüke sahiptir (Piotrowska, Sobczak & Oledzka, 2017). Normal ökaryotik hücre zarları yüksüz nötr fosfolipitler, sfingomyelinler ve kolesterolden oluştuğu için AMP'ler/ACP'ler normal hücrelere zarar vermeden antimikrobiyal aktivite gösterebilir. AMP'ler Barrel-Stave modeli, toroidal por modeli, kilim benzeri modeli ve deterjan benzeri model dahil olmak üzere farklı modellerde bakteri zarlarına bağlanır (Lee, Hall & Aguilar, 2016) (Şekil 2). AMP'lerin mikrobiyal zarlarla etkileşimi enzimatik olmayan zar bozulması yoluyla mikroorganizmaların öldürülmesine yol açar. Antimikrobiyal peptidlerin başlıca aileleri olan defensinler ve katelisinidinler, bakteri zarında gözenekler oluşturarak ve ardından gözeneklere peptitler yerleşerek zarın bütünlüğünü bozar, bu sayede hedeflenen mikroorganizmaların parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açar (Huan & ark., 2020). Fosfolipaz A2 (PLA2) gibi bazı AMP'ler enzimatik sindirim yoluyla bakteri zarlarını bozar. Bununla birlikte bazı peptitler, hücre zarına zarar vermeden enzim aktivitesini bloke etme, biyofilm oluşumunu engelleme, DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, protein sentezini baskılama gibi hücre içi fonksiyonlarını inhibe ederek ve normal fizyolojik aktivitelerini bozarak bakterileri öldürürler (Haney & ark., 2015).



Şekil 2. Ekstrasellüler AMP modelleri

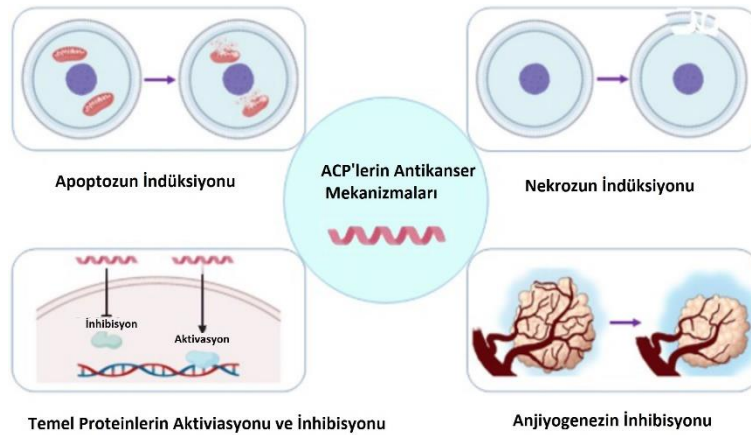
Antikanser Peptidlerin Antikanser Mekanizmaları

Tümör tedavisinde önemli başarılar elde edilmesine rağmen kanserli hücrelerin özel genetik özellikleri ve tümör mikroçevresi (TME) durumu ile ilgili tümörün ilerlemesini ve ölümcül sonuçlarını kontrol etmede önemli engeller vardır. Temel olarak karsinogenez, genetik ve/veya epigenetik hücresel özelliklerdeki değişikliğin, etkilenen hücrelerde immün kaçış, kontrolsüz hücre bölünmesi, anormal metabolizma, ölümsüzlük ve hücresel yapının değişmesi gibi malign özellikleri indükleyen bazı hücresel yolları tetiklemesi ile başlar (Hanahan & Weinberg, 2011). Plazma zarının tüm hücre içeriğini örttüğü ve dış faktörleri temsil eden bir bileşik olduğu göz önüne alındığında plazma zarı bileşenlerindeki değişiklik, malign süreçlerde kritik öneme sahiptir. Plazma zarı yapısı proteinlerin bir çift fosfolipid tabakası içinde aktığı sıvı-mozaik modele uyar. Bu modelde proteinler serbestçe dönebilir, yanıl olarak hareket edebilir ve plazma katmanları arasında yükselebilir veya alçalabilir (Zalba & Ten Hagen, 2017). Hem normal hem de malign hücreler, plazma zarlarındaki sıvı-mozaik modele uysa da normal ve malign hücreler arasında zar bileşiminde önemli farklılıklar vardır. Yükselmiş reaktif oksijen türleri (ROS) ve hipoksi gibi değiştirilmiş TME plazma membran fosfolipidlerinin düzenli modelini değiştirerek fosfolipid taşıyıcılarını düzensizleştirir (Ran, Downes & Thorpe, 2002). Özellikle fosfatidilserin (PS) ve fosfatidiletanolamin (PE) gibi anyonik fosfolipitler iç kısımdan dış tarafa hareket ederek ekstra membran negatif yüküne ve transmembran potansiyelinin artmasına neden olur (Leite & ark., 2015). Membran yüzeyi değişiklikleri artan negatif yük ile sınırlı değildir. Malign hücre zarlarının peptit ve diğer dış molekül adezyonu için bağlanma alanını artıran daha önemli sayıda mikrovillus içerdiği gösterilmiştir (Teixeira, Feio & Bastos, 2012).

Hücresel değişikliklerin yanı sıra, tümörün ilerlemesi TME'nin unsurlarını değiştirir. Besinlerin ve oksijenin yüksek ve hızlı tüketimi ile birlikte metabolik maddelerin birikmesinin tümör gelişimini engellediği gösterilmiştir. Böylece kanser hücreleri istenmeyen TME koşullarının üstesinden gelmek için uyumlu özellikleri benimser (Teleanu & ark., 2020). Kanser hücreleri "Warburg etkisi" olarak adlandırılan tümör hücrelerinin aerobik yerine fermentasyonu tercih ettiği glikolizle ilişkili proteinleri (GLUT1, GLUT3, LDHA ve PKM2) değiştirerek metabolik yollarını yeniden programlar (Semenza, 2009). Ayrıca oksijen gerilimi sümüklü böcek, N kaderin, salyangoz, E-kadherin ve vimentinin ekspresyonu etkiler ve TME'deki matris metaloproteinazların (MMP'ler) miktarlarını yükseltir. Sonunda epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) tümör metastazının temel bir faktörü olarak geliştirir. (Zhao & ark., 2014). Hipoksi ve diğer TME faktörleri de anjiogenin, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), TGF- β , temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), fokal adezyon kinaz (FAK), Src,

MMP-2, MMP-9 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi artırır. (Jiang & ark., 2020). Ayrıca TME tümörün başlangıcından kanserin ilerlemesine ve yakın veya uzak dokuların metastaza kadar tüm neoplazm progresyon aşamalarına aracılık eder (Jang, Kim & Surh, 2021).

Kemoterapötik ilaç direnci kanserli hastalarda istenilen terapötik sonuçlara ulaşmayı engelleyen önemli bir faktördür. Tümör heterojenitesi immün cevapdan kaçınma, TME durumu ve kanser kök hücrelerinin varlığı kanser hücrelerinin ilaç direncine katkıda bulunur (Vasan, Baselga & Hyman, 2019). Bu ilaçlar ayrıca yorgunluk, ishal, kabızlık, göğüs ağrısı, mukozit, ağrı, kızarıklık, kusma ve anemi gibi istenmeyen yan etkiler oluşturur (Pearce & ark., 2017). Kanser tedavisindeki zorluklar sebebiyle uygun ve hedefe yönelik bir tedavi stratejisi geliştirmek hastanın yaşam kalitesini için önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AMP'lerin kanser tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım olarak kullanılmasını önerilmektedir. Birçok çalışma, AMP'lerin membran lizisi veya por oluşumuna neden olarak seçici olarak kanser hücrelerinin apoptozu ve nekrozunu indüklediğini bildirmiştir (Deslouches & Di, 2017). Anyonik fosfolipitlere bağlı negatif dış zar yükü katyonik AMP ile anyonik kanser hücrelerinin etkileşimini artırır (Balasubramanian & Schroit, 2003). Kanser hücre zarının anyonik fosfolipidlerine ek olarak neoplastik durumda müsinler ve heparan sülfat proteoglikanlar gibi bazı anyonik glikoproteinlerin konsantrasyonu artırır bu da AMP-kanser hücre zarı etkileşiminin artmasına sebep olur. Ayrıca normal hücrelere göre daha fazla mikrovillüs varlığı AMP'lerin hücre zarı ile etkileşimini kolaylaştırır (Deslouches & Di, 2017). AMP-membran etkileşimini takip eden bir sonraki adım hedeflenen kanser hücrelerine AMP'nin penetrasyonudur. AMP'ler hücrelere enerjiye bağımlı veya enerjiden bağımsız olmak üzere iki farklı şekilde girer. Arginin ve lizin gibi pozitif yüklü amino asitler içeren AMP'lerin enerjiye bağımlı bir yol seçtiği, MMGP1 ve maganin gibi diğer AMP'lerin ise enerjiden bağımsız doğrudan hücre penetrasyonu yoluyla kanser hücrelerinin içine ulaştığı öne sürülmüştür (Guterstam & ark., 2009, Pushpanathan & ark., 2012). AMP'lerin kanser hücre zarına bağlanmasını takiben kanser hücre zarının bütünlüğünü değiştirerek, bazı hücre içi yolları değiştirerek, anjiyogenezi yolunu inhibe ederek ve AMP ve kanser türlerine bağlı olarak bağışıklık sistemini etkileyerek antineoplastik etkilere neden olabilirler. (Harris & ark., 2013, Schweizer, 2009). ACP'lerin çeşitli etki mekanizmaları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Antikanser peptidlerin farklı mekanizmaları

Antimikrobiyal Peptidlerin Çeşitli Kanser Tiplerinde Antineoplastik Roller

Mesane Kanseri

Kanser vakaların yaklaşık %3'ü ve tüm kanser ölümlerinin %2.1'i mesane kanser etkenidir (Richters, Aben & Kiemeney, 2020). Kanser evresine bağlı olarak temel kemoterapötik rejimler, doksorubisin, epirubisin gibi antrasiklinlerden ayrıca metotreksat, vinblastin ve sisplatinde oluşur (Peyton & ark., 2018). Birçok AMP'ler hücre içi yollara müdahale ederek veya hücre zarlarını bozarak mesane kanserine karşı terapötik etkiler göstermiştir. Cecropin A ve Cecropin B'nin tümör hücresi proliferasyonunu azaltarak DNA sentezini inhibe ederek ve tümör hücrelerini doğrudan parçalayarak antineoplastik rol oynayabileceği gösterilmiştir (Suttman & ark., 2008). Başka bir çalışmada, Magainin II'nin çoklu ilaç direnci (MDR) fenotipinden etkilenmeden doza bağlı bir şekilde mesane kanseri hücre proliferasyonunu baskılayabildiğini göstermiştir. Magainin II, WST-1 testine dayalı olarak ortalama 198,1 mM (52,4–484,03 mM) ve BrdU testine dayalı olarak 75,2 mM (31,0–135,3 mM) IC₅₀ ile tüm mesane kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik etkiler görülmüştür. (Lehmann & ark., 2006). Wang ve ark. yaban arısından Polybia Paulista'nın zehirini elde ederek polybia-mastoparan I'nin (MPI) hücre zarını bozarak mesane ve prostat tümör hücrelerinin çoğalmasını önlediğini tespit etmiştir (Wang & ark., 2008).

AMP'lerin etkinliğinin artırılması için antineoplastik etkilerini optimize etmeye ve yeni terapötik uygulama yöntemleri geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Polybia'nın intravezikal bir şekilde uygulandığında transmukozal penetrasyonda zorluklarla karşılaştığı belirtilmektedir. Düşük penetrasyon oranı mesane duvarının özel histolojisine ve terapötik etkiyi sınırlayabilen polibiya-MPI'nin yüksek moleküler ağırlığına ve hidrofilikliğine bağlanır. Li ve ark. F-PEI'deki florlu zincirlerin hidrofobik ve lipofobik özellikleri nedeniyle çapraz zar, transmukozal ve intratümöral penetrasyon yeteneği sergileyen polibiya-MPI için etkili bir formülasyon tasarlamak üzere florlanmış polietilenimin (F-PEI) sentezlemiştir. Ortotopik mesane tümörlü farelerde polibiya-MPI/F-PEI (kontrol grupları için %33'e kıyasla MPI/F-PEI grubu için hayatta kalma oranı %83) nanoparçacıklarının intravezikal uygulaması, dört hafta içinde yaşam süresinin uzamasına ve tümör büyümesinin baskılanmasına neden olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası tümör hacim oranı kontrol grubunda 13 iken tedavi grubunda 2'ye düşmüştür (Li & ark., 2019). Başka bir çalışmada, Huang ve ark. etkili bir antineoplastik peptit olarak pardaxin (GE33) kullanarak bir kanser aşısı tasarlamıştır. İnaktive edilmiş fare mesane tümörü hücre lizatları ile birlikte in vivo pardaxin uygulamasının nitroz oksit (NO) sekresyonunu iyileştirdiğini göstermiştir (Huang & ark., 2013). NO'nun kaynağa, üretim düzeyine ve tümör mikroçevresine bağlı olarak antitümörjenik etkilere neden olabileceği belirtilmiştir (Mintz & ark., 2021). Ayrıca, aşılanmış farelerde tümörün büyümesinin önlendiğini ve sitotoksik T hücrelerinin, monositlerin, T-yardımcı hücrelerinin ve NK hücrelerinin arttığını göstermiştir. Fare makrofajlarında monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), IL-6 ve IL-12 seviyelerinin artmasıyla bağışıklık cevabın kolaylaştırdığı görülmüştür. Pardaxinin etkili inflamatuvar rolüne ek olarak VEGF ekspresyonunda da azalma gözlenmiştir (Huang & ark., 2013).

Mesane kanserinde AMP'lerin kullanması umut verici olsada klinik öncesi sonuçları bilim insanlarını AMP'leri klinik uygulamaya teşvik etmiştir. Ayrıca AMP'lerin mesane kanseri tedavisindeki güvenliği ve etkinliği ve uygun dozla ilgili bazı kritik sorular sebebiyle AMP'leri klinik uygulamaya girilmesi söz konusu olamamıştır. Bazı çalışmalarda AMP'lerin stabilite, etkinlik ve biyoyararlanımı artırmak için modifikasyonu değerlendirilmiş olsa da, AMP modifikasyonunda yeni yaklaşımlar geliştirmek için temel bir gereklilik vardır.

Meme Kanseri

Ulusal Kanser Enstitüsüne göre meme kanseri ABD'de kadın ölümlerinin ikinci temel sebebidir. Meme kanserinin farklı sınıflandırması, terapötik ve takip yaklaşımlarını belirlemek için kullanılır. Hastalığın evresi ve tümörün özelliklerine göre siklofosamid, doksorubisin, taksan gibi birçok kemoterapötik ilaç, hormon bazlı ve monoklonal antikor ilaçlar meme kanserinin tedavisinde kullanılır (Slamon & ark., 2021). Ancak meme kanserinin heterojen doğası ve terapötik girişimlerin yan etkileri tedavilerin başarı oranını düşürmüştür.

AMP'ler hücre zarı bozulması, mitokondriyal bağımlı apoptoz, bazı hücre içi yolları tetikleme ve çekirdeği bozma gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla meme kanseri hücrelerinde antineoplastik özellikler gösterirler. Memeli kaynaklı AMP'lerin meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkiler gösterebildiği gösterilmiştir. Örneğin, sığır laktoferrinin bir peptit fragmanı olan sığır laktoferrisinden (Lf_{cinB}) türetilen peptitler, 22 µM'lik bir konsantrasyonda meme kanseri hücreleri için sitotoksiktir (Vargas Casanova & ark. 2017). Bir biyoinformatik çalışmada, E-kobon ve ark. dev Afrika salyangozlarının HPLC ile altı fraksiyonuna ayrılmış *Achatina fulica* mukusun, meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksitesi değerlendirilmiştir. HPLC değerlendirmelerinde dev Afrika salyangozlarının mukozasının F1, F2, F3, F4, F5 ve F6 olarak adlandırılan altı tepe noktası (fraksiyon) içerdiğini göstermiştir. F2 ve F5 fraksiyonlarındaki 16 proteinin meme kanseri hücre hatlarında önemli sitotoksiteyi indüklediğini bulmuşlardır. Bu küçük katyonik amfipatik peptitlerin yeni antikanser ilaç gelişimi için umut verici ajanlar olabileceğini göstermiştir (E-Kobon & ark., 2016). Hsiao ve ark. sert kene l'in tükürük bezlerinden izole edilen Ixosin-B-amid'in peptit türevlerinin meme kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkilere neden olabileceğini göstermiştir. Avokadodan üretilen defensinin Apaf-1 sitokrom c, kaspaz 7 ve 9 gibi intrinsik apoptoz yolu faktörlerinin gen ekspresyon seviyelerini değiştirebileceği gösterilmiştir. Ayrıca defensin mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybına ve kanser hücresi ölümüyle sonuçlanan MAPK p38'in fosforilasyonunu arttırmıştır (Guzmá & ark., 2016). Başka bir çalışmada AMP'lerin hücre içi sitotoksik mekanizmalarının rolü araştırılmıştır. *Oreochromis niloticus*'tan üretilen tilapia piscidin 4'ün (TP4) meme kanseri hücrelerinde kalsiyum homeostazını bozarak FosB adlı bir aktivatör protein-1 (AP-1) proteinini indüklediğini bildirmiştir (Ting & ark., 2016). Fos ailesinin bir üyesi olan FosB, JUN ailesinin proteinleri ile dimerize olur ve sonuç olarak AP-1'i oluşturur. Hücrelerin apoptoza uğradığı durumlarda AP-1, Fos ve JUN proteinlerinin düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (Ameya, Wisniewska & Weitzman, 2003). Bu nedenle FosB aşırı ekspresyonu meme kanseri hücre apoptozunu artırır. Diğer yandan, bazı AMP'ler kanser hücrelerini kaspazdan bağımsız ve bağımlı bir şekilde etkiler. Wang ve ark. temporin-1CEa'nın kaspazdan bağımsız ve bağımlı yollarda kanser hücresi ölümünü indükleyebileceğini göstermiştir. Temporin-1CEa kanser hücresi zarını bozarak hücre yüzeyi fosfatidilserin maruziyetine, plazma zarı geçirgenliğinde artışa ve hızlı transmembran potansiyel depolarizasyona neden olur. Bu AMP ayrıca kontrolsüz hücre içi kalsiyum kaçığına, mitokondriyal membran potansiyelinin değiştirilmesi ve ROS'un aşırı üretimine sebep olarak mitokondriyal bağımlı yollarda da etki gösterir. AMP'lerin daha yüksek konsantrasyonlarının hücre zarı bozulmasına neden olduğu daha düşük konsantrasyonların ise mitokondriyal bağımlı yollar yoluyla hücre ölümüne neden olduğu görülmüştür (Wang & ark., 2016).

Meme kanserinin önemli komplikasyonlarını kontrol etmek için yeni terapötik yaklaşımların getirilmesi gerekir. Ameliyatların, özellikle total mastektominin, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği göz önüne alındığında ameliyatsız girişimlerin yapılması arzu edilen bir yaklaşım olmaktadır (Arroyo & López, 2011). AMP'ler, meme kanserlerinde hem mitokondriyal bağımlı hem de mitokondriyal bağımsız şekillerde güçlü antineoplastik etkiler göstermiştir. Ayrıca AMP'lerin kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon

tedavisi birçok bilim insanı tarafından incelenmiştir (Hilchie & ark., 2011, Avand, Akbari & Shafizagan, 2018). Bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel terapötik yaklaşımlarla birlikte AMP'lerin kullanılması, daha iyi hasta sonuçları için umudu artırabilir. Ancak olası yan etkileri ve uygun doz ve verilmiş yolunun belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolorektal Kanser

Kolorektal karsinomlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genleri gibi spesifik genlerdeki farklı mutasyonlara dayalı olarak ailesel, sporadik ve kalıtsal olarak sınıflandırılır. Kolorektal kanserin heterojenliğinin yanı sıra ilgili gen mutasyonlarının ve moleküler yolların geniş spektrumu tedavisini zorlaştırmaktadır (Marmol & ark., 2017). AMP'lerin kolorektal kanser hücrelerine karşı antineoplastik etkileri geniş çapta incelenmiştir. Kolorektal kanserde AMP'ler için sitotoksiteyi indüklemek, metabolik profili değiştirmek, hücre döngüsü düzenleyici proteinler ve mikroRNA'ların aktivitesi dahil olmak üzere farklı mekanizmalar önerilmektedir. Akrepten elde edilen BmKn2 peptidinin insan kolon kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Arpornsuwan & ark., 2014). Başka bir çalışmada, *Klebsiella pneumoniae*'dan salınan bir bakteriyosin olan 5ng mikrosin E492'nin (MccE492) intratümör uygulaması zebra balığı modelinde ksenograft kolorektal tümör hücre kütlelerini kontrol grubuna kıyasla 3,5 kat daha fazla azaltmıştır (Varas & ark., 2020). Güçlü bir bakteriyosin ve antibakteriyel peptit olan nisin karsinoembriyonik antijen (CEA), karsinoembriyonik hücre adezyon molekülü 6 (CEAM6), MMP2F ve MMP9F genlerini downregüle ederek kolon adenokarsinom hücrelerinin proliferasyonunu ve metastatik ilerlemeyi engellemiştir (Norouzi & ark., 2018).

Diğer bir mekanizma olarak, kolorektal kanser hücrelerinin 177 hücre içi metabolitinin ve 113 salgı metabolitinin analizi FF/CAP18 ile tedavi edilen hücrelerde doza bağlı bir şekilde metabolik profillerinde (glikoliz, pürin metabolizması ve Krebs döngüsü) önemli değişiklikler gösterir (Kuroda & ark., 2015). Hipoksinin, kanserin başlamasında ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar. Yeterli kan olmadığı zaman hızlı tümör büyümesinden dolayı TME'de genellikle hipoksi mevcuttur. Bu durum glikolitik metabolizma, anjiyogenez ve diğer biyolojik mekanizmalarda yer alan genleri düzenleyerek tümörün ilerlemesinde rol oynayan hipoksi ile indüklenebilir faktörün (HIF) salınımını etkileyebilir. Tümör hücreleri ATP üretmek için glikolizi oksidatif fosforilasyona (OXPHOS) tercih eder. Şekil 4'te gösterildiği gibi HIF, kanser metabolizmasını aerobik glikolize doğru yeniden programlayarak, GLUT1 yoluyla glikoz alımını ve monokarboksilat taşıyıcı (MCT) 4 aracılığıyla laktat klirensini artırır. Tümör hücrelerinin bu değiştirilmiş enerji metabolizması antikanser ajanlar için idealdir. ACP'lerin kanser hücrelerinde ROS üretimini artırmak için glikoliz ve/veya mitokondriyal solunumu bozabileceği, bunun da apoptotik bir yolla hücre ölümüne yol açabileceği bildirilmektedir (Kuroda & ark., 2015). Bu anlamda FF/CAP18, tümör hücrelerinde Warburg etkisini azaltır ve glikoz metabolizmasını pentoz fosfat yoluna (PPP) doğru kaydırır (Zamaraeva & ark., 2005). Bazı araştırmalara göre AMP'ler hücre döngüsü düzenleyici proteinleri indükleyerek antikanser etkiler gösterebilir. Örneğin, sığır laktoferrin ve LfcinB, p53, p21, BRC1, CHK ve ATM yollarını tetikleyerek proapoptotik aktiviteler göstermiştir. Bu yolların aktivasyonu esas olarak DNA hasarına yanıt olarak hücre döngüsünün durmasıyla sonuçlanır (Jiang & Lönnnerdal, 2017). Buna karşılık, bazı çalışmalar AMP'lerin antineoplastik etkilerini hücre döngüsü düzenleyici sinyal yollarından bağımsız olarak indüklediğini öne sürmektedir. Örneğin FF/CAP18, mitokondriyal membranı depolarize ederek insan kolon kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiler sağlamıştır. Bununla birlikte, FF/CAP18'in antiproliferatif etkisi p53 sinyal yolundan bağımsızdır (Kuroda & ark., 2012).

AMP'ler ve kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon tedavisi de kolorektal kanserde değerlendirilmiştir. Raileanu ve ark. Gramicidin A ve doksorubisinin kolorektal kanser hücrelerinden sferoidlere karşı etkinliğini değerlendirmiştir. Kanser hücresi canlılığının değerlendirilmesi hem doksorubisin hem de Gramicidin A'nın ayrı ayrı kanser hücresi sferoidlerine karşı sitotoksik etkilere neden olduğunu, bunların kombinasyonun da kanser hücresi canlılığını sinerjik olarak azalttığını doğrulamıştır (Raileanu, Popescu & Bacalum, 2020). Kolorektal kanser tedavisi için yeni bir ilaç dağıtım platformu olarak Fan ve ark. docetaxel ve LL37'nin biyobozunur ve enjekte edilebilir bir nanopartikül-hidrojel bileşimini tasarlamıştır. Bu bileşik, kolorektal peritoneal karsinomatozis fare modelinde esas olarak neoplastik hücrelerde apoptozu artırarak ve mikrodamar yoğunluğunu azaltarak kolorektal tümörlerin büyümesi üzerinde inhibe edici etkiler görülmüştür. Temel olarak endotel hücrelerinde bulunan trombosit endotel hücre adezyon molekülünü (PECAM 1) değerlendirerek, docetaxel ve LL37'nin nanoparçacık-hidrojel bileşiminin docetaxel ve LL37'nin serbest kombinasyonuna kıyasla fare modelinin tümöründe anjiyogenezi önemli ölçüde inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (Fan & ark., 2015). Çok sayıda prelinik in vitro çalışma ve yetersiz in vivo deneyler, AMP'lerin tek başına veya geleneksel kemoterapi ile kombine olarak yüksek dozda spesifik olmayan ve zararlı sitotoksik ajanlara dayanan mevcut kemoterapötik rejimlere etkili ve güvenli bir terapötik alternatif geliştireceğini göstermiştir. (Chauhan, Dhawan & Saini, 2021). Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyotanın değerli bir AMP kaynağı olduğu düşünüldüğünde tasarlanmış mikroorganizmaların kullanılması, AMP'lerin kolorektal kanserde önleme ve terapötik rolünü iyileştirmede etkili olabilir.

Glioblastoma

Glioblastoma (GBM) veya astrositom derece IV primer beyin kanserinin en agresif türüdür. GBM'li yeni teşhis edilen hastalar için cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolomid (TMZ) gibi standart tedavilere rağmen ortalama 12 ila 15 aylık tanı sonrası sağkalım ile en yüksek ölüm oranıyla karşı karşıya kalmıştır (Tewarie & ark., 2021). GBM'nin düşük hayatta kalma oranı neoplastik hücrelerin bitişik ve/veya uzak beyin dokularına sıçrama kabiliyetine ve TMZ kemoterapötik ilaç direncine bağlıdır.

Çalışmalar AMP'lerin GBM tümör ilerlemesini farklı şekillerde azaltabileceğini göstermiştir. Turna kurbağası deri salgılarından klonlanan Ranatuerin-2PLx (R2PLx), GBM neoplastik hücrelerinde apoptozu indüklemiştir (Guzmá & ark., 2016). Guo ve ark. Brezilya sarı akrep zehiri Tityus serrulatus'un cDNA kütüphanesini değerlendirerek iki yeni AMP bulmuştur. Bu AMP'leri Tityus serrulatus antimikrobiyal peptid (TsAP)1 ve TsAP2 olarak adlandırdılar ve glioblastoma hücrelerine karşı etkisiz ve orta derecede sitotoksikite gösterirler. Bu AMP'lerin katyonikliğini artırmak için kalıntıları ekstra pozitif değişiklikler sağlayan lisil kalıntılarıyla nötr yan zincirlerle değiştirerek TsAP1 ve TsAP2'yi tasarlamıştır. Böylece hem TsAP1'in hem de TsAP2'nin antineoplastik etkisini artmıştır (Guo & ark., 2013). GBM kanser hücrelerindeki karmaşık hücre içi sinyal yolları göz önüne alındığında GBM'de AMP'lerin antineoplastik etki mekanizmalarının bulunması bu proteinlerin terapötik yaklaşımlarda uygulanmasını geliştirebilir (Chen & ark., 2020). Tilapia piscidin 3'ün (TP3) GBM hücre göçünü ve metastazını iki farklı yolla azalttığı gösterilmiştir. Birincisi ERK, p38 ve JNK'nın fosforilasyonunu inhibe eden TP3'ün sıçan sarkom virüsü (RAS) protein aktivitesinin önlenmesidir. Bu faktörlerin aktivasyonu ve uygun işlevi hücre dışı matris (ECM) yapısal bileşenlerini bozabilen matris metaloproteinaz 2/9 (MMP2/9) üretimi için gereklidir. ECM, protein benzeri fokal adezyonları (FA'lar) düzenleyerek kanser hücresi göçünü teşvik etmek için önemli bir rol oynar. Başka bir deyişle, TP3 fokal adezyon kinazı (FAK) inhibe ederek paxillin'i etkiler ve FA'ları azaltır (Cuddapah & ark., 2014). Antimikrobiyal peptid TP4 mitokondriyal disfonksiyonu indükleyerek ve mitokondriyal hiperpolarizasyonu hızla teşvik

ederek hücre içi ROS üretimini yükseltir. Mitokondriyal hiperpolarizasyon hücre nekrozu ile sonuçlanırken apoptoz mitokondriyal polarizasyon kaybından kaynaklanır. Böylece TP4, p53 durumundan bağımsız olarak antineoplastik etkiler gösterir ve bunları hem normal hem de mutant p53 GBM kanser hücrelerine karşı yeterli antineoplastik protein olarak ortaya çıkarır. Ayrıca TP4, ROS üretimini indüklemenin yanı sıra katalaz ve glutatyon peroksidazı (GPx) baskılayarak ve GBM hücrelerinde sitotoksikliği artırarak antioksidan savunmaları azaltır (Su, Pan & Chen 2019).

Kolorektal kanser hücrelerinin karmaşık hücre içi yolları dikkate alındığında AMP'ler antineoplastik etkilerini yalnızca geleneksel hücre zarını bozmakla değil aynı zamanda ERK, p38, JNK ve FAK gibi kritik sinyallere müdahale ederek de indüklemiştir (Cuddapah & ark., 2014). Ayrıca TP4, p53 durumundan bağımsız olarak umut verici antikanser etkiler göstermiştir, bu da bu AMP'yi bozulmuş p53 mutasyonları olan GBM kanser hücrelerinin tedavisi için daha uygun hale getirmektedir.

Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) dahil olmak üzere akciğer kanseri %20'lik 5 yıllık sağkalım oranıyla dünya çapında kanser ölümlerinin en önde gelen sebeplerinden biridir (Bray & ark., 2018). Özellikle evre III ve IV'deki KHDAK hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %15-20'dir (www.cancer.net). Tedavi stratejileri diğer kanserlerde olduğu gibi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi ve palyatif tedaviden oluşmaktadır (Lee & ark., 2018). AMP'ler, akciğer kanseri tedavisinin prelinik çalışmalarında sitotoksisite, antiproliferasyon, hücre yapışmasını azaltma, tübülünlere müdahale etme ve anti-anjiyogenez gibi umut verici antineoplastik özellikler göstermiştir. Bombinin H4 (100–1,5 mM) ve temporin A (100–50 mM), akciğer kanseri hücrelerinde sitotoksik etkilere neden olmuştur. Ayrıca bu AMP'ler, bombinin H4 ve temporin A kontrol hücrelere kıyasla düşük hemolitik aktivite göstermiştir (Swithenbank & ark., 2020).

AMP'ler akciğer kanserinde anti-anjiyojenik etkilere de sahiptir. LfcinB'nin H460 hücrelerinde VEGF geninin transkripsiyonunu ve translasyonunu baskıladığı belirtilmiştir. LfcinB'ye karşılık olarak ROS oluşumunu artırmış glutatyon peroksidaz (GPX) 1/2, SOD3 ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin translasyonunu baskılamıştır. Ayrıca hayvan modellerinde akciğer tümörlerinin büyümesini azaltmıştır (Wang & ark., 2015). AMP'lerin akciğer kanseri üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar sayesinde AMP'lerin akciğer kanserindeki antikanser rolünün anlaşılmasına sebep olmuştur. Klinik öncesi sonuçlar AMP'lerin akciğer kanserinde sitotoksik, antiproliferatif ve anti anjiyojenik etkilerini göstermiştir. Bununla birlikte, olası kombinasyon terapötik yaklaşımların yanı sıra diğer antikanser mekanizmalarına aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hematolojik Maligniteler

Hematolojik maligniteler esas olarak kan, kemik iliği ve lenf düğümlerindeki neoplastik etkilerden kaynaklanır. Temel lösemi türleri akut miyeloid (AML), kronik miyeloid (KML), akut lenfositik (ALL) ve kronik lenfositiktir (KLL). Aynı zamanda Hodgkin ve Hodgkin dışı (NHL) (Banerjee, Parasramka & Paruthy, 2018) iki tip lenfoma içerir. Hematolojik maligniteler tüm dünyada hastalarda yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır (Keykhaei & ark., 2021). AMP'ler hematolojik malignitelerde önemli terapötik etkiler göstermiştir. Çeşitli hematolojik maligniteler göz önüne alındığında AMP'lerin antineoplastik etkilerinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması yeni terapötik yöntemler konusundaki çalışmalar geliştirecektir. Mısır akrebinin (*Scorpiomaurus palmatus*) zehirinden türetilen yeni AMP'ler olan Smp24 ve

Smp43 akut miyeloid ve lenfoid lösemi hücre hatlarında hücre canlılığını azaltmıştır (Elrayess & ark., 2020). Multipl miyelom hücrelerinde NRC-03 ve NRC-07 sitotoksitesinin değerlendirilmesi esas olarak membran hasarı ve DNA bölünmesi yoluyla önemli hücre ölümü göstermiştir. Ayrıca NRC-03'ün intratümöral uygulaması bağışıklık yetersizliği olan fare modellerinde multilemyeloma ksenogreftlerinin ilerlemesini azaltmıştır (Hilchie & ark., 2013).

LL-37'nin kaspazdan bağımsız ve AIF'ye bağlı olarak mitokondri ile ilişkili bir yol aracılığıyla apoptozu indüklediği gösterilmiştir. LL-37'ye maruz kalma durumunda AIF'nin hücre mitokondrisinden çekirdeğe translokasyonunu tetikleyerek kromatin yoğunlaşmasını ve programlanmış hücre ölümüyle sonuçlanan DNA parçalanmasını etkinleştirir (Sevrioukova, 2011). AMP'nin neden olduğu hücre içi kalsiyum sızıntısının kanser hücresi ölümünü tetikleyebileceği gösterilmiştir. AMP'ler ile kombinasyon tedavisinin uygulanması AMP bazlı aşılarda kullanılması hematolojik maligniteler alanında incelenmiştir. Sitozin arabinosid (Ara-C) AML hastalarında farmakolojik rejim olarak kullanılan standart bir kemoterapötik ilaçtır. Gelişmekte olan ilaç direnci ve önemli yan etkiler Ara-C kullanımındaki kritik zorluklardır (Dennis & ark., 2021). PFR ve Ara-C kombinasyonunun bir fare modelinde AML ksenogreft tümör büyümesini önemli ölçüde baskıladığı gözlenmiştir. Ayrıca, karaciğer ve böbrekte önemli genel yan etkiler veya toksisite görülmemiştir (Lv & ark., 2019).

AMP'lerin kanser tedavisinde kullanılmasına yönelik yeni bir yaklaşım aşısı tasarlamaktır. AMP'lerin çeşitli kanser türlerinde görülebilen ortak antineoplastik özelliklerinin yanı sıra kansere karşı AMP bazlı aşılarda kullanılması kanserin önlenmesini iyileştirebilir ve kanser tedavisinde umut verici beklentiler sağlayabilir.

Sonuçlar

Kanserleri önlemek ve tedavi etmek için yeni ajanlar elde etme ihtiyacı ACP'lerin araştırmasına yönlendirmektedir. Bu açıdan ACP'ler yeni antikanser ilaçlar ve aşılarda üretmek için umut verici ajanlar olarak kabul edilir. Bazı ACP'lerin, hem in vitro hem de in vivo sayısız kanser hücre tipinde antiproliferatif ve proapoptotik olduğu gösterilmiştir, bu da mevcut incelemede ele alınan kanser tedavisini değerlendiren klinik deneylere yol açmaktadır. Bu bağlamda, yeni moleküler hedeflerin keşfi de dahil olmak üzere ACP'lerin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan tasarlama yöntemlerinin gelişimi yeni ACP ajanlarının tespitini önemli ölçüde etkileyecektir. Klinik uygulamalardaki birçok zorluğun üstesinden gelinmesi gerekse de, doğal ve sentetik AMP'ler ilaç şirketleri için çekici kaynaklar olmaya devam etmektedir. ACP'lerin tasarımı ve sanal tarama ile birleştirilen proteomik/genomik teknolojiler antikanser peptidlerin ticari gelişimini kolaylaştırmada faydalı olabilir. Birlikte ele alındığında ACP'ler, gelecekte yeni vakaları ve ölüm oranlarını azaltmak için antikanser ilaçlar veya aşılarda geliştirmeye yönelik yeni bir stratejinin ortaya çıkışının habercisi olabilir.

KAYNAKÇA

- Abbas, Z., Rehman, S. (2018). An Overview of Cancer Treatment Modalities. *Neoplasm* 1:139–57. doi: 10.5772/intechopen.76558
- Agrawal, S., Acharya, D., Adholeya, A., Barrow, C.J., Deshmukh, S.K. (2017). Nonribosomal Peptides From Marine Microbes and Their Antimicrobial and Anticancer Potential. *Front Pharmacol* 8:828. doi: 10.3389/fphar.2017.00828
- Ameyar, M., Wisniewska, M., Weitzman, J.B. (2003). A Role for AP-1 in Apoptosis: The Case for and Against. *Biochimie* 85(8):747–52. doi: 10.1016/j.biochi.2003.09.006
- Arpornsuwan, T., Sriwai, W., Jaresitthikunchai, J., Phaonakrop, N., Sritanaudomchai, H., Roytrakul, S. (2014). Anticancer Activities of Antimicrobial BmKn2 Peptides Against Oral and Colon Cancer Cells. *Int J Pept Res Ther* 20(4):501–9. doi: 10.1007/s10989-014-9417-9
- Arroyo, J.M.G., López, M.L.D. (2011). Psychological Problems Derived From Mastectomy: A Qualitative Study. *Int J Surg Oncol* 2011:132461. doi: 10.1155/2011/132461
- Ashby, M., Petkova, A., Gani, J., Mikut, R., Hilpert, K. (2017). Use of Peptide Libraries for Identification and Optimization of Novel Antimicrobial Peptides. *Curr topics Med Chem* 17(5):537–53. doi: 10.2174/1568026616666160713125555.
- Avand, A., Akbari, V., Shafizadegan, S. (2018). In Vitro Cytotoxic Activity of a Lactococcus Lactis Antimicrobial Peptide Against Breast Cancer Cells. *Iran J Biotechnol* 16(3):231–20. doi: 10.21859/ijb.1867
- Balasubramanian, K., Schroit, A.J. (2003). Aminophospholipid Asymmetry: A Matter of Life and Death. *Annu Rev Physiol* 65(1):701–34. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142459
- Banerjee, S., Parasramka, M.A., Paruthy, S.B. (2018). Garcinol: Preclinical Perspective Underpinning Chemo- and Radiosensitization of Cancer. Role Nutraceuticals Chemoresistance to Cancer: Elsevier; p:297–324. doi: 10.1016/B978-0-12-812373-7.00015-2
- Bhatia, S., Frangioni, J.V., Hoffman, R.M., Iafrate, A.J., Polyak, K. (2012). The Challenges Posed by Cancer Heterogeneity. *Nat Biotechnol* 30(7):604–10. doi: 10.1038/nbt.2294.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer J Clin* (2018) 68 (6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Chauhan, S., Dhawan, D.K., Saini, A., Preet, S. (2021). Antimicrobial Peptides Against Colorectal Cancer-A Focused Review. *Pharmacol Res* 105529:1–29. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105529
- Chen, X., Pan, Y., Yan, M., Bao, G., Sun, X. (2020). Identification of Potential Crucial Genes and Molecular Mechanisms in Glioblastoma Multiforme by Bioinformatics Analysis. *Mol Med Rep* 22(2):859–69. doi: 10.3892/mmr.2020.11160
- Cuddapah, V.A., Robel, S., Watkins, S., Sontheimer, H. (2014). A Neurocentric Perspective on Glioma Invasion. *Nat Rev Neurosci* 15(7):455–65. doi: 10.1038/nrn3765.
- Dennis, M., Burnett, A., Hills, R., Thomas, I., Ariti, C., Severinsen, M.T., et al. (2021). A Randomised Evaluation of Low-Dose Cytosine Arabinoside (Ara-C) Plus Tosedostat Versus Low-Dose Ara-C in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia: Results of the LI-1 Trial. *Br J Haematol* bjh.17501:298–308. doi: 10.1111/bjh.17501

Deslouches, B., Di, Y.P. (2017). Antimicrobial Peptides With Selective Antitumor Mechanisms: Prospect for Anticancer Applications. *Oncotarget* 8 (28):46635. doi: 10.18632/oncotarget.16743

E-Kobon, T., Thongararm, P., Roytrakul, S., Meesuk, L., Chumnannpuen, P. (2016). Prediction of Anticancer Peptides Against MCF-7 Breast Cancer Cells From the Peptidomes of *Achatina Fulica* Mucus Fractions. *Comput Struct Biotechnol J* 14:49–57. doi: 10.1016/j.csbj.2015.11.005

Elrayess, R.A., Mohallal, M.E., El-Shahat, Y.M., Ebaid, H.M., Miller, K., Strong, P.N., et al. (2020). Cytotoxic Effects of Smp24 and Smp43 Scorpion Venom Antimicrobial Peptides on Tumour and non-Tumour Cell Lines. *Int J Pept Res Ther* 26(3):1409–15. doi: 10.1007/s10989-019-09932-1

Fan, R., Tong, A., Li, X., Gao, X., Mei, L., Zhou, L., et al. (2015). Enhanced Antitumor Effects by Docetaxel/LL37-Loaded Thermosensitive Hydrogel Nanoparticles in Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Int J Nanomed* 10:7291. doi: 10.2147/IJN.S89066

Guo X, Ma C, Du Q, Wei R, Wang L, Zhou M, et al. Two Peptides, TsAP-1 and TsAP-2, From the Venom of the Brazilian Yellow Scorpion, *Tityus Serrulatus*: Evaluation of Their Antimicrobial and Anticancer Activities. *Biochimie* (2013) 95(9):1784–94. doi: 10.1016/j.biochi.2013.06.003

Guterstam, P., Madani, F., Hirose, H., Takeuchi, T., Futaki, S., Andaloussi, S.E., et al. (2009). Elucidating Cell-Penetrating Peptide Mechanisms of Action for Membrane Interaction, Cellular Uptake, and Translocation Utilizing the Hydrophobic Counter-Anion Pyrenebutyrate. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembr* 1788(12):2509–17. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.09.014

Guzman-Rodriguez, J.J., Lopez-Gomez, R., Salgado-Garciglia, R., Ochoa-Zarzosa, A., Lopez-Meza, J.E. (2016). The Defensin From Avocado (*Persea Americana* Var. *Drymifolia*) PaDef Induces Apoptosis in the Human Breast Cancer Cell Line MCF-7. *Biomed Pharmacother* 82:620–7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.048

Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144(5):646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013

Haney, E.F., Straus, S.K., Hancock, R.E. (2019). Reassessing the Host Defense Peptide Landscape. *Front Chem* 7:43. doi: 10.3389/fchem.2019.00043

Haney, E.F., Mansour, S.C., Hilchie, A.L., de la Fuente-Núñez, C., Hancock, R.E. (2015). High Throughput Screening Methods for Assessing Antibiofilm and Immunomodulatory Activities of Synthetic Peptides. *Peptides* 71:276–85. doi: 10.1016/j.peptides.2015.03.015

Harris, F., Dennison, S.R., Singh, J., Phoenix, D.A. (2013). On the Selectivity and Efficacy of Defense Peptides With Respect to Cancer Cells. *Med Res Rev* 33 (1):190–234. doi: 10.1002/med.20252

Hilchie, A.L., Conrad, D.M., Power Coombs, M.R., Zemlak, T., Doucette, C.D., Liwski, R.S., (2013). et al. Pleurocidin-Family Cationic Antimicrobial Peptides Mediate Lysis of Multiple Myeloma Cells and Impair the Growth of Multiple Myeloma Xenografts. *Leukemia lymphoma* 54(10):2255–62. doi: 10.3109/10428194.2013.770847

Hilchie, A.L., Doucette, C.D., Pinto, D.M., Patrzykat, A., Douglas, S., Hoskin, D.W. (2011). Pleurocidin-Family Cationic Antimicrobial Peptides are Cytolytic for Breast Carcinoma Cells and Prevent Growth of Tumor Xenografts. *Breast Cancer Res* 13(5):1–16. doi: 10.1186/bcr3043

Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., Yi, H. (2020). Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol* 11:2559. doi: 10.3389/fmicb.2020.582779

Huang, H-N., Rajanbabu, V., Pan, C-Y., Chan, Y-L., Wu, C-J., Chen, J-Y. (2013). A Cancer Vaccine Based on the Marine Antimicrobial Peptide Pardaxin (GE33) for Control of Bladder-Associated Tumors. *Biomaterial* 34(38):10151–9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.041

Jang, J.H., Kim, D.H., Surh, Y.J. (2021). Dynamic Roles of Inflammasomes in Inflammatory Tumor Microenvironment. *NPJ Precis Oncol* 5(1):18. doi: 10.1038/s41698-021-00154-7.

Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Zhang, S., Gong, Z., et al. (2020). The Role of Microenvironment in Tumor Angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 39 (1):204. doi: 10.1186/s13046-020-01709-5

Jiang, R., Lönnerdal, B. (2017). Bovine Lactoferrin and Lactoferricin Exert Antitumor Activities on Human Colorectal Cancer Cells (HT-29) by Activating Various Signaling Pathways. *Biochem Cell Biol* 95(1):99–109. doi: 10.1139/bcb-2016-0094

Kawano, Y., Jordan, O., Hanawa, T., Borchard, G., Patrula, V. (2020). Are Antimicrobial Peptide Dendrimers an Escape From ESKAPE? *Adv Wound Care (New Rochelle)* 9(7):378–95. doi: 10.1089/wound.2019.1113

Keykhaei, M., Masinaei, M., Mohammadi, E., Azadnajafabad, S., Rezaei, N., Saeedi Moghaddam, S., et al. (2021). A Global, Regional, and National Survey on Burden and Quality of Care Index (QCI) of Hematologic Malignancies; Global Burden of Disease Systematic Analysis 1990-2017. *Exp Hematol Oncol* 10(1):11. doi: 10.1186/s40164-021-00198-2

Kościuczuk, E.M., Lisowski, P., Jarczak, J., Strzałkowska, N., Jóźwik, A., Horbańczuk, J., et al. (2012). Cathelicidins: Family of Antimicrobial Peptides. A Review. *Mol Biol Rep* 39(12):10957–70. doi: 10.1007/s11033-012-1997-x

Kuroda, K., Fukuda, T., Yoneyama, H., Katayama, M., Isogai, H., Okumura, K., et al. (2012). Anti-Proliferative Effect of an Analogue of the LL-37 Peptide in the Colon Cancer Derived Cell Line HCT116 P53+/+ and P53. *Oncol Rep* 28(3):829–34. doi: 10.3892/or.2012.1876.

Kuroda, K., Fukuda, T., Isogai, H., Okumura, K., Krstic-Demonacos, M., Isogai, E. (2015). Antimicrobial Peptide FF/CAP18 Induces Apoptotic Cell Death in HCT116 Colon Cancer Cells via Changes in the Metabolic Profile. *Int J Oncol* 46(4):1516–26. doi: 10.3892/ijo.2015.2887

Lee, H.T., Lee, C.C., Yang, J.R., Lai, J.Z., Chang, K.Y. (2015). A Large-Scale Structural Classification of Antimicrobial Peptides. *BioMed Res Int* 2015:1–6. doi: 10.1155/2015/475062

Lee, T.H., Hall, K.N., Aguilar, M.I. (2016). Antimicrobial Peptide Structure and Mechanism of Action: A Focus on the Role of Membrane Structure. *Curr Top Med Chem* 16(1):25–39. doi: 10.2174/1568026615666150703121700

Leite, N.B., Aufderhorst-Roberts, A., Palma, M.S., Connell, S.D., Neto, J.R., Beales, P.A. (2015). PE and PS Lipids Synergistically Enhance Membrane Poration by a Peptide With Anticancer Properties. *Biophys J* 109(5):936–47. doi: 10.1016/j.bpj.2015.07.033.

Lee, W.H., Loo, C.Y., Ghadiri, M., Leong, C.R., Young, P.M., Traini, D. (2018). The Potential to Treat Lung Cancer via Inhalation of Repurposed Drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 133:107–30. doi: 10.1016/j.addr.2018.08.012.

Lehmann, J., Retz, M., Sidhu, S.S., Suttman, H., Sell, M., Paulsen, F., et al. (2006). Antitumor Activity of the Antimicrobial Peptide Magainin II Against Bladder Cancer Cell Lines. *Eur Urol* 50(1):141–7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.043

Li, Y., Xiang, Q., Zhang, Q., Huang, Y., Sui, Z. (2012). Overview on the Recent Study of Antimicrobial Peptides: Origins, Functions, Relative Mechanisms and Application. *Peptides* 37(2):207–15. doi: 10.1016/j.peptides.2012.07.00

Li, G., Lei, Q., Wang, F., Deng, D., Wang, S., Tian, L., et al. (2019). Fluorinated Polymer Mediated Transmucosal Peptide Delivery for Intravesical Instillation Therapy of Bladder Cancer. *Small* 15(25):1900936. doi: 10.1002/sml.201900936

Lv, Y., Shao, G., Zhang, Q., Wang, X., Meng, Y., Wang, L., et al. (2019). The Antimicrobial Peptide PFR Induces Necroptosis Mediated by ER Stress and Elevated Cytoplasmic Calcium and Mitochondrial ROS Levels: Cooperation With Ara-C to Act Against Acute Myeloid Leukemia. *Signal transduction targeted Ther* 4(1):1–3. doi: 10.1038/s41392-019-0073-6

Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L., Björn, C. (2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol* 6:194. doi: 10.3389/fcimb.2016.00194

Marmol, I., Sanchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., Rodriguez Yoldi, M.J. (2017). Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197

Marsh, D., Jost, M., Peggion, C., Toniolo, C. (2007). Lipid Chain-Length Dependence for Incorporation of Alamethicin in Membranes: Electron Paramagnetic Resonance Studies on TOAC-Spin Labeled Analogs. *Biophys J* 92 (11):4002–11. doi: 10.1529/biophysj.107.104026

Mintz, J., Vedenko, A., Rosete, O., Shah, K., Goldstein G, Hare JM, et al. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics. *Vaccines* (2021) 9(2):94. doi: 10.3390/vaccines9020094

Norouzi, Z., Salimi, A., Halabian, R., Fahimi, H. (2018). Nisin, a Potent Bacteriocin and Anti-Bacterial Peptide, Attenuates Expression of Metastatic Genes in Colorectal Cancer Cell Lines. *Microb Pathog* 123:183–9. doi: 10.1016/j.micpath.2018.07.006

Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, S.A., Haywood, P., Brown, C., et al. (2017). Incidence and Severity of Self-Reported Chemotherapy Side Effects in Routine Care: A Prospective Cohort Study. *PloS One* 12(10): e0184360. doi: 10.1371/journal.pone.0184360

Peyton, C.C., Tang, D., Reich, R.R., Azizi, M., Chipollini, J., Pow-Sang, J.M., et al. (2018). Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol* 4(11):1535–42. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3542

Piotrowska, U., Sobczak, M., Oledzka, E. (2017). Current State of a Dual Behaviour of Antimicrobial Peptides—Therapeutic Agents and Promising Delivery Vectors. *Chem Biol Drug design* 90(6):1079–93. doi: 10.1111/cbdd.13031

Pushpanathan, M., Rajendhran, J., Jayashree, S., Sundarakrishnan, B., Jayachandran, S., Gunasekaran, P. (2012). Direct Cell Penetration of the Antifungal Peptide, MMGP1, in *Candida Albicans*. *J Pept Sci* 18(11):657–60. doi: 10.1002/psc.2445.

Raileanu, M., Popescu, A., Bacalum, M. (2020). Antimicrobial Peptides as New Combination Agents in Cancer Therapeutics: A Promising Protocol Against HT-29 Tumoral Spheroids. *Int J Mol Sci* 21(18):6964. doi:10.3390/ijms21186964

Ran, S., Downes, A., Thorpe, P.E. (2002). Increased Exposure of Anionic Phospholipids on the Surface of Tumor Blood Vessels. *Cancer Res* 62(21):6132–40.

Rathinakumar, R., Wimley, W.C. (2010) High-Throughput Discovery of Broad-Spectrum Peptide Antibiotics. *FASEB J* 24(9):3232–8. doi: 10.1096/ fj.10-157040.

Richters, A., Aben, K.K., Kiemeny, L.A. (2008). The Global Burden of Urinary Bladder Cancer: An Update. 91. Suttman H, Retz M, Paulsen F, Harder J, Zwergel U, Kamradt J, et al. Antimicrobial Peptides of the Cecropin-Family Show Potent Antitumor Activity Against Bladder Cancer Cells. *BMC Urol* 8(1):1–7. doi: 10.1186/1471-2490-8-5

Riedl, S., Zweytick, D., Lohner, K. (2011). Membrane-Active Host Defense Peptides—Challenges and Perspectives for the Development of Novel Anticancer Drugs. *Chem Phys Lipids* 164(8):766–81. doi: 10.1016/ j.chemphyslip.2011.09.004

Schweizer, F. (2009). Cationic Amphiphilic Peptides With Cancer-Selective Toxicity. *Eur J Pharmacol* 625(1-3):190–4. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.043

Semenza, G.L. (2009). Regulation of Cancer Cell Metabolism by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Semin Cancer Biol* 19(1):12–6. doi: 10.1016/ j.semcancer.2008.11.009

Sevrioukova, I.F. (2011). Apoptosis-Inducing Factor: Structure, Function, and Redox Regulation. *Antioxid Redox Signal* 14(12):2545–79. doi: 10.1089/ ars.2010.3445.

Slamon, D.J., Leyland-Jones ,B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., et al. (2001). Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New Engl J Med* 344(11):783–92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101

Su, B.C., Pan, C.Y., Chen, J.Y. (2019). Antimicrobial Peptide TP4 Induces ROSMediated Necrosis by Triggering Mitochondrial Dysfunction in Wild-Type and Mutant P53 Glioblastoma Cells. *Cancers* 11(2):171. doi: 10.3390/ cancers11020171

Swithenbank, L., Cox. P., Harris. L.G., Dudley, E., Sinclair, K., Lewis, P., et al. (2020). Temporin A and Bombinin H2 Antimicrobial Peptides Exhibit Selective Cytotoxicity to Lung Cancer Cells. *Scientifica* 2020:1–10. doi: 10.1155/ 2020/3526286

Teixeira, V., Feio, M.J., Bastos, M. (2012). Role of Lipids in the Interaction of Antimicrobial Peptides With Membranes. *Prog Lipid Res* 51 (2):149–77. doi: 10.1016/j.plipres.2011.12.005

Teleanu, R.I., Chircov, C., Grumezescu, A.M, Teleanu DM. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *J Clin Med* (2020) 9 (1):84. doi: 10.3390/jcm9010084

Tewarie, I.A., Senders, J.T., Kremer, S., Devi, S., Gormley, W.B., Arnaout, O., et al. (2021). Survival Prediction of Glioblastoma Patients-Are We There Yet? A Systematic Review of Prognostic Modeling for Glioblastoma and Its Clinical Potential. *Neurosurg Rev* 44(4):2047–57. doi: 10.1007/ s10143-020-01430-z

- Tonk, M., Vilcinskas, A., Rahnamaeian, M. (2016). Insect Antimicrobial Peptides: Potential Tools for the Prevention of Skin Cancer. *Appl Microbiol Biotechnol* 100(17):7397–405. doi: 10.1007/s00253-016-7718-y
- Ting, C.H., Chen, Y.C., Wu, C.J., Chen, J.Y. (2016). Targeting FOSB With a Cationic Antimicrobial Peptide, TP4, for Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Oncotarget* 7(26):40329. doi: 10.18632/oncotarget.9612
- Wang, K.R., Zhang, B.Z., Zhang, W., Yan, J.X., Li, J., Wang, R. (2008). Antitumor Effects, Cell Selectivity and Structure-Activity Relationship of a Novel Antimicrobial Peptide Polybia-MPI. *Peptides* 29(6):963–8. doi: 10.1016/j.peptides.2008.01.015
- Wang, C., Zhou, Y., Li, S., Li, H., Tian, L., Wang, H., et al. (2013). Anticancer Mechanisms of Temporin-1cea, an Amphipathic α -Helical Antimicrobial Peptide, in Bcap-37 Human Breast Cancer Cells. *Life Sci* 92(20-21):1004–14. doi: 10.1016/j.lfs.2013.03.016
- Wang, S., Tu, J., Zhou, C., Li, J., Huang, L., Tao, L., et al. (2015). The Effect of Lfcin-B on Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells Is Mediated by Inhibiting VEGF Expression and Inducing Apoptosis. *Arch Pharmacol Res* 38(2):261–71. doi: 10.1007/s12272-014-0373-x
- Wu, D., Gao, Y., Qi, Y., Chen, L., Ma, Y., Li, Y. (2014). Peptide-Based Cancer Therapy: Opportunity and Challenge. *Cancer Lett* 351(1):13–22. doi: 10.1016/j.canlet.2014.05.002
- Xie, M., Liu, D., Yang, Y. (2020). Anti-Cancer Peptides: Classification, Mechanism of Action, Reconstruction and Modification. *Open Biol* 10(7):200004. doi: 10.1098/rsob.200004
- Varas, M.A., Muñoz-Montecinos, C., Kallens, V., Simon, V., Allende, M.L., Marcoleta, A.E., et al. (2020). Exploiting Zebrafish Xenografts for Testing the In Vivo Antitumorigenic Activity of Microcin E492 Against Human Colorectal Cancer Cells. *Front Microbiol* 11:405. doi: 10.3389/fmicb.2020.00405
- Vargas Casanova, Y., Rodriguez Guerra, J.A., Umana Perez, Y.A., Leal Castro, A.L., Almanzar Reina, G., Garcia Castaneda, J.E., et al. (2017). Antibacterial Synthetic Peptides Derived From Bovine Lactoferricin Exhibit Cytotoxic Effect Against MDA-MB-468 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines. *Molecules* 22(10):1641. doi: 10.3390/molecules22101641
- Vasan, N., Baselga, J., Hyman, D.M. (2019). A View on Drug Resistance in Cancer. *Nature* 575(7782):299–309. doi: 10.1038/s41586-019-1730-1
- Veldhuizen, E.J., Schneider, V.A., Agustiandari, H., Van Dijk, A., Tjeerdsma-van Bokhoven, J.L., Bikker, F.J., et al. (2014). Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of PR-39 Derived Peptides. *PloS One* 9(4):e95939. doi: 10.1371/journal.pone.0095939
- Yang, M., Zhang, C., Zhang, M.Z., Zhang, S. (2017). Novel Synthetic Analogues of Avian b-Defensin-12: The Role of Charge, Hydrophobicity, and Disulfide Bridges in Biological Functions. *BMC Microbiol* 17(1):1–14. doi: 10.1186/s12866-017-0959-9
- Ye, G., Wu, H., Huang, J., Wang, W., Ge, K., Li, G., et al. (2020). LAMP2: A Major Update of the Database Linking Antimicrobial Peptides. *Database* 2020:1–6. doi: 10.1093/database/baaa06
- Zalba, S., Ten Hagen, T.L. (2017). Cell Membrane Modulation as Adjuvant in Cancer Therapy. *Cancer Treat Rev* 52:48–57. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.008
- Zamaraeva, M., Sabirov, R., Maeno, E., Ando-Akatsuka, Y., Bessonova, S., Okada, Y. (2005). Cells Die With Increased Cytosolic ATP During Apoptosis: A Bioluminescence Study With Intracellular Luciferase. *Cell Death Differ* 12(11):1390–7. doi: 10.1038/sj.cdd.4401661

Zhang, C., Yang, M., Ericsson, A.C. (2019). Antimicrobial Peptides: Potential Application in Liver Cancer. *Front Microbiol* 10:1257. doi: 10.3389/fmicb.2019.01257

Zhao, X., Gao, S., Ren, H., Sun, W., Zhang, H., Sun, J., et al. (2014). Hypoxia-Inducible Factor-1 Promotes Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Invasion and Metastasis by Activating Transcription of the Actin-Bundling Protein Fascin. *Cancer Res* 74(9):2455–64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3009

Zhong, L., Li, Y., Xiong, L., Wang, W., Wu, M., Yuan, T., et al. (2021). Small Molecules in Targeted Cancer Therapy: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 6(1):1–48. doi: 10.1038/s41392-021-00572-w

Zelezetsky, I., Tossi, A. (2006). Alpha-Helical Antimicrobial Peptides Using a Sequence Template to Guide Structure–Activity Relationship Studies. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembr* 1758(9):1436–49. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.03.021

Absans Epilepside Fizyolojik Ve Biyokimyasal Değişikliklere Genel Bakış

Ayşegül HANİKOĞLU
Gül Büşra KAYA
Elif DELEN

Epilepsi

Epilepsi kavramının bir hastalık olduğu düşüncesi ilk defa Mısır ve eski Babil İmparatorluğu döneminde ortaya çıkmıştır (Bennewitz & Saltzman, 2009). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) meydana gelen nöbetleri “Beyindeki anormal aşırı ya da eş zamanlı nöronal aktiviteye bağlı belirtilerin geçici olarak ortaya çıkması” şeklinde ifade etmiştir (J. Y. Liu et al., 2012). Dünya geneline bakıldığında ortalama 65 milyon kadar epilepsi hastası mevcuttur. Epilepsi nöbetleri ile ilgili komorbiditeler sıklıkla görülmekte olup, mortalite oranlarında ise ciddi bir artış meydana gelmiştir. Aynı zamanda bu tarz etkilerin artarak görülmesi, epilepsiden muzdarip olan bireylerin ekonomik anlamda zor durumda kalmalarına sebep olmaktadır (Coppola, Iapadre, Operto, & Verrotti, 2017; Joan YW Liu et al., 2012). Hastalığın gidişatına bağlı olarak, nöbet geçiren bireylerin günlük aktiviteleri kısıtlı hale gelmekte ve bu bireylerin öğrenmede sıklıkla zorluk yaşadığı da görülmektedir. Bunun yanında, epilepsi insidansı çok yüksek ve genel olarak tedavi için imkânlar kısıtlı olup, bireyler tedavi olanaklarından yeterli ölçüde yararlanamamaktadır (Temkin, 1994).

Absans Epilepsi

İlk kez 1705’de Poupart absans nöbet çeşitlerini sınıflandırmış, hemen akabinde 1770’de absans epilepsi kavramına Tissot adlı bilim insanı tekrar bir tanım getirmiştir. İlk olarak 1824’de Calmeil, “epileptik absans” tanımını kullanmıştır.

Jeneralize *grand mal* nöbetleri ifade etmek için *petit mal* terimini ilk defa 1838’de Esquirol kullanmıştır. 1881’de Gowers, absans nöbetler ile ilgili detaylı bilgiler vermeye başlamıştır. 1920’li yıllarda Hans Berger, elektroensefalografi tekniği kullanarak EEG kayıtları almaya başlamış, bu sayede absans iktal deşarjlar ile ilgili klinikte daha fazla bilgiye erişmek mümkün hale gelmiştir (Gibbs, Davis, & Lennox, 1935; Penry, Porter, & Dreifuss, 1975). EEG ile birlikte video monitörizasyonu da kullanılarak, absans epilepsinin çok daha detaylı olarak araştırılması sağlanmıştır. Tüm bu gelişimsel süreci takiben, absans epilepsi ile ilgili ortaya konulan araştırmalarla ILAE, epilepsinin sınıflandırılması ve terminolojisi ile ilgili olarak büyük katkılar sağlamıştır (N. Zhao, Liu, Qiao, & Bu, 2018).

3-13 yaş aralığında görülmeye başlayan absans epilepsi nöbetlerinin, genel olarak pik yaptığı yaş aralığı ise 6-7 yaş olarak rapor edilmiştir (Richards et al., 2003). Bununla birlikte absans epilepsi nöbetleri deney hayvanlarında ve insanlarda, en doğru şekilde nöbet tanımı yapılabilen epilepsi nöbet çeşididir (Berg et al., 2010; Kisler, Nelson, Montagne, & Zlokovic, 2017; Rogawski & Löscher, 2004).

Absans epilepsi nöbetleri ani olarak meydana gelen diken-dalga deşarjları (DDD) vasıtasıyla belirlenip, nöbetlerin tanımı yapılabilmektedir. Absans epilepsi nöbetleri, uyaranlara karşı yanıtsız ve hareketsiz kalma, geçici bir bilinç kaybının meydana gelmesi, tek bir noktaya odaklanıp bakakalma şeklindeki davranışlarla tanınmaktadır. Nöbetlerin sonunda ise bireylerde görülen bu davranışlar, değişmeden sürmektedir. Klinikte ise absans nöbet geçiren bireylerde en temel ayırt edici davranışın “boş bakış” olduğu ifade edilmiştir. Gibbs ve arkadaşları ilk kez, absans nöbetlerden sonra EEG’de 3 Hz (Hertz)’lik diken-yavaş dalga kompleksi oluşumunun, kişide bilinç bozulmasını tarif eden bir durum olduğunu ifade etmiştir (Vega et al., 2011).

Absans Epilepsinin Sınıflandırılması

Absans epilepsi nöbetleri, jeneralize olup motor aktivitenin görülmediği nöbet sınıflandırılması içindedir. Absans nöbetler, ILAE tarafından 1981 yılında; hafif klonik, atonik, tonik ya da otonomik olarak bilincin zarar görmesi ile karakterize nöbet aktivitesi şeklinde sınıflandırmaya dahil edilmiştir. ILAE tarafından 2017 yılında yapılan en son sınıflandırmada absans nöbetler; atipik, tipik, miyoklonik absans epilepsi ile göz kapağı miyoklonisi biçiminde tanımlanmıştır (Blumenfeld, 2003; Treiman, 1995).

Tipik Absans Nöbetler

Tipik absans nöbetler; ani başlangıçlı, bilinçte değişim oluşturan ve şiddeti zaman içerisinde değişim gösteren jeneralize tipteki nöbetlerdir. Nöbet esnasında hafızada zayıflamalar görülse de, genellikle hafızanın ergenlik çağındaki bireylerde daha iyi korunduğu görülmektedir (Treiman, 1995). Nöbet esnasında yaygın olarak göz kapaklarında, baş kısmında, kaşta ve yüzün farklı bölgelerinde klonik hareketlere rastlanmaktadır. Genel olarak miyoklonus, ekstremitelerde fazla görülmez. Absans nöbetten önce, ağızda ve ellerde yaygın şekilde otomatizmler gözlenir ve tüm bu durumlar uzun süre boyunca sürebilmektedir. Zamanla bireylerde absans status epileptikus (ASE) nöbetleri de görülebilmektedir. ASE nöbetleri; bilişsel ve davranışsal farklılaşmanın görüldüğü, konvulsif olmayan, sürekli veya belirli aralıklarla meydana gelen idiyopatik jeneralize nöbetler içerisinde sınıflandırılan nöbetlerdir. (Karch & Goate, 2015; Treiman, 1995).

Tipik absans nöbetler esnasında diken-dalgaların oluşumu iktal evre süresince muhakkak görülür. Ergenlik döneminde görülen absans epileptik nöbetlerdeki diken-dalga deşarjlarının özelliklerine bakıldığında; düzensiz, çok daha hızlı (3.5-6 Hz) gerçekleşen ve jeneralize dalgaların çoklu şekilde görüldüğü bir nöbet tipi olduğu ifade edilebilir (Karch & Goate, 2015).

A tipik Absans Nöbetler

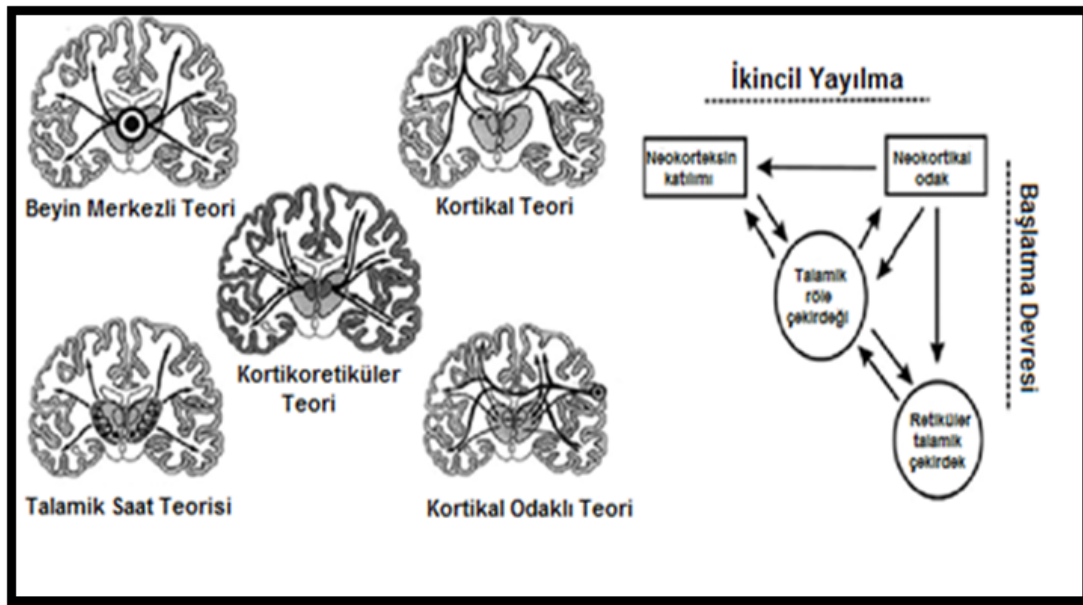
Jeneralize nöbetler sınıfına dâhil edilen diğer bir nöbet tipi de atipik absans nöbetlerdir. Bu nöbetlerde genel olarak ani başlangıç evresine az rastlanırken, bilinç kaybı yaygındır (Karch & Goate, 2015). Bu özellikleriyle atipik nöbetler, tipik absans nöbetlerden ayrılmaktadır. Nöbet esnasında gövdede ve bacaklarda çökme, baş kısmındaki kas tonusunda kayma ile hafif görülen miyoklonik gerginlik, bireylerde gözlemlenen karakteristik durumlardır.

Atipik absans nöbetler; nörolojik bozuklukların yoğun olarak meydana geldiği, epileptik ensefalopati ve öğrenme güçlüğü yaşayan Lennox-Gastaut Sendromlu çocuklarda da sıklıkla ortaya çıkan nöbetlerdir. Tipik absans nöbetler ile karşılaştırıldığında; EEG’deki iktal aşamalar çok daha yavaş seyretmekte olup, genelde 1,5-2,5 Hz aralığındaki dalgalar ortaya çıkmaktadır (Hughes, 2009).

Çocukluklarda meydana gelen tipik absans nöbetleri düzenli şekilde oluşan 3 Hz'lik jeneralize diken-dalgalar şeklindedir. Tipik absans nöbet başlangıcı 20 aylık olan 8 bebeğin EEG'leri incelenmiş, 3-4 Hz'lik diken-dalga deşarjlarının olduğu belirlenmiştir. Bu bebeklerin kendilerine uygulanan ilaç tedavisine yanıt verdikleri, bu sayede de 2-7 sene içerisinde absans nöbetlerinin düzeldiği rapor edilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkılarak, 3 yaş öncesi meydana gelen atipik absans epilepsi nöbetlerinin uygun bir prognoza sahip olduğu ifade edilebilir (Crunelli & Leresche, 2002; Shahar et al., 2007)

Absans Epilepsi Patofizyolojisi

İdiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin alt tipi olan absans nöbetlerin, kortikotalamik sistemle bağlantılı olarak meydana geldiği ifade edilmektedir. İdiyopatik jeneralize epilepsiler ile çocuklukta ortaya çıkan nöbetleri açıklamada, DDD oluşumunun altında yatan mekanizmaların açıklanabilmesi önem taşımaktadır (Crunelli & Leresche, 2002).



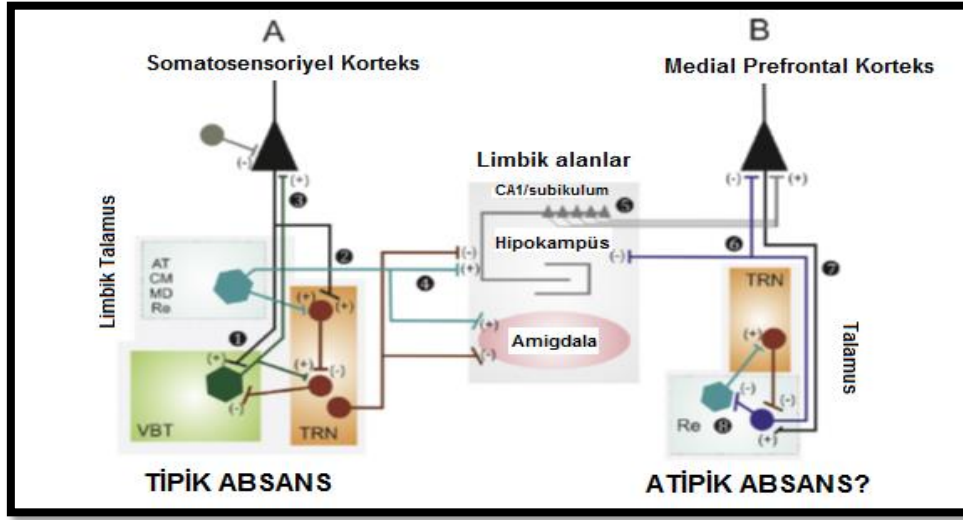
Şekil 1. Jeneralize absans epilepsi nöbetleri hakkında öne sürülen teoriler (Meeren ve ark. 2005 ve Bertram 2013'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Bertram, 2013; Meeren, Pijn, Van Luijelaar, Coenen, & da Silva, 2002).

Şekil 1.'de gösterildiği gibi, jeneralize absans nöbetlerin patofizyolojisinden yola çıkılarak 5 ayrı teori tanımlanmıştır. 1954'te ifade edilen Beyin Merkezli Teori'de, talamusun orta hattı boyunca oluşan deşarjların, subkortikal alanda meydana gelen uyarı odağının derin bölgelerinden açığa çıktığı açıklanmıştır.

1991'de tanımlanan Talamik Saat Teorisi'ne göre; retiküler talamik çekirdekte ve kortekste meydana gelen ritmik iletileri ifade etmek için; "Talamik saati tetikleyen (pacemaker) hücrelere sahiptir." fikri ileri sürülmüştür. 1968 yılında kabul gören bir başka teori ise Kortikoretiküler Teori'dir. Teoriye göre; DDD'lerde görülen iğ oluşumu esnasında, esas etkili olan talamokortikal mekanizmalardır.

Şekil 2.'de atipik nöbetler esnasında meydana gelen epileptiform aktivitede şematize edilmiştir. Buna göre; mediyal prefrontal korteksin (mPFC) 5.ve 6. tabakalarından başlayarak, talamus çekirdeklerinin yoğun olduğu bölümlerde (nRE) projeksiyon yapmakta ve tekrar mPFC'ye dönüş yapmaktadır. Hipokampusun CA1 bölgesi, monosinaptik bağlantının kurulduğu alandır. Devre yansımali olarak ilerler ve retiküler talamik çekirdek (nRT), nRE ile

GABAerjik nöronların karşılıklı olarak etkileşimi ile düzenlenir. Son olarak, talamokortikal bölgenin, 4. tabakadaki nöronlarla bağlantı kurması ile döngü tamamlanır (Onat, van Luijtelaa, Nehlig, & Snead III, 2013).

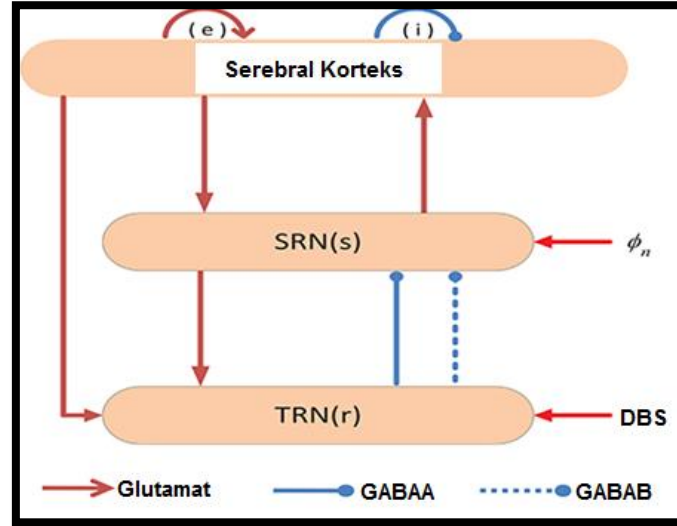


Şekil 2. Absans epilepsi nöbetlerindeki nöronal devreler (Onat ve ark. 2013'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Onat et al., 2013).

(A) Tipik absans nöbetlerinin nöronal devre şeması. (B) Atipik absans nöbetlerinin varsayılmış devresi. (-) inhibisyonu ve (+) uyarılmayı belirtir. Şekilde gösterilen limbik sistem alanları; **AT:** Anterior Talamik Bölge, **CM:** Sentromediyen Bölge, **MD:** Medial Dorsal Bölge, **Re:** Reinuens Çekirdeği, **VBT:** Ventrobazal Talamus, **TRN:** Talamusun Kaudal Retiküler Nükleusu

Kortikotalamik ağlarda meydana gelen ileri beslemeli inhibisyonları (FFI) anlamak ve açıklamak için yapılan çalışmalar, ağ bağlantılarının oluşumu hakkında detaylı fikirlerin oluşmasını sağlamıştır. Absans epilepsi nöbetlerinin kontrol edilmesinde, talamik FFI'ların etkili olduğu ortaya konulmuştur (Han, Cortez, & Snead III, 2012; Paz & Huguenard, 2015).

Şekil 3.'te şematize edilen nöral bağlantılarla birlikte, talamik FFI'lar "mikrodevre motifi" olarak adlandırılır. Genel olarak ağ bağlantıları eksitator özellikteki glutamat ile inhibitör olarak görev yapan gama aminobütirik asit (GABA) ile yönetilir. Esas olarak bu kortikotalamik ağın içerisinde 4 önemli nöral hücre popülasyonu mevcuttur: eksitator piramidal nöron popülasyonu (e), inhibitör ara nöron popülasyonu (i), talamusun retiküler çekirdeği (TRN) (r) ve spesifik röle çekirdeği (SRN) (s) (Chen, Guo, Xia, & Yao, 2017).



Şekil 3. Kortikotalamik ağ şeması (Chen ve ark. 2014'ten Türkçeleştirilmiştir.) (Chen et al., 2014).

Kortikotalamik ağ 2 temel bölümden oluşur : (I) serebral korteks, (II) talamus. Derin beyin stimülasyonu (DBS). Uyarıcı projeksiyonlara (kırmızı oklarla gösterilmiş) glutamat aracılık ederken, inhibe edici projeksiyonlara sırayla; mavi kalın, yuvarlak başlı ve kesik çizgilerle gösterilmiş GABA_A ve GABA_B reseptörleri aracılık eder.

Bu şematik gösterime göre, TRN'de bulunan nöronlar, beyin korteksinden gelen uyarıcı sinyalleri almakta ve GABA ile oluşan inhibitör sinyalleri de talamusa ait SRN'lere iletmektedir. GABA_A ve GABA_B ile farklı dönemlerde meydana gelen inhibisyonlar, etkili bir biçimde değişik nöronlar üzerinde çoklu ateşlemeleri başlatabilir. Böylece bu inhibisyon mekanizması aracılığıyla kortikotalamik sistemdeki absans nöbetler tetiklenmeye başlar (Chen et al., 2014).

Bu konu ile yapılan pek çok ileri düzeydeki araştırma ile, GABA_A ve GABA_B aracılı TRN-SRN yolağı üzerinde gerçekleşen inhibisyonların, absans epilepsi nöbetleri için düzenleyici bir işleve sahip olduğu rapor edilmiş olup, talamus ile neokortekste yer alan nöronların aşırı uyarılması, bununla meydana gelen epileptik nöbetlerde FFI kaybında rol oynadığı gösterilmiştir (Lega, Halpern, Jaggi, & Baltuch, 2010).

Absans Epilepsi Nöbetlerinde Oluşan Davranışsal Değişiklikler

Epilepsi nöbetlerine eşlik eden ve en sık görülen durumlardan biri de bilişsel bozukluklardır. Büyük çoğunluğu, çocuklukta başlayan nöbetlerde; konuşmada güçlük çekme, psikiyatrik bozukluklar ve bilişsel fonksiyonların gerilemesi gibi durumlarla beraber, dikkat eksikliği, depresyon ve özgüven eksikliği gibi durumlar da gözlenmektedir. Limbik sistem, diken-dalga deşarjlarının oluşumunun görüldüğü temel sistemdir.

Bununla birlikte, talamokortikal bölgeler ile temporal lobun birbiriyle bağlantılı olarak aktif hale geldiği ve limbik bölgelerin neredeyse tamamının absans nöbetlerin oluşum mekanizmasına katıldığı gösterilmiştir (Faure et al., 2013; Sarkisova & van Luijtelaa, 2011)

Absans Epilepside Biyokimyasal Değişiklikler

Absans epilepsi, özellikle çocuklarda görülen ve tekrarlayan kısa süreli bilinç kaybı ve dikkat dağınıklığı nöbetleriyle karakterize olan bir epilepsi türüdür. Absans epilepsinin nörofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, nörotransmitter seviyelerinin, genetik faktörlerin, iyon kanallarının ve beyindeki kimyasal, fiziksel etkileşimlerin absans epilepsi oluşumunda kritik rol oynadığı düşünülmektedir.

Nörotransmitter Dengesinde Bozulmalar:

GABA, beyinde inhibisyonu sağlayan ana nörotransmitterlerden biridir. Absans epilepsi, GABA'nın inhibisyonunun bozulduğu bir durum olabilir. GABA'nın sentezi, salınımı veya reseptörlerinin işleviyle ilgili anormallikler absans epilepsi ile ilişkilendirilmiştir (Willmore, 2003).

Glutamat, beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. NMDA reseptörleri, glutamatın hücre içine geçişini ve nöronların uyarılmasını düzenleyen bir rol oynar. Absans epilepsi hastalarında glutamat ve NMDA reseptörleriyle ilgili değişiklikler bulunmuştur. Bu değişiklikler, nöronların aşırı uyarılmasına ve absans nöbetlerine katkıda bulunabilir (Zavvari, Modarres Mousavi, Ejlali, Barfi, & Karimzadeh, 2020).

T-tipi kalsiyum kanalları:

T-tipi iyon kanalları, sinir hücrelerinin zarında bulunan iyon kanallarının bir alt tipidir. Bu kanallar, hücre zarından geçiş yapabilen kalsiyum iyonlarının akışını kontrol eder. T-tipi kalsiyum kanalları, özellikle sinir hücrelerindeki elektriksel uyarıların oluşumu ve iletimi üzerinde önemli bir rol oynar.

T-tipi kalsiyum kanalları, L-tipi (uzun süreli) ve N-tipi (geçici) kalsiyum kanallarıyla birlikte sinir hücrelerinde bulunur. Her bir kanal tipinin farklı özellikleri ve işlevleri vardır. T-tipi kanallar, L-tipi kanallara göre daha düşük eşikli, daha hızlı açılıp kapanabilen ve kalsiyum akışını daha kısa süreyle sağlayan kanallardır.

Nöronlarda, T-tipi kalsiyum kanallarının en yaygın olarak bulunduğu bölgeler talamus ve korteks gibi yapılarla ilişkilidir. Bu bölgelerdeki sinir hücrelerinin elektriksel aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynarlar. T-tipi kalsiyum kanalları, hücre zarının içerisindeki negatif yüklenmeyi azaltarak hücrenin uyarılmasını sağlar ve elektriksel sinyallerin oluşumunu tetikler.

Absans epilepsisiyle ilişkilendirilen T-tipi kalsiyum kanallarında anormallikler bulunabilir. Bu kanalların aşırı aktivasyonu veya düzensiz çalışması, sinir hücrelerinin aşırı ateşlemesine ve epileptik atakların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Absans epilepsisi vakalarında, T-tipi kalsiyum kanallarının anormal aktivitesi, epileptik atakların oluşumundaki biyokimyasal mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir.

T-tipi iyon kanallarının rolü ve absans epilepsisiyle ilişkisi halen araştırılmaktadır. Bu alan, epilepsinin biyokimyasal temellerini anlamak için önemli bir odaktır ve gelecekteki çalışmalarla daha fazla bilgi elde edilecektir (Cheong & Shin, 2013).

Glikoz metabolizması:

Beyin enerji metabolizmasının bozulması, epileptik nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmalar, absans epilepsi hastalarında glikoz metabolizmasında anormalliklerin olduğunu göstermiştir. Bu anormallikler, nöronların enerji taleplerini karşılamada zorluk yaşamasına ve nöbetlere yol açabilir (Fei, Shi, Song, & Wu, 2020).

İnflamatuar süreçler:

Bazı araştırmalar, absans epilepsinin inflamasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. İnflamatuar sitokinlerin ve bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonu, absans epilepsi hastalarında artmış olabilir (Vezzani, French, Bartfai, & Baram, 2011).

Sitokrom P450 enzimleri:

Bazı ilaçlar, absans epilepsinin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar gibi, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Absans epilepsi hastalarında sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesindeki değişiklikler, ilaçların metabolizmasını etkileyebilir ve tedaviye yanıtı etkileyebilir (M. Zhao et al., 2021).

Absans Epilepsi İlişkili Genetik Faktörler

Absans epilepsisi, genetik faktörlerin rol oynadığı bir epilepsi türüdür. Bu epilepsi türünün gelişimi, aile geçmişi ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir.

Gen Mutasyonları

Tüm gen mutasyonları aydınlatılamamakla birlikte tanımlanmış bazı gen mutasyonları şöyledir:

GABRG2: GABA reseptörünün alfa-1 alt birimi için kodlayan GABRG2 genindeki mutasyonlar absans epilepsisi ile ilişkilendirilmiştir.

GABRA1: GABA reseptörünün alfa-1 alt birimi için kodlayan GABRA1 genindeki mutasyonlar da absans epilepsisiyle ilişkilidir.

GABRB3: GABA reseptörünün beta-3 alt birimi için kodlayan GABRB3 genindeki mutasyonlar, absans epilepsisi dahil olmak üzere çeşitli epilepsi türleriyle ilişkilendirilmiştir.

CACNA1H: T-tipi kalsiyum kanalının alfa-1H alt birimi için kodlayan CACNA1H genindeki mutasyonlar, absans epilepsisi gelişimiyle bağlantılıdır.

SLC2A1: Glukoz taşıyıcı 1'in (GLUT1) kodlandığı SLC2A1 genindeki mutasyonlar, Glukoz Taşınmayan Epilepsi (Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome) olarak da bilinen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendrom, absans epilepsisi gibi epilepsi nöbetlerine yol açabilir.

EFHC1: EF-hand alan içeren kalsiyum bağımlı protein 1'i kodlayan EFHC1 genindeki mutasyonlar, Juvenil Mioklonik Epilepsi (Juvenile Myoclonic Epilepsy) olarak da bilinen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendrom, genellikle miyoklonik (kas seğirmesi) nöbetlerinin yanı sıra absans epilepsisi ve tonik-klonik (grand mal) nöbetlerine de neden olabilir (Dell'Isola et al., 2021).

Aile Geçmişi

Absans epilepsisi genellikle aile geçmişi olan bireylerde daha sık görülür. Birinci derece akrabalarda (ebeveynler, kardeşler) absans epilepsisi olan kişilerde bu hastalığın riski daha yüksektir. Ancak, bu durum tamamen genetik bir geçişe işaret etmez. Bazı vakalarda, sporadik (yeni) gen mutasyonları da absans epilepsisinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Yadala & Nalleballe, 2023).

Absans Epilepsi İlişkili Hormonlar

Absans epilepsi oluşumundaki bir diğer etmeninde beyindeki kimyasal değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. O nedenle absans epilepside etkili olabilecek hormonlarda halen araştırılmaya devam etmektedir.

Östrojen

Bazı araştırmalar, östrojen seviyelerindeki değişikliklerin absans epilepsisi ataklarını etkileyebileceğini öne sürmüştür. Menstrüel siklusun farklı evrelerinde, östrojen seviyelerinde artış veya azalma olması, bazı kadınlarda absans epilepsisi ataklarının şiddetlenmesi veya azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Özellikle menstrüasyon öncesi dönemde östrojen düşüşüne bağlı olarak atakların arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, östrojenin absans epilepsisi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamıştır ve sonuçlar tutarsız olabilir. Bazı çalışmalar, östrojenin epileptik aktiviteyi azaltıcı bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Östrojenin sinir hücrelerindeki elektriksel aktiviteyi düzenleyici etkileri olduğu ve GABA (gamma-aminobütirik asit) sistemini uyararak epileptik aktiviteyi bastırabileceği düşünülmektedir (van Luijtelaar et al., 2001).

Progesteron

Absans epilepsisi ile progesteron hormonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Progesteron, kadınlarda üretilen bir cinsiyet hormonudur ve menstrüel döngü sırasında östrojenle birlikte değişen seviyeleri vardır.

Bazı araştırmalar, progesteronun epileptik aktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir. Progesteron, sinir hücrelerindeki GABA (gamma-aminobütirik asit) reseptörlerini etkileyerek epileptik aktiviteyi inhibe edici yönde etkileyebilir. GABA, merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitterdir ve normalde epileptik aktiviteyi bastırır.

Özellikle menstrüel siklusun luteal fazında, progesteron seviyeleri yükselir. Bu dönemde progesteronun epileptik aktiviteyi azaltıcı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bazı kadınlarda absans epilepsisi ataklarının menstrüasyon öncesi dönemde azaldığı bildirilmiştir, bu da progesteronun etkisinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, progesteronun absans epilepsisi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılmamıştır ve sonuçlar tutarsız olabilir (van Luijtelaar, Onat, & Gallagher, 2014).

Kortizol

Absans epilepsisi ile kortizol hormonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Kortizol, adrenal bezler tarafından salgılanan bir stres hormonudur. Stres, epileptik aktiviteyi tetikleyebilir veya artırabilir. Bu nedenle, kortizol gibi stres hormonlarının absans epilepsisi üzerinde etkisi olabilir. Stres durumunda kortizol seviyeleri yükselir ve sinir sistemini etkileyebilir. Bazı araştırmalar, kortizol seviyelerindeki artışın epileptik aktiviteyi tetikleyebileceğini göstermektedir. Stres durumları, kortizol salınımını artırarak absans epilepsisi ataklarının sıklığını veya şiddetini artırabilir (Espinosa-Garcia, Zeleke, & Rojas, 2021).

Adrenalin Ve Noradrenalin

Adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin), sempatik sinir sistemi tarafından salgılanan önemli hormonlardır. Bu hormonlar vücutta stres tepkisi, dikkat, uyanıklık ve enerji düzenlemesinde rol oynarlar. Ancak, absans epilepsisi üzerindeki spesifik etkileri tam olarak anlaşılmamıştır.

Bazı araştırmalar, adrenalın ve noradrenalin gibi katekolaminlerin epileptik aktiviteyi artırıcı etkileri olabileceğini öne sürmüştür. Bu hormonlar, sinir hücrelerindeki nörotransmitter sistemlerini etkileyerek epileptik aktiviteyi tetikleyebilir veya artırabilir. Özellikle yüksek düzeyde adrenalın veya noradrenalin salınımı durumlarında, epileptik aktivitenin artabileceğı düşünölmektedir.

Ancak, bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve sonuçlar çelişkili olabilir. Epilepsi ve katekolaminler arasındaki ilişki karmaşıktır ve birçok faktörden etkilenebilir. Epileptik aktiviteyi etkileyen mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır (Coenen, Drinkenburg, Inoue, & van Luijtelaar, 1992; De Deurwaerdere et al., 2022).

Bahsedilen biyokimyasal değışiklikler, absans epilepsinin nörofizyolojik temellerini anlamaya yönelik yapılan araştırmaların bazı sonuçlarıdır. Gelecekteki çalışmalarla birlikte absans epilepsinin biyokimyasal mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir.

KAYNAKÇA

- Bennewitz, M. F., & Saltzman, W. M. (2009). Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy. *Neurotherapeutics*, 6(2), 323-336. doi: 10.1016/j.nurt.2009.01.018
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., . . . Mathern, G. W. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685.
- Bertram, E. H. (2013). Neuronal circuits in epilepsy: do they matter? *Experimental neurology*, 244, 67-74.
- Blumenfeld, H. (2003). From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 44, 7-15.
- Chen, M., Guo, D., Wang, T., Jing, W., Xia, Y., Xu, P., . . . Yao, D. (2014). Bidirectional control of absence seizures by the basal ganglia: a computational evidence. *PLoS Computational Biology*, 10(3), e1003495.
- Chen, M., Guo, D., Xia, Y., & Yao, D. (2017). Control of absence seizures by the thalamic feed-forward inhibition. *Frontiers in computational neuroscience*, 11, 31.
- Cheong, E., & Shin, H. S. (2013). T-type Ca(2)(+) channels in absence epilepsy. *Biochim Biophys Acta*, 1828(7), 1560-1571. doi: 10.1016/j.bbamem.2013.02.002
- Coenen, A. M., Drinkenburg, W. H., Inoue, M., & van Luijtelaar, E. L. (1992). Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res*, 12(2), 75-86. doi: 10.1016/0920-1211(92)90029-s
- Coppola, G., Iapadre, G., Operto, F. F., & Verrotti, A. (2017). New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Design, Development Therapy*, 11, 643.
- Crunelli, V., & Leresche, N. (2002). Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 371-382.
- De Deurwaerdere, P., Casarrubea, M., Cassar, D., Radic, M., Puginier, E., Chagraoui, A., . . . Di Giovanni, G. (2022). Cannabinoid 1/2 Receptor Activation Induces Strain-Dependent Behavioral and Neurochemical Changes in Genetic Absence Epilepsy Rats From Strasbourg and Non-epileptic Control Rats. *Front Cell Neurosci*, 16, 886033. doi: 10.3389/fncel.2022.886033
- Dell'Isola, G. B., Vinti, V., Fattorusso, A., Tascini, G., Mencaroni, E., Di Cara, G., . . . Verrotti, A. (2021). The Broad Clinical Spectrum of Epilepsies Associated With Protocadherin 19 Gene Mutation. *Front Neurol*, 12, 780053. doi: 10.3389/fneur.2021.780053
- Espinosa-Garcia, C., Zeleke, H., & Rojas, A. (2021). Impact of Stress on Epilepsy: Focus on Neuroinflammation-A Mini Review. *Int J Mol Sci*, 22(8). doi: 10.3390/ijms22084061
- Faure, J. B., Akimana, G., Carneiro, J. E., Cosquer, B., Ferrandon, A., Geiger, K., . . . Nehlig, A. (2013). A comprehensive behavioral evaluation in the lithium–pilocarpine model in rats: effects of carisbamate administration during status epilepticus. *Epilepsia*, 54(7), 1203-1213.
- Fei, Y., Shi, R., Song, Z., & Wu, J. (2020). Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front Neurol*, 11, 592514. doi: 10.3389/fneur.2020.592514

- Gibbs, F. A., Davis, H., & Lennox, W. G. (1935). The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 34(6), 1133-1148.
- Han, H. A., Cortez, M. A., & Snead III, O. C. (2012). GABAB receptor and absence epilepsy *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]*. 4th edition: National Center for Biotechnology Information (US).
- Hughes, J. R. (2009). Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy behavior*, 15(4), 404-412.
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43-51.
- Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 419.
- Lega, B. C., Halpern, C. H., Jaggi, J. L., & Baltuch, G. H. J. N. o. d. (2010). Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiology of disease*, 38(3), 354-360.
- Liu, J. Y., Thom, M., Catarino, C. B., Martinian, L., Figarella-Branger, D., Bartolomei, F., . . . Sisodiya, S. M. (2012). Neuropathology of the blood-brain barrier and pharmacoresistance in human epilepsy. *Brain*, 135(Pt 10), 3115-3133. doi: 10.1093/brain/aws147
- Meeren, H. K., Pijn, J. P. M., Van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., & da Silva, F. H. L. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *Journal of Neuroscience*, 22(4), 1480-1495.
- Onat, F. Y., van Luijtelaar, G., Nehlig, A., & Snead III, O. C. (2013). The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy research*, 103(2-3), 111-123.
- Paz, J. T., & Huguenard, J. R. (2015). Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? *Nature neuroscience*, 18(3), 351.
- Penry, J. K., Porter, R. J., & Dreifuss, R. (1975). Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain: a journal of neurology*, 98(3), 427.
- Richards, D. A., Manning, J.-P. A., Barnes, D., Rombola, L., Bowery, N. G., Caccia, S., . . . Crunelli, V. (2003). Targeting thalamic nuclei is not sufficient for the full anti-absence action of ethosuximide in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy research*, 54(2-3), 97-107.
- Rogawski, M. A., & Löscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature reviews neuroscience*, 5(7), 553-564.
- Sarkisova, K., & van Luijtelaar, G. (2011). The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(4), 854-876.

Shahar, E., Genizi, J., Nevo, Y., Kaufman, R., Cabot, S., & Zelnik, N. (2007). Typical absence epilepsy presenting prior to age of 3 years: an uncommon form of idiopathic generalized epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 11(6), 346-352.

Temkin, O. (1994). *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology* (Vol. 4): JHU Press.

Treiman, D. M. (1995). Electroclinical features of status epilepticus. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, 12(4), 343-362.

van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., & Lason, W. (2001). The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res*, 46(3), 225-239. doi: 10.1016/s0920-1211(01)00277-7

van Luijtelaar, G., Onat, F. Y., & Gallagher, M. J. (2014). Animal models of absence epilepsies: what do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis*, 72 Pt B, 167-179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014

Vega, C., Guo, J., Killory, B., Danielson, N., Vestal, M., Berman, R., . . . Spann, M. N. (2011). Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*, 52(8), e70-e74.

Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 7(1), 31-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.178

Willmore, L. J. (2003). Divalproex and epilepsy. *Psychopharmacol Bull*, 37 Suppl 2, 43-53.

Yadala, S., & Nalleballe, K. (2023). Juvenile Absence Epilepsy *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Krishna Nalleballe declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

Zavvari, F., Modarres Mousavi, S. M., Ejlali, M., Barfi, S., & Karimzadeh, F. (2020). Glutamate Signaling Pathway in Absence Epilepsy: Possible Role of Ionotropic AMPA Glutamate Receptor Type 1 Subunit. *Iran J Pharm Res*, 19(4), 410-418. doi: 10.22037/ijpr.2020.112638.13869

Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., . . . Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*, 22(23). doi: 10.3390/ijms222312808

Zhao, N., Liu, C.-C., Qiao, W., & Bu, G. (2018). Apolipoprotein E, receptors, and modulation of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 83(4), 347-357.

Covid-19 Pandemisi Özelinde Ulusal Mevzuatta Salgın Hastalıklar Ve Korunma Tedbirleri*

Nurdan KIRIMLIOĞLU¹

Nuriye DEĞİRMEN²

Nilüfer DEMİRİSOY³

Dilek UYSAL⁴

Giriş

Biyolojik bir olgu olan salgın hastalıklar tarih öncesi çağlardan bugüne kadar önemli sağlık sorunlarına yol açmış, çok sayıda insanın ölümüne neden olmuş, beklenmedik bir anda karşılaşılan bu hastalıklar insan ve toplum hayatını sosyal, psikolojik, siyasi, ekonomik vb. birçok bakımdan etkilemiştir. Tarihsel süreçte karşılaşılan bulaşıcı salgın hastalıkların başlıcaları olan tifo, kolera, çiçek, veba, frengi, sıtma, grip, dizanteri gibi hastalıkların yarattığı etkiler salgının yaşandığı dönemin şartlarına, toplumun anlayış düzeyine ve zaman içerisinde oluşmuş bilgi birikimine göre farklılıklar ortaya koymuştur (Kılıç, 2020).

Salgın, bir enfeksiyon hastalığının toplumun bir kesiminde, bir bölgede veya mevsimsel düzeyde beklenen sıklığının üzerinde fazla olarak ortaya çıkmasıdır. Türk Dil Kurumu Sözlüğü'nde de salgın, “*Bir hastalığın veya başka bir durumun yaygınlaşması ve birçok kimseye birden bulaşması*” olarak tanımlanmaktadır (TDK, 2023). Salgınlarda görülen vaka sayıları birçok etkene bağlı olarak değişmektedir. Enfeksiyona neden olan etkenin tipi, bulaş gücü, bu etkenin enfeksiyona neden olduğu toplumun özellikleri bu etkenler arasında sayılabilir. Hastalıklar toplum içerisindeki standart olarak belirlenen oranlar içerisinde ise “endemik”, belirlenen standartların üzerinde ise “hiper endemik”, eğer salgın birden fazla ülke veya kıtaya yayılmış ise “pandemi” olarak adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün pandemi tanımı “*dünyada eşzamanlı olarak çok yaygın bir şekilde çok fazla sayıda insanı tehdit eden bulaşıcı hastalıklara verilen isim*” olarak ifade edilmiş ve bir hastalığın pandemi olarak nitelendirilebilmesi için üç unsurun; yeni adlandırılmış bir virüs olması, bireylere kolaylıkla geçmesi, bireyden bireye kolay geçmesi yanı sıra sürekli bir bulaşın mevcut olması gerekmektedir. (Nişancı, 2020).

Pandemilerin meydana gelişi yarım yüzyılda bir olarak seyretmekte ve sonuçları tüm dünyaya yayılmış salgınlardır. Pandemi konusu dünya tarihi açısından incelendiğinde farklı dönemlerde birçok insanın yaşamının sonlanmasına, imparatorlukların çökmesine ve kıtalar arası göçlere neden olmuş çeşitli pandemilerle karşılaşmıştır (Tablo1.) (LePan, 2020).

*Çalışmanın bir kısmı 13- 15 Ekim 2022 tarihinde Diyarbakır’da düzenlenen Uluslararası Tarihsel, Yasal, Etik ve Medya Boyutlarıyla Salgın Hastalıklar Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik ABD

² Doç.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

³ Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik ABD

⁴ Doktora Öğrencisi, Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Bölümü

Tablo 1. Dünya Tarihinde Yaşanan Önemli Salgınlar

Salgın	Zaman Dilimi	Tip/Çıkış Kaynağı	Tahmini Ölüm Sayısı
Antonine Salgını	165-180	Çiçek veya Kızamık (öngörülen)	5 milyon
Justinian Vebası (1. Veba Salgını)	541-542	Yersinia pestis bakterisi/Fare, Pire	30-50 milyon
Japonya Çiçek Salgını	735-737	Variola majör virüsü	1 milyon
Kara Veba	1347-1351	Yersinia pestis bakterisi/Fare, Pire	200 milyon
Yeni Dünya Çiçek Salgını	1520 ve sonrası	Variola majör virüsü	56 milyon
İtalyan Vebası	1629-1631	Yersinia pestis bakterisi/ Fare, Pire	1 milyon
Londra Büyük Vebası	1665	Yersinia pestis bakterisi	100 bin
Kolera Pandemileri (1-6)	1817-1923	V. cholera bakterisi	1 milyondan fazla
Üçüncü Veba Salgını	1885	Yersinia pestis bakterisi/Fare, Pire	12 milyon
Sarı Humma	1880'lerin Sonu	Virüs/Sivrisinekler	100-150 bin
Rus Gribi	1889-1890	H2N2 virüs	1 milyon
İspanyol Gribi	1918-1919	H1N1 virüs/Domuz	40-50 milyon
Asya Gribi	1957-1958	H2N2 virüs	1.1 milyon
Hong Kong Gribi	1968-1970	H3N2 virüs	1 milyon
HIV/AIDS	1981-günümüz	Virüs /Şempanze	25-35 milyon
SARS	2002-2003	Koronavirüs/Yarasa,VahşiKedi	770 bin
Domuz Gribi	2009-2010	H1N1 virüs /Domuz	200 bin
Ebola	2014-2016	Ebolavirüs /Vahşi Hayvanlar	11 bin
MERS	2015-günümüz	Koronavirüs/Yarasa,Deve	850 bin
COVID-19	2019-günümüz	Koronavirüs/(muhtemelen) Pangolin	2 milyondan fazla

20. yüzyılda görülen 1918-1919'da “İspanyol Gribi”, 1957-1958'de “Asya Gribi” ve 1968-1969'da “Hong Kong Gribi” Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) salgın hastalıklar konusunda özel bir çalışma yapması gerektiğini ortaya koymuştur. 1918-1919 yıllarında 50 milyondan fazla insanı öldüren İspanyol Gribi, dünya tarihinin en yıkıcı salgını olarak kayıtlara geçmiştir. 2009 yılında meydana gelen, insanlarda bağışıklığı bulunmayan ve kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına alarak salgına dönüşen “Pandemik İnfluenza” Domuz Gribi olarak da adlandırılan H1N1 virüsünün sebep olduğu sağlık problemi yüzyıla damgasını vurmuştur. Son on yılda Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV), Zika ve Ebola gibi çok sayıda salgın birbirini takip etmiştir (LePan, 2020). Tüm dünyayı etkisi altına alan bu virüslerin bireyleri, toplumları, ülkeleri etkileyerek ortaya çıkardığı tecrübelerden DSÖ

nün çıkarmış olduğu olumlu/olumsuz sonuçlar DSÖ tarafından üye devletlerle paylaşılarak iş birliği yapılmış ve olası pandemilere karşı hazır olunabilmesi için çalışmalara başlanmış (Sertdemir, 2020), DSÖ “*pandemik influenza evrelerinin*” yer aldığı “*2009 DSÖ Pandemik İnfluenza Hazırlık ve Cevap Kılavuzunu*” hazırlamıştır (T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019). Her ülkenin yapısı, iç dinamikleri, coğrafi koşulları gereği insan ve hayvan vakalarının görülme zamanlarında farklılık göstermesinin göz önünde bulundurulması gerekliliğinden bahisle DSÖ, “*ülkelerin kendi risk değerlendirmelerini yapmalarını*” önermiştir (WHO, 2017)

31 Aralık 2019’da DSÖ Çin Ülke Ofisi, Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020’de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV’e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020).

Koronavirüsler, soğuk algınlığından 2003 Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) salgını ve 2011 Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgını gibi ciddi hastalıklara kadar çeşitli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan geniş bir virüs ailesidir. Mevcut salgının nedeni olan Yeni Koronavirüs (2019—NCoV), insanları enfekte eden koronavirüs ailesinin tanımlanmış yedinci üyesidir (Zhu, N. et al., 2020).

DSÖ, COVID-19 salgınına 30 Ocak’ta “*Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu*” olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart’ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak’ta başlamış ve 22 Ocak’ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelere sonra 11 Mart’ta görülmüştür (T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020).

DSÖ, COVID-19’un influenzadan farklı olsa da, ulusal hazırlığın mevcutta bulunan İnfluenza Hazırlık Planları üzerine yapılandırılabilceğini belirtmiştir (WHO, 2020).

Türkiye’de Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı çalışmaları 2004 yılından itibaren başlatılmış ve iki yıl süren bir çalışmanın sonunda 2006 yılında bir Başbakanlık Genelgesi olarak yayımlanmıştır. DSÖ’nün “*ülkelerin kendi risk değerlendirmelerini yapmaları*” yönündeki tavsiyeleri göz önüne alınarak Türkiye’de pandemi döneminde kullanılmak üzere “*Ulusal Alarm Düzeyleri*” belirlenmiştir. Bu belirleme “*2017 Pandemik İnfluenza Risk Değerlendirmesi Kılavuzunda*” yer alan “*güncellenmiş DSÖ pandemik influenza seviyelerine*” göre yapılmıştır. Ulusal Alarm Düzeyleri ve DSÖ evreleri eşleştirilirken “*2009 DSÖ Pandemik İnfluenza Hazırlık ve Cevap Kılavuzundan*” yararlanılmıştır. Ulusal Plan, illerde de “*İl Pandemi Planları*” hazırlanmasını ve uygulanmasını öngörmektedir. Plan güncellenmiş ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından Aralık 2019’da yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2019). Yapılan bu hazırlıklarla pandeminin ülkeyi etkisi altına almayı durdurmayı, seyrini yavaşlatmayı, salgını sınırlandırabilmeyi, kontrol altına alabilmeyi bir başka deyişle pandemi başlangıcı ile birlikte ortaya çıkan ve pandemi süresince ülke ekonomisi ve toplum üzerinde meydana gelen olumsuz etkilerin azaltılabilmesi amaçlanmıştır. (Özlü & Öztaş, 2020).

“*Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı*” içerisinde “*İnfluenza ve Ülkemizde Kamu Sağlığı Mevzuatı*” başlıklı bölümde influenza ile ilgili gerçekleştirilecek aktivite ve müdahalelerin, yürürlükteki sağlık mevzuatı kapsamında gerçekleştirileceği belirtilmiş,

gerektiğinde başvuru yapılacak mevzuat aşağıdaki şekilde belirtilmiş, COVID-19 Pandemisi'nde de bu mevzuat temel alınmıştır.

“Türkiye Cumhuriyeti Anayasası”

24.04.1930 tarih ve 1593 sayılı “Umumi Hıfzıssıhha Kanunu”

07.05.1987 tarih 3359 sayılı “Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu”

13.01.1983 tarih ve 17927 sayılı “Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği”

09.01.1997 tarih ve 22872 sayılı “Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği”

“10.07.2018 tarih ve 30474 sayılı Resmi Gazete”de yayımlanan 1 sayılı “Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği” (30.05.2007 tarih ve 26537 sayılı Resmi Gazete)

“03.11.2013 tarih ve 28810 sayılı Resmi Gazete”de yayımlanan “Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik”

23.10.2015 tarih ve 2015/18 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge”

“11.09.2018 tarih ve 2018/22 sayılı Resmi Gazete”de yayımlanan “Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge” (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2019).

Türkiye’de COVID-19 pandemisi ile ilgili ilk açıklama, Sağlık Bakanlığının resmi internet sitesinde *“Grip (İnfluenza) Vakalarına İlişkin Açıklama”* şeklinde 6 Ocak 2020 tarihinde yapılmış, bu açıklama virüsün tüm dünyada pandemi olarak ilan edilmesinden aylar önce bakanlık sitesinde yer almıştır. Açıklamada virüsle mücadelede dikkat edilmesi gereken noktalara yer verilmiş, özellikle kişisel hijyene önem verilmesi, virüsün bulaş noktalarından biri olan temasın en önemli noktalarından ellerin iyi yıkanması konusu hakkında toplum bilgilendirilmiştir. Hemen ardından 14 Ocak 2020’de 98 sayfadan oluşan bilgilendirme kitapçığı *“2019-nCov Hastalığı Rehberi”* yayımlanmıştır. Rehberin içeriğinde son güncelleme ve gelişmeleri içeren bilgiler verilerek, virüsle ilgili geliştirilen son tedavi yöntemleri ile sosyal izolasyonun önemine değinilerek sosyal izolasyonla ilgili bilgilere yer verilmiştir. Süreç içerisinde 2020 Mart ayında artık virüs çoktan Türkiye sınırları içerisine giriş yapmış ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından *Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı* uygulamaya konulmuştur (Sertdemir, 2020).

Amaç

Tüm dünyayı çevreleyen COVID-19 pandemisinin olumsuzlukları günümüzde hala devam etmektedir. Tüm dünyanın vermiş olduğu mücadele gibi Türkiye’de de Covid-19 pandemisi ile mücadele kapsamında hastalığın kontrol altına alınması, önlenmesi ve ölümlerin azaltılması adına bazı tedbir ve uygulama kararları alınmıştır. Bu kararlar yürürlükteki mevzuat çerçevesinde Cumhurbaşkanlığı ve Bakanlık genelgeleri, İl Hıfzıssıhha Kurul Kararları yoluyla yürürlüğe konulmuştur.

Bu çalışmada ülkemizde COVID-19 pandemisi ile mücadele kapsamında hastalığın önlenmesi ve ölümlerin azaltılması adına alınan tedbirler ve uygulama kararlarının dayandığı ulusal mevzuatın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Mevzuat çerçevesinde alınan önlemler, tedbirler, kararlarla ilgili bilgiler Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığının bilgilendirmelerinden genelgelerden ve İl Hıfzıssıhha Kurul kararlarından derlenmiş ve örneklendirilmiştir.

Yöntem

Çalışmanın ana materyalini, Türkiye Cumhuriyeti Anayasası'nın, T.C. Resmi Gazete (RG)'de yayınlanan kanun, yönetmelik ve genelgelerin ilgili maddeleri oluşturmaktadır (Tablo 2). Ayrıca ilgili mevzuatın tartışılması ve değerlendirilmesinde konu ile ilgili yerli/yabancı literatür taraması, tez incelemeleri, rapor vb. kaynaklardan da materyal olarak yararlanılmıştır.

Tablo 2: COVID-19 Pandemisi ile Mücadelede Ulusal Mevzuat

	Mevzuatın Sayısı/Yılı	Yayınlandığı Tarih ve Sayı
Türkiye Cumhuriyeti Anayasası	2709 / 18.10. 1982	9.11.1982 Sayı:17863
Umumi Hıfzıssıhha Kanunu	1593 / 24.4.1930	6.5.1930 Sayı:1489
Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu	3359 / 7.5.1987	15.5.1987 Sayı: 19461
Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği	8/5319 / 10.9.1982	13.1.1983 Sayı: 17927
Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği	96/8716 / 30.9.1996	9.1.1997 Sayı: 22872
Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği	26537 / 30.5.2007	Değişiklik yapıldığı tarih/sayı 4.5.2019 Sayı: 30764
Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik	28810 / 3.11.2013	Değişiklik yapıldığı tarih/sayı 17.8.2019 Sayı: 30861
Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge	13588366 / 2015	
Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge	2017/11/ 21.06.2017	

Bulgular ve Değerlendirme

Bulaşıcı ve salgın hastalıklar, bireyleri, aileleri ve bu sebeple toplumun beden ve ruh sağlığını, sosyal hayat ve ekonomik düzeylerini olumsuz yönde etkilemekte, bazen kalıcı olmakla birlikte ciddi sağlık sorunlarına ve hayatın sonlamasına yol açabilmektedir. COVID-19 pandemisi sadece devlet ve toplum ile değil uluslararası işbirliğini de gerektiren büyük bir küresel halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle devletin ve tüm idari organların kamusal düzeni ve güvenliği sağlamak, toplumun sağlığını korumak, hastalığın yayılmasını önleyebilmek ve etkisini minimize edebilmek için salgınla mücadele içerisinde gerekli olan tüm tedbirleri alması ve uygulaması zorunludur (Sarı & Saka, 2022).

Türkiye, ülke sınırları içerisinde görülen ilk COVID-19 vakasının ardından hastalığın yayılmasını önleyebilmek için birçok önlemi hayata geçirmiştir. Bu önlemlerin bir kısmı kademeli olarak uygulanmaya başlanmış bir kısmı ise belirlenen günlerde, sadece hafta sonları uygulamaya konulmuştur. Önlemler daha çok sosyal izolasyonu içermekte olup, sokağa çıkma kısıtlamaları, yurt dışından ülkeye giriş yapanların 14 gün süre zarfından karantinada tutulmaları, tüm bireylerin maske takma zorunluluğu, toplu olarak gerçekleştirilecek olan organizasyonların yasaklanması (düğün, nişan, meslek toplantıları vb.), insanların toplu bulundukları (kafe, okul, lokanta vb.) yerlerin kapatılması, insanların toplu olarak temas halinde bulundukları işyerlerinin kapatılması, çalışma gerekliliği varsa esnek çalışmaya geçilmesi gibi önlemlerden oluşmaktadır. Bu önlemler esasında hastalığın aşı veya tedavisi bulunana kadar hastalığın yayılmasını durdurmaya yönelik dünya genelinde uygulanan önlemlerdir (Albayrak, 2021).

Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile mücadele kapsamında hastalığın önlenmesi ve ölümlerin azaltılması adına alınan tedbirler ve uygulama kararları Anayasaya temelinde yürürlüğe konulmuştur.

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası

18.10.1982 tarihinde kabul edilerek 09.11.1982 tarih ve 17863 (Mükerrer) sayılı Resmi Gazetede yayınlanan 2709 sayılı Türkiye Cumhuriyeti Anayasası (Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, 1982) 5.Maddesine göre, Devletin temel amaç ve görevleri, *“Türk milletinin bağımsızlığını ve bütünlüğünü, ülkenin bölünmezliğini, Cumhuriyeti ve demokrasiyi korumak, kişilerin ve toplumun refah, huzur ve mutluluğunu sağlamak; kişinin temel hak ve hürriyetlerini, sosyal hukuk devleti ve adalet ilkeleriyle bağdaşmayacak surette sınırlayan siyasal, ekonomik ve sosyal engelleri kaldırmaya, insanın maddî ve manevî varlığının gelişmesi için gerekli şartları hazırlamaya çalışmaktır.”*

Bu kapsamda Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 12. ve 56.Maddelerinin konuya vurgu yaptıkları görülmektedir.

Madde 12- *“Herkes, kişiliğine bağlı, dokunulmaz, devredilmez, vazgeçilmez temel hak ve hürriyetlere sahiptir. Temel hak ve hürriyetler, kişinin topluma, ailesine ve diğer kişilere karşı ödev ve sorumluluklarını da ihtiva eder”.*

Madde 56- *“Herkes sağlıklı ve dengeli bir çevrede yaşama hakkına sahiptir. Çevreyi geliştirmek, çevre sağlığını korumak ve çevre kirlenmesini önlemek Devletin ve vatandaşların ödevidir. Devlet herkesin hayatını beden ve ruh sağlığı içinde sürdürmesini sağlamak; insan ve madde gücünde tasarruf ve verimi artırarak, işbirliğini gerçekleştirmek amacıyla sağlık kuruluşlarını tek elden planlayıp hizmet vermesini düzenler. Devlet, bu görevini kamu ve özel kesimdeki sağlık ve sosyal kurumlardan yararlanarak, onları denetleyerek yerine getirir. Sağlık hizmetlerinin yaygın bir şekilde yerine getirilmesi için kanunla genel sağlık sigortası kurulabilir”.*

Anayasanın ilgili maddelerinden anlaşıldığı üzere bireylerin önce kendi ve çevrelerine karşı sorumlulukları vardır. Ancak esas yükümlülüğün devlette olduğu görülmektedir. Devlet Anayasanın 17. maddesinde *“Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir”* hükmü ile bireylerin yaşam haklarını korumak (Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, 1982), hastalıkların tedavisini gerçekleştirmek için sağlık hizmeti sunmanın yanı sıra, gerekli denetim ve düzenlemeleri yaparak, tedbir almak, bireylerin sağlığı ile birlikte kamu sağlığını da kontrol altında tutarak korumak zorundadır. Kamu sağlığının korunması ile birlikte toplumdaki her bir bireyin daha sağlıklı olması sağlanmakta, daha sağlıklı bireylerin de sağlık hizmetine duyulan ihtiyacı azaltacağı göz önünde bulundurulmaktadır. Kamu sağlığının korunmasında en önemli etkenlerden biri de bulaşıcı ve salgın hastalıkları karşı alınan önlemlerdir. Kamu sağlığının korunabilmesi için tehdit oluşturan tüm hastalıkların yok edilmesi ya da azaltılması için gereken tedbirlerin alınması zorunluluktur (Kasapoğlu Turhan, 2020). Devlet yükümlülüğünü başta sağlık bakanlığı olmak üzere diğer tüm bakanlıklar ve bakanlıklara bağlı kurumlar aracılığıyla gerçekleştirir. Nitekim COVID-19 sürecinde toplumun sağlığını korumak ve gerekli toplumsal önlemlerin alınması için ilgili bakanlıklar ve bakanlığa bağlı kurumlar bilgilendirmeler yapmış, önerilerde bulunmuş, kural ve yasaklar getirmiştir. Bakanlıkların gerçekleştirdikleri eylemler tarih sırasına göre aşağıda verilmiştir:

Tarım ve Orman Bakanlığı:

21 Mart 2020 tarihinde, bakanlığı bağlı olan park ve bahçeler de dahil olmak üzere, milli parklarda, ormanlarda, mesire alanlarında vatandaşlar tarafından mangal yakılması yasaklanmış ve duyurulmuştur.

14 Nisan 2020 tarihinde, çiftçilere, üretim sektöründe yer alan tüm üreticiler, perakende satış yapan birimlere, meslek odalarına ve birliklerine ulaştırılmak üzere 81 il ve ilçe müdürlüklerine, hazırlanan COVID-19 bilgilendirme afişi ve broşürleri dağıtılmıştır.

21 Nisan 2020 tarihinde atık sularda COVID-19 analizine başlanmıştır.

Milli Eğitim Bakanlığı:

06 Nisan 2020 tarihinde, COVID-19 önlemleri kapsamında, TRT EBA kanalları üzerinden, velileri pratik bilgilerle destekleyebilmek için "BİZDEN" isimli bir dizi bilgilerin aktarıldığı veli kuşağı hazırlanmıştır.

19 Nisan 2020 tarihinde meslek liselerinin üretmiş olduğu tıbbi malzemelere destek olabilmek için olgunlaşma enstitüleri halk eğitim merkezleri de üretim başlatmış ve İstanbul'da ayda 5 milyon maske üretim kapasitesine ulaşıldığı, ülke genelinde ise 10 milyona yakın maske üretimi yapıldığı açıklanmıştır.

Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı:

02 Nisan 2020 tarihinde, Bakan Varank, COVID-19 a karşı başlatılan aşı çalışmalarıyla ilgili sanal bir konferans gerçekleştirmiş ve önemli açıklamalarda bulunmuştur. Bakan Varank, ondört farklı aşı ve ilaç geliştirme projesi kapsamında, kırk kurumun dahil olduğu birçok araştırmacının aşı ve ilaç geliştirme projesi üzerinde çalıştığını belirtmiştir.

Çevre ve Şehircilik Bakanlığı:

12 Mart 2020 tarihinde, Bakanlık 81 il valiliğine COVID-19 tedbirlerinin yer aldığı bir genelge göndermiştir. Genelgede esas olarak dezenfektan ve temizlik konularına değinilmiş, insanların bir arada olduğu alanların, Bilim Kurulu tarafından belirtilen doğrultuda, sık aralıklarla temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi; giriş-çıkışlarının yoğunlaştığı yerlere ve binalara, toplu taşıma aracı olarak kullanılan tüm araçlara dezenfektan yerleştirileceği bildirilmiştir.

Başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere, Sağlık Bakanlığı dışındaki diğer devlet kurumları da toplum adına koruyucu önlemler almak için hızlı biçimde harekete geçmiş ve önlemlerini açıklamıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu

1593 sayılı ve 1930 tarihli Umumi Hıfzıssıhha Kanunu (UHK) Yeni Türk Devletinin kuruluş yıllarında halk sağlığını korumak adına çıkarılmış kapsamlı ilk kanundur. Halen yürürlükte olan Kanun 309 madde ve 15 bölümden oluşmakta, Kanun'un ikinci bölümünde bulaşıcı hastalıklar ve salgınlarla mücadeleye yönelik (29-127 maddeler) çeşitli düzenlemeler yer almaktadır (Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, 1930). Salgınla mücadele önlemlerinin pek çoğunun hukuksal dayanağı UHK'dur. UHK'na dayanılarak COVID-19'un toplumun sağlığı ve kamunun düzeni açısından ortaya koyduğu riski yönetmek, sosyal izolasyonu sağlamak, sosyal mesafenin korunması ve hastalığın yayılım hızını kontrol edebilmek amacıyla birçok tedbir kararı alınmış ve uygulamaya konulmuştur. Bu kanun, İçişleri Bakanlığınca yayımlanan sokağa çıkma yasağı, geçici olarak bazı meslek mensuplarının görevlerini yerine getirmelerine ara verilmesi, bireylerin bir arada bulunmaması amacı ile toplantıların sınırlandırılması ve yasaklanması, getirilen yasaklara uymayan ve aksi yönde hareket eden işyerleri ve bireylere cezai müeyyideler uygulanması gibi birçok tedbirin de dayanağıdır (Küçük, 2020).

UHK 1. Maddesine göre: *"Milletin sağlığına zarar veren bütün hastalıklar ve diğer zararlı etkenlerle mücadele etmek, gelecek neslin sağlıklı olarak yetişmesini temin etmek ve halkı tıbbi ve toplumsal dayanışmaya ulaştırmak genel devlet hizmetlerindendir."*

Maddede açıkça belirtildiği üzere sağlığın korunması ve sağlık hizmetlerinin verilmesi devletin görevidir. Buna bağlı olarak UHK'da bulaşıcı ve salgın hastalıklarla mücadele kapsamında COVID-19 pandemisine karşı tedbirlerin alınması konusunda Sağlık Bakanlığı ile İl Umumi Hıfzıssıhha Kurullarının görevli kılındığı görülmektedir.

Sağlık Bakanlığı Kanunun 3.Maddesine bağlı olarak görevlendirilmiştir.

Madde 3- *“Sihhat ve İctimai Muavenet Vekaleti bütçeleriyle muayyen hatlar dahilinde olarak aşağıda yazılı hizmetleri doğrudan doğruya ifa eder:*

3 - Memlekete sâri ve salgın hastalıkların hülûlüne mümanaat.

4 - Dâhilde her nevi intani, sâri ve salgın hastalıklarla veya çok miktarda vefiatı intaç ettiği görülen sair muzır amillerle mücadele”

Sağlık Bakanlığının UHK’da belirtilen bu görevleri kapsamında Bakanlıkça aşağıdaki yönlendirme rehberleri hazırlanmıştır:

- Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri
- Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı
- Erişkin Hasta Tedavisi
- Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi
- Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi
- Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi
- Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon
- Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon
- Morg ve Defin Hizmetleri
- COVID-19 Solunum Sistemi Hastalıklarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a).

İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulları UHK’nun 23.Maddesine bağlı olarak görevlendirilmiştir. Kanun’un 23. Maddesi her il merkezinde bir Umumi Hıfzıssıhha Kurulu toplanmasını öngörmekte, bu meclisin alınacak tedbirler ile ilgili yetkileri Kanun’un 27.Maddesinde, meclis tarafından alınan kararların yerine getirilmesi 28.Maddesinde belirtilmektedir.

Madde 23- *“Her vilayet merkezinde bir umumi hıfzıssıhha meclisi toplanır. Bu meclis mahalli sıhhat ve içtimai muavenet müdürü, nafla mühendisi, maarif, baytar müdürü, mevcutsa sahil sıhhiye merkezi tabibi, bir hükümet ve belediye tabibi ve hastane baştabibi ile garnizon ve kıt’a bulunan yerlerde en büyük askeri tabip ve serbest sanat icra eden bir tabip ve bir eczacıdan ve belediye reisinden mürekkeptir. Meclis valinin veya valiye bilvekele sıhhiye müdürünün riyaseti altında içtima eder. Valinin tensip edeceği bir zat kitabet vazifesini ifa ve zabıtları tanzim eder”.*

Madde 27- *“Umumi hıfzıssıhha meclisleri mahallin sıhhi ahvalini daima nazarı dikkat önünde bulundurarak şehir ve kasaba ve köyler sıhhi vaziyetinin ıslahına ve mevcut mahzurların izalesine yarayan tedbirleri alırlar. Sâri ve salgın hastalıklar hakkında istihbaratı tanzim, sâri ve içtimai hastalıklardan korunmak çareleri ve sıhhi hayatın faideleri hakkında halkı tenvir ve bir sâri hastalık zuhurunda hastalığın izalesi için alınan tedbirlerin ifasına muavenet eylerler”.*

Madde 28-*“Umumi hıfzıssıhha meclislerinin mukarreratından mahalli vazifeler ve salahiyetler arasında bulunan işler vali veya kaymakam tarafından icra olunur ve istizana muhtaç olanlar kaymakamlıkça vilayetten ve vilayetçe Sihhat ve İctimai Muavenet Vekâletinden sorulur”*

Kanun’un 27.maddesine göre, Umumi Hıfzıssıhha Kurulları her ilde bölgenin sağlık durumunu dikkate alarak, şehir, kasaba ve köylerde sağlık durumunun iyileşmesi ve mevcut olumsuz durumların ortadan kaldırılması için gerekli tedbirleri alma yetkisine sahiptir. UHK’nun 27.maddesinde belirtilen hüküm çerçevesinde Umumi Hıfzıssıhha Meclisi karantina kararı alabilir. 28. Madde’ye göre bulaşıcı ve salgın hastalıklara mücadele etme konusunda asıl yetkili olan makam Sağlık Bakanlığı’dır. İlgili Kanun Maddeleri uyarınca, Türkiye genelinde

insan hareketliliğini azaltmak için gereken tedbirlerin alınmasının sürdürüleceği, şehirlerin tamamında insan hareketliliğini azaltmak için gereken ilave tedbirler, İl Pandemi ve İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulları tarafından alınıp uygulanabileceği Cumhurbaşkanlığınca açıklanmıştır. Ayrıca, *“Her şehrimizde bulunan İl Hıfzıssıhha Kurulları ile uygulamaların yürütülmesinden sorumlu İl Pandemi kurulları ihtiyaca göre gerekirse ilave tedbirler de geliştirip hastalığı yayma tehlikesi olan bina, sokak, cadde, köy, mahalle, belde ve hatta ilçe düzeyindeki tümü yerleri tümüyle karantinaya almaya yetkilidir”* açıklaması yapılmıştır.

28 Mart 2020 tarihinde tüm illerde Pandemi Kurulu oluşturulmasına karar verilmiş ve 81 il valiliğinde eş zamanlı İl Pandemi Kurul Toplantıları düzenlenmiştir.

28 Mart 2020 tarihinde 12 belde ve köye karantina uygulanmış, 211 bin 670 iş yeri kapatılmıştır.

28 Mart 2020 tarihinde 81 il giriş-çıkışlarında özel araçlarda seyahat eden vatandaşların ateş dereceleri ölçülmüş ve sağlık durumları kontrol edilmeye başlanmıştır.

10 Nisan 2020 tarihinde akciğer rahatsızlıklarının sık görüldüğü Zonguldak ilinde tüm bireyler için iki gün boyunca sokağa çıkma yasağı getirilmiştir (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Örnek olarak birkaç İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu kararı aşağıda sunulmuştur.

Kastamonu İl Hıfzıssıhha Kurulu 8 sayılı 04.04.2020 tarihli alınan karar:

Kastamonu’da merkeze bağlı diğer köylerden il merkezine ve ilçelere otomobil ve minibüslerle gelişler yasaklanmıştır (Kastamonu İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu, 2020).

Eskişehir İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu 1 sayılı 07.01.2022 tarihli alınan karar:

“Koronavirüs salgınının yeni varyantının ülkemize etkisinin en aza indirilmesi, salgının toplum sağlığı ve kamu düzeni açısından oluşturduğu riskin yönetilmesi ve hastalığın yayılım hızının kontrol altında tutulması için salgınla mücadele amacıyla alınan tedbirlerin uygulanması büyük önem taşımaktadır. İl Umumi hıfzıssıhha Kurulu Kararı ile icrai nitelik kazanan; Yeni bir karar alınıncaya kadar konaklama tesisleri, yeme içme yerleri gibi yerlerde canlı icra edilenler de dahil olmak üzere müzik yayınlarının saat 24.00’e kadar yapılmasına,

Nikah ve düğün merasimlerinde canlı müzik icrası da dahil olmak üzere müzik yayınının saat 24.00’e kadar yapılmasına,

Bu çerçevede, salgının yeni varyantıyla (Omicron) mücadele kapsamında, müzik yayınlarına ilişkin saat kısıtlamalarının kararlılıkla uygulanmaya devam edilmesine, uygulamada herhangi bir aksaklığa meydan verilmemesine ve mağduriyete neden olunmamasına, pandemi ile ilgili alınan İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu kararlarına uymayanlara;

1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu’nun 282’nci maddesi gereğince idari para cezası uygulanmasına,

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu’nun 195’inci maddesi kapsamında gerekli adli işlemlerin başlatılmasına, Oy birliği ile karar verilmiştir” (Eskişehir İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu, 2022).

Bulaşıcı ve salgın hastalıklara karşı hudut ve sahillerin korunması konusunda Hudutlar ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğünün görevlendirildiği UHK’nun 29. Maddesinde belirtilmektedir.

Madde 29- “Beşinci maddede zikredilen Hudutlar ve Sahiller Sıhhat Umum Müdürlüğü beynelmilel seyrüsefer ve ticaret sebepleriyle intikal eden beşeri ve salgın hastalıklara karşı millihudutlar ve sahilleri müdafaa vazifesiyle mükelleftir”.

İlgili Kanun Maddesi uyarınca pandemi sürecinde alınan kararlar ve gerçekleştirilen uygulamalar aşağıda verilmiştir:

-Çin’den ülkemize yapılan tüm uçuşlarda yolcuların hassas termal kamera ile tarama yapılmasına başlanmıştır.

-Devlet Hava Meydanları İşletmesi Genel Müdürlüğü’ne “riskli bölgelerden gelen uçuşlarda alınması gereken önlemler” ile ilgili yazı gönderilmiştir.

-Uzak Doğu ülkelerinden Türkiye’ye gerçekleştirilen tüm uçuşlarda bilgilendirme anonsu yapılmış ve gelen tüm yolcular hassas termal kameralar ile taranmıştır. Süreç içerisinde Türkiye, Çin’den gerçekleştirilen tüm uçuşları iptal ettiğini açıklamıştır.

-Bilim Kurulu toplantısı yapılmış, Umre ziyareti gerçekleştirecek bireyler için alınan yeni tedbirler kapsamında, Umre ziyaretinden dönen tüm bireylerin sağlık muayenesine tabi tutulduğu ve Umre’den ziyareti dönüşlerinde sağlık görevlilerinin uçaklarda hazır bulundurulacağı ve bireyle uçakta görevli olarak eşlik edecekleri bilgisi kamuoyuna duyurulmuştur.

-Umre ziyareti dönüşlerinde “14 Gün” karantina uygulamasına dikkat edilmesi konusunda kamuoyu bilgilendirilmiştir (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Sağlık Bakanlığı’nın, 1 nolu Cumhurbaşkanlığı Kararname’sinin 352/1-c maddesine göre, uluslararası açıdan değerlendirildiğinde halk sağlığını tehdit eden risklerin ülkeye girmesinin engellenmesi görevi olduğu görülmektedir (Hakeri & Söğüt, 2020). Bu doğrultuda COVID-19 pandemisi kapsamında kara, deniz, hava ve hudutlar için tedbirler Umumi Hıfzıssıhha Kanunun 49-56. Maddeleri temelinde uygulanmıştır.

Madde 49 – “Türkiye limanlarına sari ve salgın hastalıkların duhulüne mani olmak için aşağıda zikredilen tedbirler ittihaz edilir:

1 - Gemilerin tıbbi muayenesi.

2 - Bulaşık olduğundan şüphe edilen yolcuların nezaret altında bulundurulması veya tecridi.

3 - Hastaların tahaffuzane veya sâri hastalıklar hastanelerinde şifa buluncıya kadar tedavi ve etrafi için tehlikeleri zail oluncıya kadar tecridi.

4 - Gemilerin ve sıhhat memurlarının görecekları lüzum üzerine tathiri kabil olan ticaret eşyasıyla zati eşyanın ve gemi eşyasının fenni tathiri.

5 - Hastalık amilini nakle vasıta olan haşeratın ve hayvanların itlafi.

6 - Yolcu ve mürettebata aşı veya serum tatbiki.”

Madde 50 – “ Sâri ve salgın hastalıkların nakline vasıta olup fenni tathiri mümkün veya faydalı olmıyan her nevi eşyanın gemilerden tahliye edilmesine veya kara veya deniz tarikiyle memlekete ithaline mümaneata Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâleti salahiyyettardır. Vekâlet bu hususta müstaceliyetine binaen karar ittihaz ederek gümrüklere ve postaya tebligat icra ettikten sonra keyfiyeti Cumhurbaşkanının tasvibine arzeder ”.

Madde 51 – “Türkiye ve ecnebi limanlarından bulaşık veya şüpheli olanlar Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletince ilan olunur. Bu takdirde bu limanlar müvaredatı, gemilerin patentaları bulaşık olmasa dahi 49 uncu maddede zikredilen tedbirlerden birine tabi olur.

Alınan tedbirler Hariciye Vekâletince alakadar devletlere mer'i mukaveleler dairesinde tebliğ olunur”.

Madde 52 – (Değişik: 15/6/1942 - 4255/1 md.) “Bütün Türkiye limanlarında sıhhi muamele ifası Hudut ve Sahiller Sıhhat Umum Müdürlüğü memurlarına aittir. Bunların bulunmadığı mahallerde Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletinin göstereceği lüzum üzerine, Hükümet veya belediye tabipleri, liman reisleri veyahut nahiye müdürleri ile gümrük memurları mevzuat hükümleri dairesinde sıhhi müdafaaya terettüp eden vazifeleri ifa ederler”.

Madde 53 – “Hudutlar ve Sahiller Sıhhat Umum Müdürlüğü hizmetlerine ait olan resimler ve tathir, tephir, tahaffuzhane masrafları ve kanuna muhalif hareket eden gemi kaptanlarından alınması icap eden para cezası mahsus kanuna tevfikân tahsil olunur”.

Madde 54 – “Komşu memleketlerden birinde 37 nci maddede zikredilen hastalıklar zuhur ettiği takdirde kara hudutlarında Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletince vürut edecek yolcularla zati ve ticari eşya hakkında aşağıdaki tedbirler alınır:

1 - Tren, araba veya herhangi bir suretle karadan veyahut nehir yolu ile gelen yolcuların hudutlara dahil oldukları mahalde veya hududa civar münasip bir yerde tıbbi muayeneleri.

2 - Aşı veya serum tatbiki.

3 - Zati veya ticari eşyadan tathir ve tephiri mümkün ve faydalı görülenlerin tathiri.

4 - Yolcuların tıbbi nezaret altına alınması veya şüpheli şahısların tecridi.

5 - Hastaların tecrit ve tedavisi”.

Madde 55 – “Komşu memleketlerdeki salgın hastalıkların memleket için tehlikeyi mucip bir şekilde devam eyleyerek adi tedbirler ile bu tehlikenin izalesine imkân görülmediği zamanlarda hudutların hastalık bulunan memlekete mücavir kısmı Cumhurbaşkanı karariyle muvakkaten seddolanarak her türlü münakaleler tatil olunabilir”.

Madde 56 – “37’nci maddede zikredilen hastalıklardan birinin hüküm sürdüğü memleketlerden hava nakil vasıtalarıyla vürut eden yolcu ve eşyalar hakkında 54 üncü maddede yazılan tedbirler Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletinin münasip göreceği hallerde hudutlarda veya bu vasıtaların karaya indikleri mahallerde tatbik olunur”.

Bu kapsamda, tüm ulaşım yollarıyla (kara, hava ve deniz) yapılan şehirlerarası ulaşım sınırlandırılma getirilmiştir. Umre ziyaretinden dönen tüm yolcular, sağlık taramasına tabi tutulmuş, şüpheli bulunanlar için sağlık kurumlarında gerekli testleri yapılmıştır. Test sonucu şüpheli olanlar Ankara ve Konya’da bulunan öğrenci yurtlarına yerleştirilerek karantinaya alınmış ayrı odalara yerleştirilmiştir.

Norveç, Almanya, Fransa, İspanya, Avusturya, İsveç, Belçika, Danimarka ve Hollanda’dan ülkemize yapılan uçuşların 15 Mart saat gece 12.00 itibarıyla durdurulacağı açıklanmıştır. Adı geçen ülkelere kısa süreliğine giden veya bu ülkelerde öğrenim amacıyla bulunan ve Türkiye’ye dönmek isteyen tüm vatandaşlarımızın 16 Mart Pazartesi günü yerel saatle 17.00’ye kadar bulundukları ülkelerdeki Türkiye konsolosluklarına, diplomatik temsilciliklerine başvuru yaparak ve 17 Mart Salı günü saat 24.00’e kadar ülkemize dönmelerinin sağlanabileceği duyurulmuştur. Bu doğrultuda ülkemize giriş yapan vatandaşlarımız için 14 gün karantina süreci Sağlık Bakanlığı ve Bilim Kurulu’nun tedbirleri kapsamında başlatılmıştır.

Çin’den ülkemize getiren vatandaşlarımız ve ulaşımı sağlayan uçaktaki mürettebat, sağlık personeli ve teknik ekipten oluşan toplam 61 kişi Ankara’da Dr.Zekai Tahir Burak Hastanesi’nde 14 günlük karantina sürecine alınmıştır.

17 Mart saat 08.00 itibarıyla İngiltere, İsviçre, Suudi Arabistan, Mısır, İrlanda ve Birleşik Arap Emirlikleri’ne uçuşların yasaklanacağı ve böylece uçuş yasağı uygulanan ülke sayısının 20’ye ulaşacağı açıklanmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Ülke genelinde COVID-19 pandemisiyle mücadele UHK'nun 57 ve 64.Maddeleri temelinde gerçekleştirilmiştir.

Madde 57 – “Kolera, veba (Bübon veya zatürree şekli), lekeli humma, karahumma (hummayi tiroidi) daimi surette basil çıkaran mikrop hamilleri dahi - paratifoit humması veya her nevi gıda maddeleri tesemmümatı, çiçek, difteri (Kuşpalazı) - bütün tevkiatı dahi sari beyin humması (İltihabı sahayai dimağii şevkii müstevli), uyku hastalığı (İltihabı dimağii sari), dizanteri (Basilli ve amipli), lohusa humması (Hummai nifası) ruam, kızıl, şarbon, felci tifli (İltihabı nuhai kuddamii sincabii haddi tifli), kızamık, cüzam (Miskin), hummai racia ve malta humması has talıklarından biri zuhur eder veya bunların birinden şüphe edilir veyahut bu hastalıklardan vefiyat vuku bulur veya mevtin bu hastalıklardan biri sebebiyle husule geldiğinden şüphe olunursa aşağıdaki maddelerde zikredilen kimseler vak'ayı haber vermeğe mecburdurlar. Kudurmuş veya kuduz şüpheli bir hayvan tarafından ısırılmaları, kuduz müptela hastaların veya kuduzdan ölenlerin ihbarı da mecburidir”.

Madde 64 – “57 nci maddede zikredilenlerden başka her hangi bir hastalık istilai şekil aldığı veya böyle bir tehlike baş gösterdiği takdirde o hastalığın veya her hangi bir hastalık şeklinin memleketin her tarafında veya bir kısmında ihbarı mecburi olduğunu neşrü ilâna ve o hastalığa karşı bu kanunda mezkûr tedabirin kaffesini veya bir kısmını tatbika Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti salahiyyettardır”.

UHK'nun 3'üncü maddesine göre, bulaşıcı hastalıklarla mücadele konusunun Sağlık Bakanlığının görevleri arasında olduğu belirtilmiş ve aynı Kanun'un 64'üncü maddesine göre (COVID-19 dahil) 57'nci maddede sayılmayan ancak ülke çapında yayılan bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmek için Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nda belirtilen tedbirleri almaya Sağlık Bakanlığının yetkili olduğu işaret edilmiştir.

UHK 57. Maddesinde pandemi sayılan hastalıklar tek tek belirtilmiştir. Kanun kapsamında bu hastalıkların bildirilmesi zorunludur. UHK 57.Maddesinde bulaşıcı salgın hastalıklar içinde COVID-19 yer almamakta ancak kanunun 64. Maddesi kapsamında 57. Maddesinde yer almayan bulaşıcı salgın hastalık durumunda Sağlık Bakanlığı'nın tedbirleri almakla sorumlu olduğu belirtilmektedir.

Cumhurbaşkanı başkanlığında Çankaya Köşkü'nde Koronavirüsle Mücadele Eş Güdüm Toplantısı düzenlenmiş, 10 Ocak 2020 tarihinde “Koronavirüs Bilim Kurulu” oluşturulmuş ve “COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi” yayınlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

Sağlık Bakanlığı Yönetmelikleri ile salgın hastalık listeleri güncellenmektedir. Bulaşıcı salgın hastalıklar listesine zamanla pek çok hastalığın eklenmesi sebebiyle COVID-19 salgın hastalık olarak kabul edilmiş ve bu doğrultuda hareket edilmiştir. Bu kapsamda 22.04.2020 tarihli “Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik” ile 30.05.2017 tarihli “Bulaşıcı Hastalıklar ve Sürveyans Kontrol Esasları Yönetmeliği”nin “Bildirime Esas Bulaşıcı Hastalıklar Listesi” başlıklı Ek-1 kısmına COVID-19 eklenmiştir (Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, 2020). UHK 57.Madde hükmünde belirtilen hastalıkların dışındaki salgın durumunda devletin tedbir alma mükellefiyetinin söz konusu olduğu belirtildiği için COVID-19 pandemisi resmiyet kazanmıştır.

UHK'nun 65, 66, 67 ve 69. Maddelerinde bulaşıcı salgın hastalıklara karşı gerekli önlemlerin alınması konusunda Sağlık Bakanlığı ve uhdesinde görev yapan il ve ilçelerde halk sağlığı ile bunlara bağlı ilgili kurum/kurulların ve buralarda hizmet veren hekim ve sağlık görevlilerinin görevli kılındığı bu bağlamda idareler arası koordinasyonun zorunlu tutulduğu görülmektedir.

Madde 65 – “Sâri bir hastalık zuhur ettiği veya zuhurundan şüphelenildiği veya sâri ve salgın bir hastalıktan vefat vuku bulduğu veyahut vefatın sâri ve salgın bir hastalık tesiri ile husule geldiğinden şüphe edildiği ihbar olunur olunmaz hükümet tabipleri veya bulunmadığı mahallerde belediye tabipleri mahallinde lazım gelen tetkikatı icra ve hastalığın muhakkak olup olmadığını ve zuhuru sebeplerini tahkik ile mafevke işar eyler. Sâri hastalıklar tetkikatı yapan tabiplere bütün Devlet kuvvetleri müzaherete mecburdurlar”.

Madde 66 – “65 inci maddede zikredilen tahkikat, sâri ve istilai bir maraz zuhuru ihbar olunmadığı ve fakat Hükümetçe sâri bir hastalık vukuundan şüphelenildiği takdirde dahi yapılabilir. Bu surette sâri hastalık tetkikatı yapan sıhhat memurları lüzum gördükleri mahallerde hastaları veya maraz amillerini ve sebeplerini taharriye salahiyettardır”.

Madde 67 – “57 nci maddede zikrolunan sâri ve salgın hastalıklar vakaları hakkında tetkikat yapan tabip bu tetkikatı kolaylaştırmak üzere hastanın yanına girmeye ve hastayı ve icabına göre evin sair sakinlerini muayeneye ve hastalığın sureti zuhur ve seyrine dair izahat ve malumat talebine salahiyettardır. Bu hususta mümaneatı görülenler bu kanunda zikredilen ahkâmı mahsusa mucibince cezalandırılır”.

Madde 69 – “Sâri ve salgın bir hastalığın vukuu tahakkuk eylediği takdirde sıhhat memurları derakap lazım gelen tedbirlerin ittihazına ve bütün idari makamlar bu tedbirlerin tatbik ve icrası hususunda muavenete mecburdurlar”.

Kanunun 67. Maddesine göre, COVID-19 virüsü nedeniyle hastalanmış kişilerle ilgili olarak, hekimler hastanın yanına girebilecek, hastayı ve gerektiğinde evin diğer sakinlerini muayene edebileceklerdir. Bünyesinde enfeksiyon hastalıkları, klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu ve 3. seviye erişkin yoğun bakım yatağı bulunan 81 ilde, 177 pandemi hastanesi belirlenmiştir. Pandemi döneminde kamu hastanelerinin erişkin yoğun bakım yatak kapasitesi %51 artırılmıştır. 6.120’si erişkin (bunun 3.653 yatağı 3. basamak), 107’si çocuk ve 168’i yeni doğan olmak üzere yoğun bakım yatağı sayısında toplamda 6.395 artış sağlanmıştır. Tüm branşlardan görevli hekimler COVID-19 nöbeti tutmuştur. 1 Mart’tan itibaren tüm yurt dışı girişleri kayıt altına alınarak aile hekimi izlemine düşürülmüştür. Yurt dışından gelen 803.923 kişiye aile hekimleri tarafından 3.936.826 kez izlem yapılmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2021).

UHK’nun 72.Maddesinde salgın hastalık dönemlerinde alınacak tedbirler tek tek belirtilmiştir. COVID-19 pandemisi tedbirleri bu kapsamda alınmıştır.

Madde 72 – “57’nci maddede zikredilen hastalıklardan biri zuhur ettiği veya zuhurundan şüphelenildiği takdirde aşağıda gösterilen tedbirler tatbik olunur:

1 - Hasta olanların veya hasta olduğundan şüphe edilenlerin ve hastalığı neşrü tamim eylediği tetkikatı fenniye ile tebeyyün edenlerin fennen icap eden müddet zarfında ve sıhhat memurlarınca hanelerinde veya sıhhi ve fenni şartları haiz mahallerde tecrit ve müşahede altına vaz’ı.

2 - Hastalara veya hastalığa maruz bulunanlara serum veya aşı tatbiki.

3 - Eşhas, eşya, elbise, çamaşır ve binaların ve fennen intana maruz olduğu tebeyyün eden sair bilcümle mevaddın fenni tathiri.

4 - Hastalık neşreden haşarat ve hayvanatın itlafi.

5 - Memleket dâhilinde seyahat eden eşhasın icap eden mahallerde muayenesi ve eşyalarının tathiri.

6 - Hastalığın sirayet ve intişarına sebebiyet veren gıda maddelerinin sarf ve istihlakinin men’i.

7 - Dâhilinde sari ve salgın hastalıklardan biri zuhur eden umumi mahallerin tehlike zail oluncaya kadar set ve tahliyesi”.

UHK 72. Madde gereği COVID-19 virüsü taşıdığı tespit edilen bireylerin toplumun diğer bireylerine hastalığı bulaştırmasını önlemek için temas iletişiminin kısıtlanması ve virüs taşıdığı kesinleşmeyen ancak COVID-19 virüsü taşıdığından şüphe duyulan bireylerin tedbiren toplumu korumak adına izole edilmesine karar verilmiştir. Bu sebeple, Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, Tüm illerde Sosyal İzolasyon Kuruluşu'nu hayata geçirmiştir (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Salgınla mücadele kapsamında en etkin yöntemlerden birisi olan bireyler arası temasın azaltılması gerekliliği göz önünde bulundurularak sokağa çıkma yasakları ve kısıtlamaları uygulanmaya başlanmıştır. İçişleri Bakanlığı genelgesi doğrultusunda İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu kararları ile sokağa çıkma yasağı uygulamaya konulmuştur. Kanun'un 27.maddesine göre, her ilde Umumi Hıfzıssıhha Kurulları bölgenin sağlık seyrine dikkat ederek, şehir, kasaba ve köylerde sağlık durumunun iyileşmesine ve bulaşı önleyici tedbirleri uygulamaya yönelik gerekli tedbirleri alma yetkisine sahiptir. Pandemi sürecinde birçok ilde sokağa çıkma yasağına ilişkin tedbirler bu kurullar tarafından alınmıştır.

İçişleri Bakanlığı'nın genelgelerinde şu ifadeler yer verilmektedir:

“Alınan tedbirlerin, bulaşının yayılım hızına olan etkisinin en üst noktaya taşınabilmesi amacıyla; Büyükşehir statüsündeki 30 ilimiz ile Zonguldak ilini kapsayacak şekilde, İl İdaresi Kanununun 11/C maddesi ile Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 27 ve 72 nci maddesi uyarınca il valileri tarafından aşağıdaki ek tedbirlerin alınması gerekmektedir...”

Yukarıda belirtilen tedbirlere ilişkin Valiler/Kaymakamlar tarafından ilgili mevzuat uyarınca gerekli kararların ivedilikle alınması, uygulamada herhangi bir aksaklığa meydan verilmemesi ve mağduriyetlere neden olunmaması, alınan kararlara uymayan vatandaşlara Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 282 nci maddesi gereğince idari para cezası verilmesi başta olmak üzere aykırılığın durumuna göre Kanunun ilgili maddeleri gereğince işlem yapılması, konusu suç teşkil eden davranışlara ilişkin Türk Ceza Kanununun 195 inci maddesi32 kapsamında gerekli adli işlemlerin başlatılması hususunda; Bilgi ve gereğini arz ve rica ederim.”

İlgili genelgeye göre, sokağa çıkma kısıtlama ve yasakların hukuki dayanağı olarak İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu kararları ve İçişleri Bakanlığı genelgesi , “ 5442 Sayılı İl İdaresi Kanunu'nun 11/C maddesi” ile “1593 Sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun 27. ve 72. Maddeleri” gösterilmektedir (Kasapoğlu Turhan, 2020).

Virüsün yaşam sonlandırmaya kadar giden etkileri göz ardı edilemeyeceğinden, salgından en çok etkilenen dezavantajlı grupların 65 yaş ve üzeri kişiler ile 20 yaş ve altı bireyler olduğu açıklanmıştır. Bu nedenle 21 Mart 2020 tarihinden itibaren İçişleri Bakanlığı tarafından bu yaş gruplarına sokağa çıkma kısıtlamasına gidilmiştir (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020a). Ardından bu yasak 03.04.2020 tarihinde dezavantajlı grup olarak görülen yirmi yaş altı bireylere de getirilmiştir (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020b). 05.04.2020 tarihinde on sekiz ile yirmi yaş arasındaki bireylerden bir kısmı yasaktan muaf tutulmuştur (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020c). 10 Nisan 2020 tarihinde İçişleri Bakanlığı İller İdaresi Genel Müdürlüğü'nün genelgesi ile ilk defa 30 il hakkında iki gün süreli sokağa çıkma yasağı ilan edilmiş (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020d) ve bu yasakları diğer yasaklar takip etmiştir (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020e).

İstanbul'da COVID-19 ile mücadele tedbirleri kapsamında sokağa çıkma kısıtlaması bulunan 65 yaş ve üzerindeki 1 milyon 160 bin 807 vatandaşa kolonya ve maskeleri teslim edilmiştir (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020a).

COVID-19 pandemisiyle mücadele kapsamında uygulanan karantina tedbiri UHK'nun 73. Maddesi temelinde gerçekleştirilmiştir.

Madde 73 – “Kolera ve veba ve ruam musaplarından gayri hastaların evlerinde tecrit edilmelerine müsaade olunur. Yalnız alakadar sıhhi memurlar tarafından bu tecridin müessir olmasını temin edecek şartların mevcudiyeti kabul edilmiş olmalıdır. Bu takdirde hastaların evlerine bir alameti mahsusa vazedilerek hariçle olan ihtilat men edilir. Kolera, veba, ruam musaplariyle bulunduğu mahallerde tecridi mümkün ve kâfi görülmiyen sair hastalık musapları ve kolera ve vebayı neşir ve sirayet ettirmeleri muhtemel olanlar icap ederse cebri tecride tabi olurlar. Cebri tecrit, hastaların veya bu maddede zikredilen şüphelilerin Hükümetçe tayin edilecek mahallerde, her türlü ihtilattan memnu olarak ve zabıta murakabesi altında bulundurulmalarıdır”.

İlgili Madde kapsamında, Sağlık Bakanlığı, COVID-19 salgınının bulunduğu veya salgın hastalık tehdidinin bulunduğu yerlerde toplanmayı sınırlandırabilir ya da yasaklayabilir. İl Hıfzıssıhha Kurulları ile uygulamaların yürütülmesinden sorumlu İl Pandemi Kurulları ihtiyaca göre gerekirse ilave tedbirler içinde yetkileri dahilinde karar alabilirler. Bu doğrultuda hastalığın yayılma tehlikesini oluşturan bina, sokak, cadde, köy, mahalle, belde ve hatta ilçe düzeyinde birçok yer karantinaya alınmıştır.

16.03.2020 tarihinde İçişleri Bakanlığınca, 81 il valiliğine koronavirüs tedbirleri konulu ek bir genelge gönderilmiştir. Genelgeye göre, “umuma açık istirahat ve eğlence yerleri olarak faaliyet yürüten ve vatandaşların çok yakın bir mesafede bir arada bulunarak hastalığın bulaşma riskini arttıracak gerekçesiyle, tiyatro, sinema, gösteri merkezi, konser salonu, nişan-düğün salonu, çalgılı-müzikli lokanta, kafe, gazino, birahane, taverna, kahvehane, kiraathane, kafeterya, kır bahçesi, nargile salonu, nargile kafe, internet salonu, internet kafe, her türlü oyun salonları, her türlü kapalı çocuk oyun alanları, çay bahçesi, dernek lokalleri, lunapark, yüzme havuzu, hamam, sauna, kaplıca, masaj salonu, SPA ve spor merkezlerinin faaliyetleri” geçici bir süreliğine saat 00.00 itibarıyla durdurulmuştur (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2020f).

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünce, COVID-19 virüsü ilişkili izolasyon ve karantina uygulaması yayınlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022b).

UHK 74, 76 ve 77. Maddelerinde bireyler arasında bulaşın önlenmesi amacıyla hasta ya da hastalık bulaştırma şüphesi olan bireylere yönelik alınması gereken tedbirler belirtilmektedir.

Madde 74 - “Hastaların tecrit ve tedavisine mahsus vasıf ve şartları haiz hususi yerleri olmayan mektep, fabrika ve imalathanelerle mütaaddit kimselerin bir arada bulunduğu umumi her nevi müessese ve mebanide sâri hastalıklara musap kimselerin alıkonulması memnudur.”

Madde 76 - “Etrafında bulunanlara sâri ve salgın hastalıklardan birini nakle vasıta olduğu muhakkak olan kimseler muvakkaten ve bu zail oluncaya kadar meslek san’atlarının icrasından hıfzıssıhha meclisleri kararıyla menolunur.”

Madde 77 – “Sâri ve salgın hastalıklardan birinin hüküm sürdüğü veya tehdit ettiği mahallerde Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletinin tasvibiyle bütün umumi mahallerde vuku bulacak içtimalar tahdit veya menolunabilir. Bundan başka hastalarla hastalığı şüpheli olanların ve hastalığın sirayet ve neşrine vasıta olabilecek eşyanın fenni tathiratile mahzur ve mazarratı izale edilmeksizin nakillerine ve bütün kara ve deniz ve hava nakil vasıtalarının fenni tathir ve tephire tabi tutulmadan seyrüseferlerine mümaneat edilir”.

COVID-19 pandemisinde ilgili Maddeler uyarınca alınan tedbirler ve gerçekleştirilen uygulamalara örnekler şu şekildedir:

Cezaevlerinde görevli personelin belirlenen süre bitiminde evlerine gönderilmemesi ve izole edilen yerlerde bulundurulması karara bağlanmıştır.

Milli Savunma Bakanlığı tarafından yürürlükteki tedbirlere ek olarak Suriye'nin kuzeyinde görev alan harekât bölgelerindeki birliklerin harekât alanlarına giriş-çıkışları ile ilgili ilave önlemler alınmıştır.

Adalar Kaymakamlığı, COVID-19 salgını nedeniyle ilçeye yapılacak tüm giriş ve çıkışların 26 Nisan Pazar saat 24.00 ile 31 Mayıs Pazar saat 24.00'a kadar geçici olarak istisnalar hariç olmak üzere durdurulmasına karar verildiğini duyurmuştur (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Kendisinde veya birlikte yaşadığı aile bireylerinden herhangi birinde kronik hastalık bulunan öğrencilerin, okul içerisinde izole bir ortamda uygun bir zamanda sınava alınması sağlanmıştır.

İlk kez ceza infaz kurumlarına getirilen hükümlü ve tutuklular için mutlak suretle hastanelerden rapor alınması sağlanmıştır. Ceza infaz kurumlarına ilk defa giriş yapan veya nakil, sevk gibi nedenlerle gelen hükümlü ve tutukluların ilk girişte PCR testleri yapılmıştır. Test sonuçları negatif çıksa dahi 14 gün süresince temasları engellenmiş, izole bir ortamda barındırılmış ve ikinci PCR testinin negatif çıkması halinde koğuşlara dağıtımları yapılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022a).

COVID-19 pandemisinde virüse karşı verilen mücadelede, salgının önlenmesi basamaklarından biri de etkili ve güvenli aşı geliştirilmesidir. Ülkelerin aşılama stratejilerini ülkedeki yayılım dinamiklerine göre belirlemeleri, aşılama uygulanabilirliğini, etkinliğini ve aşırıya olan güveni artırmak için gereklidir (Yıldırım Baş, 2021).

Bulaşıcı ve salgın hastalıklara karşı aşı imal, temin ve uygulamasının devlet tarafından yapılacağı bunda Sağlık Bakanlığı'nın yetkili olduğu UHK Madde 95' te açıkça ifade edilmiştir.

Madde 95 – “*Sâri hastalıklara karşı kullanılan her nevi serum ve aşılarda Hükümet tarafından ihzar edilir. Hariçten getirilenlerin Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletince tayin olunan vasıf ve şartları haiz olmaları mecburidir. Dâhilde beşeri serum ve aşı imali Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletinin müsaadesine ve murakabesine tabidir. Bu müesseselerin vasıfları ve şartları Vekaletçe tayin olunur*”

İlgili Madde uyarınca, T.C. Sağlık Bakanlığınca COVID-19 pandemisine yanıt vermek amacıyla Bakanlık tarafından gerçekleştirilmesi planlanan kitlesel COVID-19 aşılama yapısının gerekliliği açıklanmıştır. Ülkemizde ilk vaka görüldükten 12 gün sonra 23 Mart 2020 tarihinde COVID-19 aşısı geliştirmeye yönelik Ar-Ge proje çağrısı yapılmıştır. 17 Nisan 2020 tarihinde ise, TÜBİTAK klinik öncesi çalışmaları tamamlayıp TÜSEB üzerinden yapılacak başvurulara destek verileceğini ilan etmiştir. Türkiye’de şu anda 16 yerli aşı projesi desteklenmektedir ve bunlardan 6 tanesinin faz çalışmasına başlanmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2021). Ülkemizde COVID-19 virüsü için uygulanmasına izin verilen ve Sağlık Bakanlığınca temini sağlanan ilk aşı Çin tarafından üretilen Sinovac şirketinin geliştirdiği koronavirüs aşısıdır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun onayına sunulmuş ve acil kullanım onayının verilmesi ile birlikte aşılama programı uygulamaya konulmuştur (Yıldırım Baş, 2021).

T.C. Sağlık Bakanlığı “COVID-19 Aşı Bilgilendirme Platformu” üzerinden aşılar ve aşılama yönelik her türlü bilgilendirme yapılmaya başlanmış ve halen devam etmektedir. Sağlık Bakanlığının COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformunda aşı uygulanacak grup sıralaması verilmiştir:

1.Aşamada; Sağlık Kurumunda çalışanlar (kamu, özel, üniversite ve dış hekimliği fakültesi stajyer öğrencileri dahil), tüm (kamu, serbest) eczane çalışanları (eczacı ve kalfaları dahil), Yaşlı engelli, koruma evleri gibi yerlerden kalan ve çalışanlar, 65 yaş üstü bireyler.

2. Aşamada; Hizmetin sürdürülmesi için öncelikli sektörler, 50-64 yaş arası bireyler.

3.Aşamada; Kronik hastalığı olana bireyler, diğer bireyler T.C. Sağlık Bakanlığı (2023).

Ülkemizde aşı uygulamaları Sağlık bakanlığımızın onayı ile 14.01.2021 tarihinde ilk öncelik Sağlık çalışanları olmak üzere başlatılmıştır (Yıldırım Baş, 2021).

UHK'nun 72 ve 73'üncü maddelerinde bulaşıcı hastalıklara karşı alınacak karantina tedbiri dahil, bir kısım idari tedbirlere yer verilmiş, aynı Kanun'un 282'nci maddesinde ise; *"Bu Kanunda yazılı olan yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlara, fiilleri ayrıca suç oluşturmadığı takdirde, ikiyüzelli Türk Lirasından bin Türk Lirasına kadar idarî para cezası"* verileceği düzenlenmiştir.

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu

15 Mayıs 1987 tarihli ve 19461 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren 3359 Sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun amacı; sağlık hizmetleriyle ilgili temel esasları düzenlemektir (Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 1987).

COVID-19 pandemisinde kamuda görevli olan personellerin hizmet sürelerine ilişkin alınan kararlarda Kanunun 6.Maddesi temel alınmıştır.

Ek Madde 6 – (Ek: 21/6/2005 – 5371/1 md.) *"Devlet hizmeti yükümlülüğünü yapmakta olan personel, mazeret ve zorunlu haller dışında başka yere atanamaz. Ancak deprem gibi olağanüstü hallerde geçici olarak bir ayı aşmamak üzere veya Türk Silahlı Kuvvetleri, Jandarma Genel Komutanlığı ile Sahil Güvenlik Komutanlığının harekât, salgınla mücadele vb. ihtiyaçları kapsamında yurt içi ve yurt dışında iki aya kadar resen görevlendirilebilir. (Ek cümle:18/2/2021-7281/30 md.) Bu süre olağanüstü durumlarda Sağlık Bakanı tarafından üç katına kadar uzatılabilir. Mazeret, zorunluluk halleri (...) (1) gibi nedenlerle başka yere atanan personelin kalan yükümlülük süreleri, eski ve yeni görev yeri hizmet sürelerinin oranına göre belirlenir"*.

Bu madde uyarınca, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 27 Mart 2020 tarihinde "COVID-19 Salgını Süresince Sağlık Kuruluşlarında Sağlık Personel Ayrılışları" konulu karar yayımlanmıştır. Karar, *"Ülkemizde Koronavirüs hastalığı (Covid-19) salgını ile mücadele kapsamında sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği açısından sağlık personelinin sağlık kuruluşlarında mevcut hali ile istihdamının devamlılığı önem arz etmekte olup, sağlık kuruluşlarında çalışan bu personelin kuruluşlarından ayrılışları ile ilgili düzenleme yapılması gerekliliği doğmuştur. Pandemi süreci kapsamında, bu kararın alınmasını müteakip 3 ay boyunca, kamu ve özel sektöre ait tüm sağlık kurum ve kuruluşlarında görevli bulunan/çalışmakta olan hiçbir sağlık personelinin ikinci bir duyuruya kadar görevlerinden/işlerinden ayrılmasına izin verilmemesi kararlaştırılmıştır."* şeklinde ifade edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020).

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu 3.Maddesi k bendinde *"Koruyucu, teşhis, tedavi ve rehabilite edici hizmetlerde kullanılan ilaç, aşı, serum ve benzeri biyolojik maddelerin üretiminin ve kalitesinin teşvik ve temini esas olup, her türlü müstahzar, terkip, madde, malzeme, farmakope mamülleri, kozmetikler ve bunların üretiminde kullanılan ham ve yardımcı maddelerin ithal, ihraç, üretim, dağıtım ve tüketiminin, amaç dışı kullanılmak suretiyle fizik ve psişik bağımlılık yapan veya yapma ihtimali bulunan madde, ilaç, aşı, serum ve benzeri biyolojik maddeler ile diğer terkiplerin kontrolüne, murakabesine ve bunların yurt içinde ve yurt dışında ücret karşılığı kalite kontrollerini yaptırmaya, özel mevzuata göre ruhsatlandırma, izin ve fiyat verme işlerini yürütmeye Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilidir. Özel*

mevzuatına göre izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile ruhsat veya izin alınmış dahi olsa ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaktır.” ifadesi yer almaktadır (Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 1987).

Bu madde kapsamında, UHK 95.Maddesi de temel alınarak, COVID-19 pandemisinde bağışıklığı sağlamak için ilaç, aşı üretimi, ruhsatlandırması ve üretilmiş ilaçların, aşılardan kullanımı, kalite kontrollerinin yapımında Sağlık Bakanlığını yetkilendirilmiş ve bu doğrultuda aşı geliştirme Ar-Ge çalışmaları başlatılmıştır (Yıldırım Baş, 2021).

1 Sayılı Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği

30.05.2007 tarih ve 26537 sayılı Resmi Gazete yayımlanan ve 10.07.2018 tarih ve 30474 sayılı Resmi Gazete’de güncellenerek yürürlüğe giren yönetmelik COVID-19 pandemisinde hastalığa ilişkin kontrolün sağlanması adına alınan tedbirlere temel oluşturmuştur (1 Sayılı Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği, 2018).

Madde 1 –

a) “Bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünün sağlanması için; bildirim esas bulaşıcı hastalıklar listesinin belirlenmesi, olay ve vaka tanımlarının yapılması, iletişim ağı yapısı ile ihbar ve bildirim sisteminin oluşturulması”,

b) “Bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik sürveyansı için her türlü uygun teknik araç kullanılarak sürveyans ile ilgili bilgilerin toplanmasında görevli yerel sağlık otoriteleri, ilgili diğer Bakanlıklar, özel ve kamuya ait kurum ve kuruluşlar ile Sağlık Bakanlığı arasında iletişimin sağlanması ve toplanan sürveyans verilerinin ulusal ve uluslararası düzeyde paylaşılması için gerekli yöntemlerin belirlenmesi”,

c)(Değişik:RG-4/5/2019-30764) “Bulaşıcı hastalık açısından erken uyarı ve cevap sisteminde yer alan olaylar ile uyarı düzeylerinin tanımlanması”,

ç) “Hastalıklara özgü genel veya özel sürveyans ve kontrol mekanizmalarının veya programlarının geliştirilmesi”,

d) “Salgınların saptanması ve kontrolü için gerekli olan müdahale yöntemlerinin belirlenmesi, amacıyla hazırlanmıştır”.

COVID-19 pandemisiyle mücadele kapsamında Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği 1. Maddesi temel alınarak aşı takip uygulaması (T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2023), ve Hayat Eve Sığar Uygulaması (HES Uygulaması) başlatılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, COVID-19’la mücadele etmek veya hastalığın yayılmasını azaltmak için temaslı ya da enfekte olmuş kişileri takip eden veya izleyen, kişilerin seyahat etmeye veya kamusal alanlara girmeye uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla güncel enfeksiyon durumunu veya enfeksiyon geçmişini doğrulayan bir uygulama olan HES Uygulaması kullanıcılarına, kullanıcılara ait kişisel veriler hususunda bilgilendirme yapmak amacıyla hazırlanmıştır. İzolasyon takip süreci HES uygulaması üzerinden yürütülmüştür (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020b).

Madde 29 – (1)“Bakanlık, bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik sürveyansı, bildirim sisteminin işletilmesi, (Değişik ibare:RG-4/5/2019-30764) erken uyarı ve cevap sisteminin oluşturulması ve kullanılması, salgınların araştırılması ve kontrolünde görevlendirilmek üzere, Bakanlık merkezinde ve her ilde, saha epidemiyolojisi, laboratuvar uygulamaları ve bulaşıcı hastalıkların kontrolü konularında personeli eğitir ve bu eğitimlerin sürekliliğini sağlar”.

(2) “Bakanlık, bu amaçlara özgü ulusal ve uluslararası kuruluşlar ve toplulukların iletişim ağları ile işbirliği yaparak bir eğitim müfredatı geliştirilmesi için gerekli düzenlemeleri yapar, uygular ve değerlendirir”.

(3) “Bakanlık, merkezde ve illerde saha epidemiyolojisi, laboratuvar uygulamaları ve bulaşıcı hastalıkların kontrolü konularında eğitilmiş personelin atama ve nakillerinde eğitim aldıkları alanda görev yapmaları için gerekli tedbirleri alır.

Sağlık Bakanlığınca kapalı iş yerleri ve ofislerde koronavirüse karşı alınması gereken önlemlere ilişkin broşürler hazırlanmıştır”.

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği 29. Maddesi temelinde, ülkemizde, başta DSÖ olmak üzere birçok uluslararası kuruluşla iş birliği yaparak, afiş, broşür, yönlendirme klavuzları hazırlanmıştır Aşağıda birkaç örnek verilmiştir:

Ellerinizi sık sık yıkayınız.

Virüsten korunmak elimizde.

AVM’lerde iş yerlerinin alması gereken önlemler

Kamu kurum ve kuruluşlarının alması gereken önlemler

Berberler, kuaför ve güzellik salonlarının alması gereken önlemler

Pazar yerlerinde alınması gereken önlemler

Yükseköğretim kurumlarında alınması gereken önlemler (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

İlgili madde uyarınca, 20 Nisan 2020 tarihinde bünyelerinde tıp fakültesi bulunan 43 üniversite hastanesine farklı ünvanlarda 8 bin 635 sözleşmeli personel ve 5 bin işçi kadrosu ihdas edilmesi planlanmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı, 2020a).

Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği

Amacı, Yataklı Tedavi Kurumlarında çeşitli hizmetlerin uygulama esaslarını, personelin görev, yetki ve sorumluluklarını belirlemek ve modern çağın icaplarına ve memleket gerçeklerine uygun, süratli, kaliteli, ekonomik bir hastane işletmeciliği sağlamak olan 13.01.1983 tarih ve 17927 mükerrer sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği COVID-19 pandemisinde bulaşın önlenmesi için kurum kapasitesinin genişletilmesi, hastalar için ziyaret kısıtlaması, kurumdaki hasta ayrılığı, adli tıp ve otopsi işlemleri konularında yol gösterici olmuştur (Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği, 1983).

Madde 19 – “Olağanüstü hallerde (Deprem, yangın, su baskınları, kasırga, tayfun epidemiler (Salgınlar) gibi doğal afetler ile büyük kazalarda, toplu olaylarda) ve savaş durumunda ilgili kurum ve kuruluşlara yatak ve ilaç tahsis konusunda alınacak tedbirler aşağıdaki hususlara uygun şekilde önceden planlanır.

2 – Genişleme; boş yerlere karyola, şezlong, masa ve benzer eşyanın konularak yatak adedinin artırılması ve böylece kurum kapasitesinin genişletilmesidir.

İlgili Madde temelinde, COVID-19 tedavilerinin sorunsuz yürütülebilmesi için bünyesinde enfeksiyon hastalıkları, klinik mikrobiyoloji, göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu ve 3. seviye erişkin yoğun bakım yatağı bulunan 81 ilde, 177 salgın hastanesi belirlenmiştir. Salgın döneminde kamu hastanelerinin erişkin yoğun bakım yatak kapasitesi %51 artırılmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2021).

Madde 80 – “Hastalıkları ağır olup da çıkarılmalarında sakınca olan hastalar kendi istekleriyle kurumdaki çıkmakta ısrar ettikleri takdirde kendilerinin veya yakınlarının imzalı muvafakatları alınarak servis uzmanını imzasıyla çıkarılabilirler. Ancak bulaşıcı ve salgın hastalıklara tutulmuş olanlar hastalıklarının bulaşma ihtimali kaybolmadan çıkarılamazlar”.

İlgili Madde uyarınca, ihtiyaç sahibi kadın, çocuk, engelli, yaşlı tüm vatandaşlarımız için, 67 ilde 2.130 yatak kapasiteli 89 sosyal izolasyon kuruluşu oluşturulmuştur. 14 ilde mevcut kuruluşların içerisinde izolasyon katları oluşturulmuştur. Hastaneden taburcu olan, izinden dönen, yeni kuruluşa alınacak engelli ve yaşlılar bu kuruluşlarda misafir edilmiştir. Bu izolasyon kuruluşlarının COVID-19 süresince kurumsal bakıma ihtiyacı olan yaşlılarımıza ve engellerimize gelir ve engel kriterine bakılmaksızın hizmet verilebilmesi için yasal düzenlemeler yapılmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2021).

Madde 87 – *“Yataklı kurumlarında ölenlere, tıbbi lüzum görüldüğü takdirde, sahibinin izni alınmak şartıyla otopsi yapılır. Umumi Hıfzıssıhha Kanununa göre "Sari ve salgın hastalıktan vefat eylediği zan ve şüphe edilen eşhas üzerinde, ilgili tabib tarafından lüzum gösterildiği takdirde veya adli makamların yazılı veya sözlü istekleri üzerine Ceza Mahkemeleri Usulü Kanununun 79. maddesindeki esaslar çerçevesinde sahibinin rızası alınmadan otopsi yapılır”.*

İlgili Maddeye dayanarak, salgın döneminde adli tıp hizmetleri için kapsamlı önlemler alınmıştır. Bu dönemde adli tıp hizmetlerinin sunumunda herhangi bir aksamaya mahal verilmediği gibi, salgının başlangıcından itibaren COVID-19’a özgü rehberler oluşturularak ilgili bütün paydaşlarla paylaşılmış böylelikle riskli vakaların yönetiminde ülke genelinde bir standardizasyon sağlanmıştır. Ayrıca COVID-19 tespit edilmiş vakaların otopsileri için Adana, Ankara, Antalya, Gaziantep, Erzurum, İstanbul, İzmir, Trabzon ve Van’da uluslararası standartlarda negatif basınçlı otopsi salonları ivedilikle hizmete sunulmuştur (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2021).

Madde 97 – *“Bulaşıcı ve salgın hastalıklardan birine yakalanmış olanlarla, ziyaretlerinde herhangi bir sebeple sakinca bulunan hastaların ziyaret edilmesi yasaktır”.*

İlgili Madde kapsamında, Hastanelerde ziyaret kısıtlaması yapılmış, mesai saatleri içerisinde ziyaretçi kabul edilmemesi, mesai saatleri dışında sadece bir kişiye izin verilmesi kararı alınmıştır (T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı, 2022).

Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği

Krizi yaratan olayın önlenmesi, ortadan kaldırılması veya milli menfaatler doğrultusunda sona erdirilmesi maksadı ile gereken hazırlık ve faaliyetlerin yönlendirilmesi amacıyla 09.01.1997 tarihli ve 22872 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği COVID-19 pandemisinde gecikmeden tedbirlerin alınması konusunda rehber olmuştur (Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği, 1997).

Madde 4 – Bu Yönetmelikte geçen;

b) Kriz hali; *“Devletin ve milletin bölünmez bütünlüğü ile milli hedef ve menfaatlerine yönelik hasmane tutum ve davranışların, Anayasa ile kurulan hür demokrasi düzenini veya hak ve hürriyetlerini ortadan kaldırmaya yönelik şiddet hareketlerinin, tabi afetlerin, tehlikeli ve salgın hastalıkların, büyük yangınların, radyasyon ve hava kirliliği gibi önemli nitelikteki kimyasal ve teknolojik olayların, ağır ekonomik bunalımların ve iltica ve büyük nüfus hareketlerinin ayrı ayrı veya birlikte vuku bulduğu halleri”*

Madde 5 – *“Kriz yönetimini gerektiren haller şunlardır:*

e) *Tehlikeli ve salgın hastalıklar”* ...olarak ifade edilmektedir.

Yönetmelikle bağlantılı olarak Cumhurbaşkanı Recep Tayyip Erdoğan, ulusa seslenerek COVID-19 ile mücadelede Türkiye’de alınan önlemler ile mücadele kapsamında değişik alanlarda atılan adımları kamuoyuna açıklamıştır: *“Türkiye, hastalığın ilk ortaya çıktığı günden beri gelişmeleri yakından takip eden, tedbirleri vakitlice alan ender ülkelerden biridir. Sağlık*

Bakanlığımız Ocak ayı başında, yani henüz Çin’de bile ilk ölüm vakası yaşanmamışken bünyesinde kriz merkezini kurmuş, hemen arkasından da Bilim Kurulu’nu oluşturmuştur.

Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile ilgili fili tedbirler için küresel salgının ilk ortaya çıktığı günlerden itibaren konunun uzmanları, hekimler, sağlık çalışanları ve akademisyenlerden oluşan Bilim Kurulu oluşturulmuş ve salgın krizi bilimsel bir perspektifle ele alınmıştır. Bilim Kurulu’nun aldığı tüm tavsiye kararları Cumhurbaşkanlığı tarafından hızlıca hayata geçirilmiş ve 20 Ocak’tan itibaren alınmaya başlanmıştır.” (T.C. Cumhurbaşkanlığı, 2020b).

Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik

03.11.2013 Tarih ve 28810 Sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik, Uluslararası Sağlık Tüzüğü’nün uluslararası giriş noktalarında çekirdek kapasite gereklilikleri kapsamında öngördüğü çevre sağlığı işlemlerinin yürütülmesi konusunda görevli kurum ve kuruluşların çalışmalarında koordinasyonun sağlanmasına ilişkin usul ve esasları kapsar (Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik, 2013). COVID 19 pandemisinde hastalığın yayılımının önlenmesi için alınacak tedbirlere ilişkin olarak göz önünde bulundurulanan yönetmeliklerden biridir.

Madde 8 – “Uluslararası giriş noktalarında halk sağlığı risklerini önlemek ve/veya halk sağlığı acil durumlarında alınması gereken tedbirlerin merkez tarafından tespit edilmesi durumunda, sınır mülki idare amirinin alınmasını istediği her türlü tedbir, ilgili kamu kurum ve kuruluşları tarafından öncelikle yerine getirilir.”

Yönetmeliğin ilgili maddesi temelinde, ülkemize uçakla gelen tüm yolcular semptom geliştirmesi halinde ülkemizdeki sağlık hizmetlerinden nasıl yararlanacakları konusunda Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü tarafından bilgilendirilmiş. Uçakta veya havalimanında saptanan ve olası vaka tanımına uyan kişiler hazırlanan algoritmaya uygun yönetilmiştir (T.C. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2021).

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü Kara ve Hava Sağlık Hizmetleri Birimi tarafından 29.12.2020 tarihinde 37916317-499 Sayılı Hudut Kapılarından Geçişte PCR Testi İstemi konulu yazı yayımlanarak ilgili yerlere dağıtımı gerçekleştirilmiştir. İlgili yazı şu şekildedir.

“Tüm uluslararası giriş noktalarında;

-30.12.2020 tarihinden itibaren yurtdışından hava yolu ile, Türkiye’ye giriş yapacak 6 yaş üstü kişiler ülkeye girişlerinden önceki son yetmiş iki (72) saat içerisinde yapılmış negatif SARS-CoV-2 PCR test sonuçlarını ibraz edeceklerdir. Negatif PCR test sonucunu ibraz etmeyen kişiler Türkiye’ye gelirken uçağa bindirilmeyecektir.

-Kara ve deniz yolu ile gelen kişilerin negatif PCR testi sonuçları giriş noktalarında kontrol edilecektir.

-Hudut kapılarından giriş esnasında negatif PCR testi sonucunu resmi otoritelere ibraz etmeyen kişiler konaklayacaklarını beyan ettikleri adreste (ev, otel vb.) karantinaya alınacaklar, konaklayacak yeri olmadığını belirtenler ise İl Sağlık Müdürlüklerince belirlenecek mekânlarda karantinaya alınacaklardır.

-Bu kişilerden karantina sürelerinin 7. gününde PCR testleri yapılarak test sonuçları negatif çıkanların karantinası 7. günün bitiminde sona erdirilecek ve PCR testleri pozitif çıkanların tedavileri ise Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi doğrultusunda yapılacaktır.

-Karantinaya alınacak kişilerin takibi açısından, hudut kapılarında bu kişilerden “COVID-19 Hastası/Temaslısı -İzlem (Karantina) Bilgilendirme ve Onam Formu”

doldurmaları istenecek, bu formlar 30 gün süresince muhafaza edilecek ve kişi bilgileri ivedilikle Halk Sağlığı Yönetim Sistemine (HSYS) kaydedilecektir.

-Yurtdışından gelen kişiler ve taşıtlara ilişkin veriler Genel Müdürlüğümüz bilgi sistemine (interaktif.hssgm) kaydedilecektir.” (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü, 2020).

Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 23.10.2015 tarih ve 2015/18 sayı ile yayımlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge’de, bulaşıcı hastalıkların halk sağlığı açısından tehdit oluşturması ve tehditlerin erken dönemde saptanarak gerekli önlemlerin alınabilmesi ve korumanın sağlanabilmesi, bulaşıcı hastalıkların ihbar ve bildirimlerinin hekimler tarafından yapılması ve bunun için izlenmesi gereken adımları, ihbar ve bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıkların gruplaması belirtmektedir (Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge, 2015).

COVID-19 pandemisinde hastalığa ilişkin ihbar ve bildirimlerde hekimlerin genelgeye uygun hareket etme sorumlulukları vardır. Genelgenin 16. Maddesinde filyasyon çalışmalarının dayanağı, 18. Maddesinde ihbar ve bildirimde bulaşıcı hastalıklar listesinin ve vaka tanımlarının esas alınması gerektiği ifade edilmektedir.

Madde 16 – “*Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberinde belirtilen hastalıklar için, hastalığın etkeninin kaynağının tespit edilmesi ve yayılımının engellenmesi amacıyla TSM tarafından filyasyon çalışmalarına başlanacaktır.*”

Madde 18 – “*İhbar ve bildirim sistemi uygulanırken dünyada yaşanan gelişmeler doğrultusunda güncellenen bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar listesi ve standart vaka tanımları esas alınacaktır.*”

Genelgenin ilgili maddeleri doğrultusunda COVID-19 pandemisinde hasta, temaslı ve hastalık şüphesi olanların ihbar ve bildirimlerinin gecikmeden ve sistemli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi, filyasyonun sağlanması ve sona erdirilmesi için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon isimli rehber hazırlanmış, gerçekleştirilmesi gereken eylemler, uyulması gereken kurallar, alınması gereken tedbirler, erken uyarı sistemi vb. hakkında ayrıntılı bir yol haritası belirlenmiştir (T.C. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2021).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Yönetmelikleri ile salgın hastalık listeleri güncellenmektedir. Bulaşıcı salgın hastalıklar listesine zamanla pek çok hastalığın eklenmesi sebebiyle COVID-19 salgın hastalık olarak kabul edilmiş ve bu doğrultuda hareket edilmiştir. Sağlık Bakanlığının en son 14 Nisan 2020’de güncellediği COVID-19 Tanı Tedavi Rehberine göre vaka tanımları yapılmış (Türk Tabipleri Birliği, 2020), bu kapsamda 22.04.2020 tarihli “*Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik*” ile 30.05.2017 tarihli “*Bulaşıcı Hastalıklar ve Sürveyans Kontrol Esasları Yönetmeliği*”nin “*Bildirime Esas Bulaşıcı Hastalıklar Listesi*” başlıklı Ek-1 kısmına COVID-19 eklenmiştir (Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, 2020).

Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 11.09.2018 tarih ve 2018/22 sayı ile yayımlanan “*Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge*” ile bulaşıcı hastalıklara hazırlıklı olma ve bulaşıcı hastalıkların erken tespiti, müdahalesi, kontrol önlemlerinin alınması konusunda İl Sağlık Müdürlüklerince yapılacak çalışmalara yol gösterici

olmak için Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberinin kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge, 2018).

COVID-19 pandemisi ile mücadele kapsamında Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi temelinde illerde İl Bulaşıcı Hastalık Danışma Komisyonu oluşturulmuş, halk sağlığı ve hizmet içi eğitimler yapılmış, İl ve İlçe Umumi Hıfzıssıhha Kurulları oluşturularak düzenli toplantılar yapılmış, kararlar alınmış ve uygulamaya konulmuştur. İl Umumi Umumi Hıfzıssıhha Kurul kararlarına örnek olarak 14 gün karantina ve işletmelerin kapatılması, asker uğurlama faaliyetlerinin durdurulması, belli süreliğine berberlerin kapatılması, sokağa çıkma kısıtlamaları, güvenlik tedbirleri, nikah merasimlerinde uyulacak kurallar, filyasyon tedbirleri ve ek kurallar, pazaryeri kuralları, market hizmetleri ve marketlerin açılış, kapanış saatleri vb. verilebilir (Eskişehir İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu, 2020). Bunun yanında İl Sağlık Müdürlükleri tarafından Pandemik İnfluenza İl Hazırlık ve Faaliyet Planları hazırlanarak ivedilikle uygulamaya konulmuştur. Pandemik İnfluenza Eskişehir İl Hazırlık ve Faaliyet Planı bunlardan biri olarak örneklendirilebilir (Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü, 2020).

Sonuç

COVID-19 virüsü ülkemizde de görülmeye başlar başlamaz salgının yayılmasını önlemek için hızlı bir şekilde harekete geçilmiştir. Ülkemizde ve vakaların görüldüğü hemen hemen bütün ülkelerde benzer adımlarla tedbirler alınmaya, kısıtlamalar uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemiz bu salgınla mücadele ederek sağlık sistemini etkin bir şekilde yönetmeye çalışmıştır. Hastalığın ilk ortaya çıktığı andan itibaren ülkemizde oluşturulan komisyonlar, bilgilendirme amaçlı yapılan yayın ve rehberler belki de şu ana kadar hastalığın daha kötü sonuçlar doğurmasına engel olmuştur. Salgın sürecinde hastalığın yayılmasını engellemek üzere yapılması gereken surveyans ve filyasyon çalışmaları ile etkili bir filyasyon yapılmıştır. Filyasyon bilgileriyle salgını lokal sınırlama önlemleri izolasyon ve karantina uygulamaları mümkün olabilmiş ve hastalığın yayılması sınırlanabilmiştir. Salgınla mücadele Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı içerisinde yer alan mevzuat kapsamında gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun yürürlüğe girmesinin üzerinden 93 yıl gibi çok uzun bir zaman geçmesine rağmen, COVID-19 pandemisinde hastalığa yönelik tedbirlerin alınması, sorunların önlenmesi ve çözüme kavuşturulmasında temel oluşturduğu görülmektedir. Sağlık mevzuatındaki diğer kanun, yönetmelik, yönerge ve genelgeler de pandemi sürecinde yol gösterici olmuş, bireylerin çok zor olan bu süreci yönetmelerinde güven ve huzur duymalarını sağlamışlardır.

Kaynaklar

1 Sayılı Cumhurbaşkanlığı Teşkilatı Hakkında Cumhurbaşkanlığı Kararnamesi Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği (2018). R.G. 10/07/2018 Sayı:30474. (12/03/2023 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/anasayfa/MevzuatFihristDetayIframe?MevzuatTur=7&MevzuatNo=11347&MevzuatTertip=5> adresinden ulaşılmıştır).

Albayrak, H. (2021). Demokratik yönetimlerin COVID-19 ile sınavı. *Turkish Studies - Economy*, 16(1), 13-26.

Başbakanlık Kriz Yönetim Merkezi Yönetmeliği (1997). R.G. 9/1/1997 Sayı: 22872. (14/03/2022 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/3.5.968716.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Hakkındaki Genelge (2018). Tarih: 11/09/2018 Sayı: 2018/22. (10/09/2022 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genelgeler/2018-22_Bulasici_Hastaliklar_ile_Mucadele_Rehberi_Genelgesi.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (2020). R.G. 22/04/2020 Sayı: 31107. (22/04/2022 tarihinde <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/04/20200422-7.htm> adresinden ulaşılmıştır).

Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Konulu Genelge (2015). Tarih: 23/10/2015 Sayı: 2015/18. (10/09/2022 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genelgeler/2015-18_Bulasici_Hastaliklari_Ihbar_ve_Bildirim_Sistemi_Genelgesi.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü (2020). *Pandemik influenza Eskişehir il hazırlık ve faaliyet planı*. (20/05/2022 tarihinde https://eskisehirisg.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2020_04/01123743_YI_Pandemi_PlanY.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Eskişehir İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu (2020). (20/05/2022 tarihinde <http://www.eskisehir.gov.tr/il-umumi-hifzissihha-kurulu-kararlari-2020> adresinden ulaşılmıştır).

Eskişehir İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu (2022). (14/06/2023 tarihinde <http://www.eskisehir.gov.tr/kurumlar/eskisehir.gov.tr/COVID/Hifzissihha-Kararlari/2022/01-Nolu-07012022-tarihli-hifzissihha-Kurul-Karari.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Hakeri, H., Söğüt, İ. (2020). Tıp hukuku açısından bulaşıcı hastalıklar. *Adalet Dergisi*, 1(64), 57-85.

Kasapoğlu Turhan, M. (2020). Covid-19 pandemisinde ilan edilen sokağa çıkma yasaklarının idare hukuku yönüyle değerlendirilmesi. *İNÜHFD*, 11(2), 550-566.

Kastamonu İl Umumi Hıfzıssıhha Kurulu (2020). (14/06/2023 tarihinde <http://www.kastamonu.gov.tr/kurumlar/kastamonu.gov.tr/hifzissihha-kararlari/38.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Kılıç, O. (2020). Tarihte küresel salgın hastalıklar ve toplum hayatına etkileri. Muzaffer Şeker, Ali Özer, Cem Korkut (Ed), *Küresel salgının anatomisi insan ve toplumun geleceği* içinde (s. 18-57). Ankara: TÜBA

Küçük, A. (2020). Yönetimde merkezileşmenin bir etkeni olarak salgınlar. *Turkish Studies*, 15(4), 703- 721.

LePAN, N. (2020). *Visualizing the history of pandemics*. (14/03/2023 tarihinde <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/> adresinden ulaşılmıştır).

Nişancı, D. (2020). Salgın hastalıklar ve salgın hastalıklar özelinde sağlık hakkına Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi'nin bakış açısı ile ulusal mevzuatın covid-19 özelinde değerlendirilmesi. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*, (150), 85-122.

Özlü, A., Öztaş, D. (2020). Yeni corona pandemisi (Covid-19) ile mücadelede geçmişten ders çıkartmak. *Ankara Med J*, (2), 468-481.

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu (1987). R.G.15/5/1987 Sayı: 19461. (12/03/2023 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.3359.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Sarı, H., Saka, G. (2022). Türkiye’de COVID -19 pandemi önlemlerinin hukuksal değerlendirmesi. *Sağlık ve Toplum*, 32(1), 64-76.

Sertdemir, A. (2020). Türkiye’nin koronavirüsle mücadele performansı üzerine bir değerlendirme. *Nazilli İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 1(1), 15-26.

T.C. Cumhurbaşkanlığı (2020a). (23/05/2023 tarihinde <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/119145/-turkiye-en-kucuk-bir-sikinti-kriz-ve-kaosa-meydan-vermeden-saglik-hizmetlerini-kesintisiz-surdurmustur-> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Cumhurbaşkanlığı (2020b). *Cumhurbaşkanı Recep Tayyip Erdoğan’ın ulusa sesleniş konuşması*. (13/04/2023 tarihinde <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/118051/-her-vatandasimizin-cani-bizim-icin-ayni-derecede-degerlidir-bunun-icin-evde-kal-turkiye-diyoruz-> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı (2021). *Türkiye’nin koronavirüsle başarılı mücadelesi*. (13/09/2023 tarihinde <https://www.iletisim.gov.tr/images/uploads/dosyalar/TurkiyeninKoronavirusleBasariliMucadelesi.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı (2022). *Türkiye’nin koronavirüsle etkin mücadelesi*. (06/10/2022 tarihinde https://www.iletisim.gov.tr/images/uploads/dosyalar/T%C3%BCrkiyenin_koronavir%C3%B Csle_etkin_m%C3%BCcadelesi_compressed.pdf adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020a). *65 yaş ve üstü ile kronik rahatsızlığı olanlara sokağa çıkma yasağı genelgesi*. (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokagacikma-yasagi-genelgesi> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020b). *Şehir giriş/çıkış tedbirleri ve yaş sınırlaması*. (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/sehir-giriscikis-tebirleri-ve-yas-sinirlamasi> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020c). *Sokağa çıkma yasağı bulunan 18 - 20 yaş arasındaki gençlerle ilgili istisnalar*. (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/sokaga-cikma-yasagi-bulunan-18---20-yas-arasindaki-genclerle-ilgili-istisnalar> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020d). *Sokağa çıkma yasağı*. (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/2-gun-sokaga-cikma-yasagi> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020e). *Sokağa çıkma yasağı*. (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/15-ilde-29052020-saat-2400-ile31052020-saat-2400-arasinda-uygulanacak-olan-sokaga-cikma-kisitlamasi> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. İçişleri Bakanlığı (2020f). (12/03/2023 tarihinde <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-koronavirus-tedbirleri-konulu-ek-genelge-gonderildi> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2020a). *COVID-19 bilgilendirme platformu. COVID-19 rehberi*. (14/06/2023 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2020b). *Hayat eve sığar uygulaması*. (23/05/2023 tarihinde <https://hayatevesigar.saglik.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2022a). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi*. (03/05/2023 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2022b). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) güncel dönemde covid-19 ilişkili izolasyon ve karantina uygulamalar*. (14/06/2023 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42333/0/covid-19gunceldonemdecovid19iliskiliizolasyonvekarintinauygulamalari-2pdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2023a). *COVID-19 bilgilendirme platformu. COVID-19 salgın yönetimi ve çalışma rehberi*. (14/06/2023 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66393/covid-19-salgın-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2023b). *Covid-19 aşısı bilgilendirme platformu*. (23/05/2023 tarihinde <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2019). *Pandemik influenza ulusal hazırlık planı*. (14/03/2023 tarihinde https://Grip.Gov.Tr/Depo/Saglik-calisanlari/Ulusal_pandemi_plani.Pdf adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020). *COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı*. (23/03/2022 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2023). *Aşı takip sistemi*. (23/05/2023 tarihinde <https://ats.saglik.gov.tr/pages/src/#/giris> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2020). (23/05/2023 tarihinde <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/36992/0/covid-19-salgini-suresince-personel-ayrilislari.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü Kara ve Hava Sağlık Hizmetleri Birimi (2020). (14/03/2022 tarihinde http://tobbtiryonetim.tobb.org.tr/DosyaDeposu/Belgeler/Hudut%20Kapılarından%20G_Ustyazi_77c60d06-23b5-4b7c-9ff4-9e0cb13cc959.pdf adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü (2020). *Hudut kapılarından geçişte PCR testi istemi*. (14/03/2022 tarihinde http://tobbtiryonetim.tobb.org.tr/DosyaDeposu/Belgeler/Hudut%20Kapılarından%20G_Ustyazi_77c60d06-23b5-4b7c-9ff4-9e0cb13cc959.pdf adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2021). *Covid-19 (Sars-Cov-2 enfeksiyonu) temaslı takibi, salgın yönetimi, evde hasta izlemi ve filyasyon*. (10/09/2022 tarihinde <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/41623/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastaizlemivefilyasyon-021021pdf.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

TDK (2023). *Güncel Türkçe Sözlük*. (23.02.2023 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/> adresinden ulaşılmıştır).

Türk Tabipleri Birliği (2020). *Covid-19 pandemisi iki aylık değerlendirme raporu*. (14/04/2023 tarihinde <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası. (1982). RG. 09/11/1982 Sayı: 17863 (Mükerrer). (18/08/2022 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2709.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Uluslararası Giriş Noktalarında Uygulanacak Çevre Sağlığı İşlemlerine Dair Yönetmelik (2013). R.G. 03.11.2013 Sayı: 28810. (12/03/2023 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18986&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden ulaşılmıştır).

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu (1930). RG. 6/5/1930 Sayı: 1489. (18/08/2022 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.3.1593.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

WHO (2020). *Responding to community spread of COVID-19 interim guidance*. (03/05/2023 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/responding-to-community-spread-of-covid-19> adresinden ulaşılmıştır).

WHO (2017). *Pandemic influenza risk management: a WHO guide to inform and harmonize national and international pandemic preparedness and response*. (23/03/2022 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259893> adresinden ulaşılmıştır).

Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği (1983). R.G. 13.1.1983 Sayı: 17927 (Mükerrer). (14/03/2022 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/3.5.85319.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

Yıldırım Baş, F. (2021). The importance of vaccination in the pandemia and covid-19 vaccination studies. *Med J SDU* (ozelsayi-1),245-248.

Zhu, N. , Zhang, D. , Wang, W. , Li, X. , Yang, B. , Song, J. , Zhao, X. , Huang, B. , Shi, W. , Lu, R. , Niu, P. , Zhan, F. , Ma, X. , Wang, D. , Xu, W. , Wu, G. , Gao, G. F. , Tan, W. , & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team . (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.

Obezite ve Astım

Serhan ÇELİKHİSAR
Hakan ÇELİKHİSAR

Giriş

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada hem astım hem de obezite görülme sıklığında dikkat çekici bir artış söz konusudur. Yapılan epidemiyolojik bilimsel çalışmalar da bu durumu destekler veriler sunmaktadır (1,2). Her iki hastalığın birlikte artışı ciddi bir halk sağlığı sorunu olup birtakım ortak mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar; yaşam tarzı, obezitenin mekanik zararları, inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik etkileri, genetik ve epigenetik faktörler şeklinde sayılabilir (3). Obez-astımlı hastaların semptomları daha belirgin ve ağır olup bunun yanı sıra morbidite açısından da astımlı hastalardaki obezitenin yarattığı risk artık bilinmektedir (4). Obez astım hastalarında tedavi daha güç olmakta ve yanıt daha geç alınmaktadır (5). Hastaneye yatış sıklığı da buna bağlı olarak artmaktadır (6). Ayrıca bilindiği üzere klasik astım tedavisinde kullanılan ilaçlar nedeniyle obez astım hastalarında bir takım yan etkiler de kaçınılmaz olarak yaşanmaktadır (7). Obezite ve astım arasındaki ilişkiyi çözmeye yönelik çalışmalar özellikle obezitenin astımın gelişmesinde etkili olabilecek bir faktör olduğu konusunda fikir birliğine varırken astımın obeziteye sebep olabileceği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Obez astımlıların klinik seyrinde kilo vermenin iyileşme yönünde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (8). Aynı mekanizmalarla obezite cerrahisi ile de olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (9).

Epidemiyoloji

Obezite; vücut kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanan Beden Kitle indeksine (BKİ) göre belirlenmektedir. DSÖ tarafından BKİ 25 ve üzeri hafif kilolu, 30 ve üzeri ise obez olarak kabul edilmektedir. (1,3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre son yıllarda özellikle sedanter yaşam tarzından ve yeme alışkanlığındaki değişikliklerden dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir (4). Obezitede artan yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonları ortaya çıktıkça eşlik eden Tip 2 diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, ve astım gibi pek çok hastalığın da obezitede artan yağ dokusu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, obezite prevalansının %30'ların üzerine çıktığı ve obezite sıklığının kadınlarda daha yüksek olmakla beraber erkek nüfusta da giderek arttığı, ayrıca çocuk ve adolesanlarda da obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığı görülmektedir (6). Yetişkin obez kadınlarda astım prevalansında da artış görülmektedir. DSÖ verilerine göre de astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemekte ve bu oran giderek artmaktadır (1). Obezitenin eşlik ettiği astımda ise hastalık daha ciddi seyretmekte, tedaviye cevap alınması güçleşirken ve astım atağı nedeni ile hastaneye yatış sıklığı artmaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde, obez olmayan ve obez kadınlarda astım prevalansı sırasıyla %7.9 %14.6 iken, obez olmayan ve obez erkeklerde prevalans sırasıyla %6.1 ve %7.1 olarak belirtilmektedir (7).

Obezitede artan yağ dokusu ve vücut ağırlığının göğüs kafesine bası yapması, yağ dokusunun göğüs duvarında birikmesi ve pulmoner kan akımında meydana gelen artış sonucu solunum yolu kompliyansı azalmaktadır. Pulmoner kompliyansa meydana gelen bu azalma, solunum işi sırasında oksijen tüketiminin artmasına yol açmakta ve buna bağlı olarak zorlu vital kapasitede, hava akım hızında azalma meydana gelmekte ve birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünde düşmeye sebep olmaktadır (8). Obez hastalar, zayıf bireylere oranla daha düşük tidal hacimler ile ve daha hızlı frekansta solumakta ve sonuçta bu güçlü bronkodilatör mekanizmada aksamaya yol açarak hava yolu duyarlılığının artmasına sebep olabilmektedir (9).

Obezitenin yol açtığı mekanik etkilerden söz ederken obezlerde abdominal yağ dokusunun artması ve artan karın içi basıncı nedeniyle diyaframın yukarı doğru yer değiştirmesi normal solunum işini etkileyen en temel patoloji olarak söz edebiliriz ve bunun sonucunda fonksiyonel rezidüel kapasitede düşme meydana gelir. BKİ ile zorlu vital kapasite (FVC) arasında ters ilişki olduğunu ortaya koyan kuvvetli bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (10). Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hava akım hızında da (FEV1) Hava yolu akımında azalmaya bağlı olarak düşme meydana gelir. Bu mekanizmayla FEV1/FVC oranı astımlılarda olduğu gibi rölatif olarak değişmez. Obezlerde solunum fonksiyon testindeki en belirgin özellik küçük hava yollarını gösteren FEF 25-75 (Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım) değerindeki düşmedir (11).

Obezitenin oluşturduğu yumuşak doku kitlesinde oluşan artış sonucu gelişen mekanik etki ile ayrıca, solunum sistemi kas hasarı ve hava yolu direnci de artmaktadır. Hava yolu kas sistemindeki solunuma iştirak eden ve yardımcı olan kasların kasılma özelliklerinin değişmesi, aktin-miyozin ilişkisini de olumsuz etkileyerek, solunum periyodunun bozulmasına, solunum kas gücünün azalmasına ve astım gelişmesine sebep olan sürecin başlamasına önayak olabilmektedir (12).

İnflamatuvar süreç

Obezitede varlığı kabul edilen kronik inflamatuvar mekanizmaların astım gelişmesini tetikleyici rolü üzerine yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. (13,14).

Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda, artmış serum C reaktif protein düzeyleri ve kandaki yüksek lökosit sayısı obezitenin, kronik düşük dereceli sistemik bir inflamasyon ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir (15,16).

Yağ dokusundan salgılanan adipokin başta olmak üzere endokrin etkileri olan bazı maddeler nedeniyle günümüzde yağ dokusuna bakış açısında önemli değişiklikler olmuştur. Adipokinler insülin direnci ve inflamatuvar yanıt, inflamasyon, tip 2 diyabet, , hipertansiyon, metabolik sendrom gibi bazı metabolik hastalıkların gelişimi ile ilişki içerisindedir. Obezite ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak ele alınan bir adipokin olan leptin, IL-6 ve TNF-alfa gibi astım ile ilişkili olduğu bilinen inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder (17,18).

Doymuş yağ asitleri bakımından yüksek tek bir öğünün nötrofilik hava yolu inflamasyonunu arttırdığı ve bronkodilatör yanıt hızını azalttığı gösterilmiştir (19). Hayvan çalışmaları, yüksek yağlı bir diyetin akciğerdeki doğuştan gelen lenfoid hücre sayısını arttırdığını ve IL1 β yolundan hem bronşiyal aşırı duyarlılığı hem de alerjik hava yolu inflamasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir (20). Obezitede düşük düzeyde inflamatuvar bir süreç vardır (21). Çalışmalar CRP, TNF- alfa ve IL-6 düzeylerinin obezlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir (22). BKİ ile CRP arasında ve yağ oranı ile IL-6 arasında ilişki vardır (23). Adipoz doku, her iki hastalığın mekanizmasında da rol alan adipokinleri üreterek bu inflamasyonu düzenler (24). Obez hastalarda en çok çalışılmış adipokin leptindir. Leptin adipoz dokuda sentezlenip salınır ve obezlerde artmıştır (25). Leptin TNF-alfa ve IL- 6

gibi astım ile ilişkisi bilinen inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder (26,27). TNF-alfa da adipoz dokuda leptin üretimini ve salınımını tetikler (28). Bir çalışmada ise serum leptin seviyesinin astımlı erişkinlerde, özellikle kadınlarda yüksek olduğu belirtilmiştir (29). Adiponektin ise antienflamatuvar bir adipokindir. IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltırken IL-10 gibi antienflamatuvarları artırır (28). BKİ ile adipokin arasında ters ilişki söz konusudur (29).

Oksidatif Stres ile Astım- obezite birlikteliği ilişkisi

Astım ve obezite birlikteliği, oksidatif stres faktörüyle yakından ilişkilidir. Oksidatif stres, hem astımın şiddetini hem de obezitenin etkilerini artırabilir (30). Astım hastalarında obezitenin varlığı, astım semptomlarını şiddetlendirebilir ve astım kontrolünü zorlaştırabilir (31). Obeziteye bağlı oksidatif stres, metabolik bozuklukların gelişiminde önemli bir faktördür. Bu nedenle, astım ve obezite yönetiminde oksidatif stresin azaltılması önemlidir. Oksidatif stresin azaltılması, antioksidan içeren besinlerin tüketimi, düzenli egzersiz yapma ve sigara gibi çevresel toksinlerden kaçınma gibi yaşam tarzı değişikliklerini içerebilir. Özellikle geç başlangıçlı asthma ile sonradan gelişen obezite arasında obeziteye bağlı oluşan oksidatif stresin sorumlu olabileceğini gösteren kanıtlar içeren çalışmalar mevcuttur (32). Obezite sonucu reaktif olarak artan oksijen radikali ürünleri proinflamatuvar sitokin salgılanmasını artırır ve bu artış inflamasyonda artışa sebep olur (33). Yapılan çalışmalarla astımı olanlarda sistemik oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (31). Artmış oksidatif stres; plazma isoprostan düzeyinin artmasıyla lipid peroksidasyon ürünlerinin üretiminin artması ile ilişkili olabilir (33). Bir başka çalışmada ise bir prostoglandin olan isoprostanın exhalasyon havasındaki düzeyinin havayolu oksidatif stresini gösterilebileceği belirtilmiştir (34). Yine aynı çalışmada isoprostan konsantrasyonu ile astım ciddiyeti arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Genetik

Her iki hastalıkta ortak genetik yatkınlıktan söz edilebilir. Yapılan bir çalışmada aynı cinsiyetten 1001 monozygotik ve 383 dizyotik ikiz üzerinde astım ve obezitenin yaklaşık %8 oranında ortak genlere sahip olduğu belirlenmiştir (35). Beta- 2 adrenerjik reseptör kodlayan genler 5q31-q32 dir. Bu reseptörün ARG16 polimorfizmi nokturnal astım ile ve uzun etkili beta-2 agonistlere verilen cevapla ilişkilidir (36). Beta-2 adrenerjik reseptörün GLN 27 polimorfizmi ile obezite arasında ilişki vardır (37). Ayrıca bu gen beta- 2 agoniste bronkodilatör cevabı düzenler (38). Glukokortikoidleri kodlayan NR3C1 de hem astım hem obezite ile ilişkili olan 5q31-q32 de lokalizedir (39). Bu gendeki polimorfizm bronşial astımla ve kontrolü zor astımla ilişkilidir (40). Astım ve obezitede önemli olan immün ve inflamatuvar cevabı düzenleyen TNF- alfa gen kompleksi 6p21.3'te lokalizedir. Hem astımda hem de obezitede TNF- alfa geninde 308-G/A polimorfizmi pek çok çalışmada gösterilmiştir (39,40).

Komorbidite

Astım kliniği, özellikle obeziteye bağlı olarak ortaya çıkabilen tip 2 diyabet, gastroözefageal reflü (GÖRH), uyku apne sendromu ve hipertansiyon gibi rahatsızlıklarla birlikte ağırlaşabilir. Gastroözefageal reflü obeziteye bağlı karın içi yağ dokusu artışı ile mide fundusunun yer değiştirmesi sonucu oluşur. Neticede geriye doğru mide asidinde oluşan kaçak solunum sistemine ulaşarak bu seviyede bronşial irritasyon, mikroaspirasyonlar ve sonuçta bronkokonstrüksiyona neden olabilir (41). Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada onaltı bin katılımcıdan oluşan popülasyonda yaşları 20 ile 44 arasında değişen geniş bir kitlenin incelenmesi sonucunda BKİ 30'un üzerinde olan astımlılarda GÖRH veya horlama tesbit edilmiştir (42). Tip 2 diyabet ise vücudun insüline olan yanıtının bozulduğu bir durumdur. İnsülin, pankreas tarafından üretilen bir hormondur ve kan şekeri seviyelerini kontrol etmek

için vücuttaki hücrelere glikozun alınmasını sağlar. Tip 2 diyabette ise vücut hücreleri insüline yanıt vermez veya yetersiz yanıt verir, bu da kan şekeri seviyelerinin yükselmesine neden olur. Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki karmaşıktır, çünkü obezite, insülin direncine ve tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunan bir dizi mekanizma içerir. Obezite, vücutta birikmiş yağ dokusunun insülinin hücrelere etkili bir şekilde girmesini engellemesiyle insülin direncine yol açar. Astım tanılı obez çocuklarda insülin direncinin, astım tanısı olmayanlara göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur (43). İnsülin direncinin proinflatuar süreci tetikleyerek bu sonucu doğurduğu söylenebilir Obezlerde çok büyük bir oranda görülen hipertansiyon da bir diğer komorbidite olarak sayılabilir (44). Hipertansiyon diyastolik kalp yetmezliğine, kalp yetmezliği de pulmoner konjesyona neden olur. Solunum sisteminde oluşan ödem de akciğer dokusundaki retraktil gücü zayıflatarak havayolunu daraltması söz konusudur (45).

Yaşam Tarzı ve Çevresel Faktörler

Hem obezite hem de astım fiziksel aktivite eksikliği ile yakın ilişkilidir (46). Netekim yapılan çalışmalarda egzersiz eksikliği ve televizyon başında uzun süre geçirilmesinin BKİ artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (47). Obez kişilerde hareketsizlik, ev dışı aktivitelerin azlığı nasıl etkili ise kapalı ortamda ev tozu, akar gibi riskler ve yoğun kullanılan ev içi kimyasallar ile iç ortam allerjenleri de astım gelişimini tetikleyebilir (48). Ayrıca astım tedavisinde kullanılan steroide bağlı kilo artışı ve egzersize bağlı tetiklenebilen astım da obez olma riskini artıran faktörler olabilmektedir (49).

Tedavi

Astım tedavisinde standart olarak uygulanan ulusal ve uluslararası kılavuzların önerdiği medikal tedaviler özellikle obez astımlılarda tam bir kontrol sağlamamaktadır. Tedavi dozunda artış ise yan etki artışı ve güvenlik aralığında daralma ile daha sık solunum yolu viral enfeksiyonu geçirme, kemik erimesi, çarpıntı gibi pek çok yan etkiyi de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, bu hastalar için, alternatif tedavi yöntemleri belirlemek amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Konservatif olarak obez astımlıların tedavisinde ilk adım egzersiz ve diyetle teşvik edilerek kilo vermeleri olmalıdır. Egzersiz ve diyet ile obez astımlıların semptomlarının hafiflediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (50). Cerrahi dışı kilo verme yöntemleri ile yaklaşık %10 oranında kilo kaybı sağlanabildiği ve bu oranın da akciğer kapasitesinde iyileşme sağladığı belirtilmektedir (51).

Obezite ve metabolik sendromun eşlik ettiği astımlılarda hastalık daha ağırdır ve tedaviye cevap almak daha güçtür. Çünkü bu hastalarda sistemik inflamasyon, insülin direnci, vücut kitlesinde artışa bağlı akciğer kapasitesinde azalma söz konusudur. Literatürde tedaviye metformin eklenmesinin obez astımlılarda klinik iyileşme sağladığını bildiren çalışmalar olsa da astım hastalarının klinik rahatlamlarına katkısı yine de sınırlıdır (52,53). Statinlerin tedaviye eklenmesinin de astım semptomlarını hafifletmede bir miktar yarar sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (54). Bir başka çalışmada BKİ 30'un üstünde olan bayan ağırlıklı ciddi astımlıların takip edildiği bir klinikte standart astım tedavisine 1 yıl boyunca statinler eklenmiş, sonuçta astım kontrol testi skorunda iyileşme ve semptomlarda azalma görülmüştür (55). Ancak bu konu ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda popülerlik kazanan ve giderek daha yaygın klinik uygulamaları görülen bariatrik cerrahinin astımı olan obez hastaların semptomlarında anlamlı düzeltilmeler sağladığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (56,57). Literatürde cerrahi girişim ile kilo kaybının yaklaşık %20 oranında olduğu ve bu oran sayesinde astım seyrinde daha fazla bir klinik düzeltilme sağlandığı belirtilmektedir (58). Uyku apnesi ya da gastroözefageal reflü gibi obezitenin tetiklediği olaylarda bariatrik cerrahi sonrası belirgin düzeltilmeler saptanması dışında postoperatif otuzuncu günden itibaren hastaların kullandığı astım ilaçlarının kullanımının da

azaldığı gösterilmiştir (59). Pek çok çalışmada bariatrik cerrahinin tekniği ve türü ne olursa olsun obez astım hastalarında astım semptomlarını iyileştirmek ve kontrol altına almada anlamlı faydalar sağladığı gösterilmiştir (60). Bariatrik cerrahi ile ortaya çıkan fizyolojik ve metabolik değişikliklere ilişkin devam eden araştırmalar halen sürmekte olup astım kontrolünü ve ilaç kullanımını etkileyen artmış hava yolu inflamasyonu, hava yolu direnci ile spesifik hücresel ve moleküler mekanizmalar konusunda literatürdeki eksikleri tamamlayacaktır. Astımlı hastalarda obezite yönetimini daha iyi ele almak için, her bir bariatrik prosedür tipinin zaman içinde gereken astım kontrolü üzerindeki etkisini belirlemek için daha büyük kohortlarla daha ileri çalışmalar gereklidir.

Sonuç

Obezite ve astımın karmaşık bir ilişkiye sahip olduğu unutulmamalıdır. Her bireyin durumu farklılık gösterebilir ve tedavi yaklaşımı buna göre ayarlanmalıdır. Astım ve obezite yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Bu, sağlık uzmanları, beslenme uzmanları ve egzersiz uzmanları gibi farklı alanlardan profesyonellerin işbirliği yapmasını gerektirebilir.

Sonuç olarak, obezite ve astım arasındaki ilişki göz önüne alındığında, obeziteyi önlemek veya yönetmek, astım semptomlarını iyileştirebilir ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Bu nedenle, obezite ve astımın birlikte ele alınması, bireylerin sağlık durumunu iyileştirmek ve gelecekteki sağlık sorunlarını önlemek için önemli bir adımdır.

Bu nedenle obezite ve astım arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, obezitenin eşlik ettiği astımlılarda yeni tedavi seçenekleri sunulabilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). Geneva: WHO.
2. WHO Global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull* 2004 Sep;25(3):292–302.
3. James WP. What are the health risks? The medical consequences of obesity and its health risks. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(Suppl 2):1–6.
4. Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6): 751–63.
5. Boulet LP. Asthma and obesity *Clin Exp Allergy* 2013;43:8–21.
6. Pradeepan S, Garrison G, Dixon AE.. Obesity in asthma: Approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Oct;13(5):434–42.
7. Jones, R.L.Nzekwu, M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130:827–833.
8. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:112–9.
9. Visser, M. Bouter, L. M. McQuillan, G. M. et al, Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107:E13.
10. Park, H. S. Park, J. Y. Yu, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:29–35.
11. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911–919.
12. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997;3:1029–1033.
13. Brown, V. Warke, T. J. Shields, M. D. et al, T cell cytokine profiles in childhood asthma. *Thorax.* 2003;58:311–316
14. Cembrzynska-Nowak, M.Szklarz, E.Inglot, A.D. et al, Elevated release of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by bronchoalveolar leukocytes from patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:291–295.
15. SyamsuYusuf, I. Budu et al, The effect of polymorphism of the beta-2 adrenergic receptor on the response to beta-2 agonist in bronchial asthma patients. *Acta Med Indones.* 2007;39:8–12.
16. Lin, R.C.Wang, W.Y.Morris, B.J. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *BMJ.* 1999;319:1337–1338.
17. Rosmond, R.Chagnon, Y.C.Holm, G. et al, A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitaryadrenal axis. *Obes Res.* 2000;8:211–218.
18. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep.* 2012;39:4749–4757.
19. Zumbach, M.S.Boehme, M.W.Wahl, P. et al, Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4080–4082.

20. Sood, A. Ford, E. S. Camargo, C. A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006;61:300–305.
17. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1220–R1225.
18. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:630–635.
19. Engeli, S.Feldpausch, M.Gorzelnjak, K. et al, Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52:942–947.
20. Vincent, H.K.Innes, K.E.Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:813–839.
21. Nadeem, A.Chhabra, S.K.Masood, A. et al, Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:72–78.
22. Dut, R. Dizdar, E. A. Birben, E. et al, Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*. 2008;63:1605–1609.
23. Montuschi, P.Corradi, M.Ciabattini, G. et al, Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:216–220.
24. Komakula, S.Khatri, S.Mermis, J. et al, Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respir Res*. 2007;8:32.
25. Sood, A.Qualls, C.Arynchyn, A. et al, Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress?. *Chest*. 2009;136:1055– 1062.
26. Hallstrand, T.S.Fischer, M.E.Wurfel, M.M. et al, Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1235–1241.
27. Turki, J. Pak, J. Green, S. A. et al, Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest*. 1995;95:1635–1641.
28. Large, V.Hellstrom, L.Reynisdottir, S. et al, Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997;100:3005–3013.
33. Panek, M.Pietras, T.Antczak, A. et al, The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med*. 2012;30:142–150.
34. Aoki, T.Hirota, T.Tamari, M. et al, An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006;51:677–685.
35. Sookoian, S.C.Gonzalez, C.Pirola, C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2005;13:2122– 2131.

36. Gold, D.R.Damokosh, A.I.Dockery, D.W. et al, Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:514–521.
37. Figueroa-Munoz, J.I.Chinn, S.Rona, R.J. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax.* 2001;56:133–137.
38. Chen, Y.Dales, R.Tang, M. et al, Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol.* 2002;155:191–197.
39. Chen Y, Dales R, Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest* 2006;130:890–5.
40. Guerra, S.Sherrill, D.L.Bobadilla, A. et al, The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest.* 2002;122:1256–1263.
41. Seidell, J.C.de Groot, L.C.van Sonsbeek, J.L. et al, Associations of moderate and severe overweight with self-reported illness and medical care in Dutch adults. *Am J Public Health.* 1986;76:264– 269.
42. Chandler, M.H.Schuldheisz, S.Phillips, B.A. et al, Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy.* 1997;17:224–234.
43. Lange, P.Parner, J.Prescott, E. et al, Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population. *Thorax.* 2001;56:613– 616.
44. Troisi, R.J.Speizer, F.E.Willett, W.C. et al, Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1183–1188.
45. Maffei, M.Halaas, J.Ravussin, E. et al, Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1:1155– 1161.
46. Thomas, T.Burguera, B.Melton, L.J. III et al, Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism.* 2000;49:1278–1284.
47. Hickey, M.S.Israel, R.G.Gardiner, S.N. et al, Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med.* 1996;59:1–6.
48. Assad N, Qualls C, Smith LJ, Arynchyn A, Thyagarajan B, Schuyler M, Jacobs DR, Jr, Sood A. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:319–326.
49. Kılıç H, Oguzülgen IK, Bakır F, et al. Asthma in obese women: outcomes and factors involved. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21: 290–6.
50. Ruesten, A.Steffen, A.Floegel, A. et al, Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One.* 2011;6:e27455.
51. Srivastava, A. Cotton, C. Paterson, A. D. Sex- and age-of-onset-based locus heterogeneity in asthma. *Genet Epidemiol.* 2001;21:S154–S159.

52. Desai, D. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; published online, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201208-1470OC>.
53. Pavord, I.D. et al. *Lancet* 380,2012; 651–659.
54. McCallister, J. W. Parsons, J. P. Mastronarde, J. G. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:143–150.
55. Gunnbjornsdottir, M. I. Omenaas, E. Gislason, T. et al, Obesity and nocturnal gastroesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J.* 2004;24:116–121.
56. Al-Shawwa, B. A. Al-Huniti, N. H. DeMattia, L. et al, Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *J Asthma.* 2007;44:469–473.
57. Polikepahad, S. Moore, R. M. Venugopal, C.S. Endothelins and airways—a short review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2006;119:3–51.
58. Rasmussen, F.Lambrechtsen, J.Siersted, H.C. et al, Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the odense schoolchild study. *Eur Respir J.* 2000;16:866–870
59. Laitinen, J.Power, C.Ek, E. et al, Unemployment and obesity among young adults in a northern Finland 1966 birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:1329–1338
60. Rosmond, R.Bjorntorp, P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:138–145.

Diyabet Hastalarında Kronik Hastalık Öz Yönetimi¹

Zehra SAYGILI²

Ali YILMAZ³

Giriş

Kronik hastalıklar Dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir; sakatlık ve ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Bunun yanı sıra ülkelerin sağlık sistemlerini de olumsuz olarak etkilemekte, önemli bir hastalık yükü getirmekte ve devletler üzerinde büyük yüklere neden olmaktadır. (Şentürk, 2021: 9). Kronik hastalıkların küresel olarak oluşturduğu yükün giderek büyümeye devam etmesi ve kontrol altına alınmadaki zorluğu nedeniyle, 21.yy. da global kalkınmanın önündeki en büyük engellerden biri olduğu düşünülmektedir (Akpınar ve Ceran, 2019: 141). Kronik hastalıklar sosyal, fiziksel ve psikolojik problemlere de sebebiyet verebilmektedir. Örneğin, birçok hasta tanı aldıktan sonra hastalığın ne olduğu, gidişatı, nelere yol açabileceği ve nasıl yönetileceği konusunda ciddi anksiyete yaşayabilmekteler. Bazı hastalar, hastalığını öğrendikten sonra sosyal ortamlardan uzaklaşmakta ve kendilerini sosyal izolasyona tabi tutmaktadır. Hastanın kendisinin yanında ailesiyle ilişkisini ve yaşam tarzını da olumsuz etkileyebilmektedir (Aytap ve Özer, 2021: 213).

Diyabetes Mellitus kronik hastalıklar içerisinde dünya çapında komplikasyonlara en sık neden olan, sakatlık ve ölümlere en çok sebebiyet veren hastalıklardan biridir ve gelişmekte olan küresel bir salgın olarak da kabul görmektedir (Papatheodorou vd., 2015: 1). Halk arasında şeker hastalığı olarak da anılan Diabetes mellitus, yüksek oranda morbidite, mortalite ve maliyeti sebebiyle hem hastalar hem de toplumlar için önde gelen önemli bir sağlık sorunudur. Teknolojinin ve yaşam tarzlarının farklılaşmasıyla birlikte aktif olmayan, hareketsiz yaşamın benimsenmesi obeziteyi artırmış ve buna bağlı olarak ta diyabetin dünyadaki görülme oranı da yükselmiştir (Altun, 2010: 19). Obezite oranlarındaki artış, tip 2 diyabetli hasta sayısının artmasına neden olmakta ve bu sayının 2030 yılında ikiye katlanması öngörülmektedir. Tip 1 diyabetli genç hastalarda da diyabetin kontrol altına alınamaması neticesinde uzun süreç gerektirmeden yakın zamanda nörolojik hastalıklar kendini göstermektedir (Ünal vd., 2015: 45).

Diyabet dünyada ve ülkemizde kabul gören ciddi kronik bir hastalıktır. Dünyadaki diyabeti olan hasta sayısı 2013 senesi itibari ile 382 milyon olmuş iken bu rakamın 2035 senesinde %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (İnkaya ve Karadağ, 2016: 31). Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılındaki bütçe sunumundaki verilere göre Türkiye, OECD ülkeleri arasında diyabet görülme sıklığında ikinci sıradadır ve ülkemizde yaklaşık 7 milyon diyabet hastasının olduğu bildirilmektedir. Türkiye Diyabet Vakfı'nın 2016 senesi raporlarına istinaden, diyabet hastalığı açısından Avrupa ülkeleri arasında en hızlı artışı

¹ Bu çalışma Ali YILMAZ danışmanlığında Zehra SAYGILI tarafından Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Yönetimi Anabilim Dalında Yürütülmekte olan "Kronik Hastalık Öz Yönetiminin, Sağlık Kontrol Odağı ile İlişkisi-Diyabet Hastaları Üzerine Çalışma" başlıklı yüksek lisans tezinden hazırlanmıştır.

² Yüksek Lisans öğrencisi, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı. Orcid: 0000-0003-1372-4641

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü. Orcid: 0000-0002-7482-1712

gösteren ülke Türkiye’dir. Ülkemizin bu tehlikeli durumu, diyabet hastalığının erken tanısı ve önlenmesi alanında bilimsel çalışmalara ne kadar ihtiyaç duyduğunu vurgulamaktır (Başer vd., 2021: 113). Bu çalışmanın amacı; kronik hastalık kavramını, en sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olan diyabet morbiditesini ve önemini açıklamak, kronik bakım modelleri ve diyabet hastalarında kronik hastalık öz yönetimi kavramalarını literatür doğrultusunda tartışmaktır.

Kronik hastalıklar Dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir; sakatlık ve ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Bunun yanı sıra ülkelerin sağlık sistemlerini de olumsuz olarak etkilemekte, önemli bir hastalık yükü getirmekte ve devletler üzerinde büyük yüklere neden olmaktadır. (Şentürk, 2021: 9). Kronik hastalıkların küresel olarak oluşturduğu yükün giderek büyümeye devam etmesi ve kontrol altına alınmadaki zorluğu nedeniyle, 21.yy. da global kalkınmanın önündeki en büyük engellerden biri olduğu düşünülmektedir (Akpınar ve Ceran, 2019: 141).

Kronik hastalıklar sosyal, fiziksel ve psikolojik problemlere de sebebiyet verebilmektedir. Örneğin, birçok hasta tanı aldıktan sonra hastalığın ne olduğu, gidişatı, nelere yol açabileceği ve nasıl yönetileceği konusunda ciddi anksiyete yaşayabilmekte. Bazı hastalar, hastalığını öğrendikten sonra sosyal ortamlardan uzaklaşmakta ve kendilerini sosyal izolasyona tabi tutmaktadır. Hastanın kendisinin yanında ailesiyle ilişkisini ve yaşam tarzını da olumsuz etkileyebilmektedir (Aytap ve Özer, 2021: 213).

Diyabetes Mellitus kronik hastalıklar içerisinde dünya çapında komplikasyonlara en sık neden olan, sakatlık ve ölümlere en çok sebebiyet veren hastalıklardan biridir ve gelişmekte olan küresel bir salgın olarak da kabul görmektedir (Papatheodorou vd., 2015: 1). Halk arasında şeker hastalığı olarak da anılan Diabetes mellitus, yüksek oranda morbidite, mortalite ve maliyeti sebebiyle hem hastalar hem de toplumlar için önde gelen önemli bir sağlık sorunudur. Teknolojinin ve yaşam tarzlarının farklılaşmasıyla birlikte aktif olmayan, hareketsiz yaşamın benimsenmesi obeziteyi artırmış ve buna bağlı olarak ta diyabetin dünyadaki görülme oranı da yükselmiştir (Altun, 2010: 19). Obezite oranlarındaki artış, tip 2 diyabetli hasta sayısının artmasına neden olmakta ve bu sayının 2030 yılında ikiye katlanması öngörülmektedir. Tip 1 diyabetli genç hastalarda da diyabetin kontrol altına alınamaması neticesinde uzun süreç gerektirmeden yakın zamanda nörolojik hastalıklar kendini göstermektedir (Ünal vd., 2015: 45).

Diyabet dünyada ve ülkemizde kabul gören ciddi kronik bir hastalıktır. Dünyadaki diyabeti olan hasta sayısı 2013 senesi itibari ile 382 milyon olmuş iken bu rakamın 2035 senesinde %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (İnkaya ve Karadağ, 2016: 31).

Sağlık Bakanlığı’nın 2018 yılındaki bütçe sunumundaki verilere göre Türkiye, OECD ülkeleri arasında diyabet görülme sıklığında ikinci sıradadır ve ülkemizde yaklaşık 7 milyon diyabet hastasının olduğu bildirilmektedir. Türkiye Diyabet Vakfı’nın 2016 senesi raporlarına istinaden, diyabet hastalığı açısından Avrupa ülkeleri arasında en hızlı artışı gösteren ülke Türkiye’dir. Ülkemizin bu tehlikeli durumu, diyabet hastalığının erken tanısı ve önlenmesi alanında bilimsel çalışmalara ne kadar ihtiyaç duyduğunu vurgulamaktır (Başer vd., 2021: 113). Bu çalışmanın amacı; kronik hastalık kavramını, en sık rastlanan kronik hastalıklardan biri olan diyabet morbiditesini ve önemini açıklamak, kronik bakım modelleri ve diyabet hastalarında kronik hastalık öz yönetimi kavramalarını literatür doğrultusunda tartışmaktır.

Diabetes mellitus’a bağlı olarak ileri zamanda gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilebilmesi veya ertelenmesi için diyabetli bireylerin, yaşamları süresince diyabet yönetiminde kararlı olmaları ve süreklilik göstermeleri son derece önemlidir. Bu süre zarfında

da öz yönetimi yüksek olan hastaların varlığı yadsınamaz bir katalizör görevi oluşturacaktır (Aytemur ve İnkaya, 2022, 122). Diyabet gibi olan kronik hastalıklarda yaşam kalitesini ve süresini uzatmak için bireyin tedaviye uyumunun sağlanması da gereklidir. Fakat diyabet hastalığının tedavisinin olmayışı, tam iyileşmenin mümkün olmaması, uzun ve meşakkatli bir süreci içine alması ve kişinin tedaviye uyumundaki aksaklıklar sebebiyle yaşadığı zorluklar baz alındığında öz yönetimin onlar için ne kadar güç olduğu bilinmektedir (Kaynak ve Polat, 2017: 57).

1. Kronik Hastalık ve Diyabet

Dünya Sağlık Örgütü kronik hastalıkları; çoğunlukla yavaş ilerleme gösteren, tıbbi olarak tedavi edilemeyen, uzun bir zamanı kapsayan, hastalığın derecesini azaltmak ve kişinin mesuliyetlerini en üst kademeye çıkarmak amacıyla düzenli aralıklarla destek ve izlemi gerekli kılan durumlar olarak tanımlamaktadır (DSÖ, 2005). Kronik hastalıklar, genel bakıldığında bir sene ya da daha da uzun süreci kapsayan, sürekli tıbbi girişimleri gerekli kılan, günlük rutin aktivitelerini sınırlandıran ya da sekteye uğratan durumlar olarak tanımlanmaktadır. Kronik hastalığa neden birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan bazıları;

- Tütün kullanımı
- Meyve ve sebze kullanımı düşük, sodyum ve doymuş yağlardan yüksek diyetler olmak üzere yetersiz beslenme.
- Aşırı alkol kullanımı ve
- Fiziksel hareketsizlik olarak sayılabilir (CDC, 2023).

Başka bir tanıma göre de kronik hastalıklar; uzun bir sürece yayılan, bulaşıcı olmayan, gerileme ve iyileşme ihtimali olmayan sakatlığa ve işlev bozukluğuna neden olabilen hastalıklardır (Hançerlioğlu ve Aykar, 2018: 176). Kronik hastalıklar devamlı olarak bakım, kontroller ve izlem gerektirmesi, düzelmesi mümkün olamayan patolojik sonuçlar doğurabilmesi ve kişide kalıcı yetersizlikler oluşturması sebebi ile bireyleri normal yaşamlarında zorlamaktadır. Kronik hastalıklar insan yaşamının her döneminde kendini gösterebildiği gibi yaş yükseldikçe hastalığın görülme oranı daha da artmaktadır (Çiftçi, 2015: 4). Kronik hastalıklar, literatür çalışmalarında ‘Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar (BOH)’ olarak da isimlendirilmektedir. Kaynaklara göre; diyabet, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar dünyada sıklıkla görülen ve başı çeken kronik hastalıklardır (Hançerlioğlu ve Aykar, 2018: 176). Kronik hastalıkların en belirgin özelliği, aile hikayesi gibi genetik temelli bazı değiştirilemeyen faktörlerin dışında altta yatan nedenlerin çoğunun tamamen önlenabilir risk etkenleri olmasıdır (Akalin, 2012: 30).

Diabetes Mellitus kavramı hiperglisemi ile alakalı karbonhidrat metabolizma anomaliliklerine neden olan çeşitli hastalıkları kapsamaktadır (Uygur ve Yavuz, 2017: 120). Pankreasın insülin hormonu salgılamadaki kısmi ya da tam noksanlığı veya insülin molekülündeki bozukluklar neticesinde oluşan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar ile devam eden metabolik ve kronik bir hastalıktır (Zuhur, 2018: 4). Diğer bir tanıma göre ise; insülin hormonunun sekresyonundan sorumlu olan pankreastaki beta hücrelerinin bu görevi yerine getirememesi ile karakterize olan ve yüksek kan glikoz miktarı ile seyreden kronik hastalıktır (Berber, 2022: 3). Diabetes Mellitusta, devam eden hiperglisemi ve bunun neticesinde de bozulmuş glikoz metabolizması ile karakterize bir kronik hastalıktır (Bruno, 2022: 781). Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel diyabet olarak başlıca türleri vardır. Tip 1 diyabet, daha çok adolesan ve çocukluk dönemi diyabetidir ve genellikle ani ortaya çıkan kronik bir rahatsızlıktır (Karaman ve Cebe, 2016: 51). Tip 2 diyabet, genellikle 30 yaşından sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır fakat artan obezite sayıları sebebiyle daha

erken yaşlarda da kendini gösterebilmektedir. Bu diyabette genetik yatkınlık varsa, ailedeki genetik yoğunluğun çokluğuna göre sonraki nesillerde risk o oranda artmaktadır (Paktaş, 2021: 8). Diyabeti olan bireylerin %90'ı Tip2 diyabet hastasıdır (Ekingen, 2021: 391). Gestasyonel diyabet ilk defa gebelik sırasında ortaya çıkan bir glikoz intoleransıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık tüm gebeliklerin %7'sinde gestasyonel diyabet görülmektedir. Çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterse de dünyadaki toplam prevalansının %1-14 arasında olduğu kaydedilmektedir (Demir, 2014: 9). Tablo 1'de Dünyada 2021 yılı diyabetli sayıları ve 2045 yılı öngörülleri yer almaktadır.

Tablo1. 2021 ve 2045 Yıllarına ait Hasta Sayısında ilk 10 Ülke

2021		2045	
Ülkeler	Diyabetli birey sayısı (milyon)	Ülkeler	Diyabetli birey sayısı (milyon)
1. Çin	140.9	1. Çin	174.4
2. Hindistan	74.2	2. Hindistan	124.9
3. Pakistan	33.0	3. Pakistan	62.2
4.Amerika Birleşik Devletleri	32.2	4. Amerika Birleşik Devletleri	36.3
5. Endonezya	19.5	5. Endonezya	28.6
6. Brezilya	15.7	6. Brezilya	23.2
7. Meksika	14.1	7. Bangladeş	22.3
8. Bangladeş	13.1	8. Meksika	21.2
9. Japonya	11.0	9. Mısır	20.0
10. Mısır	10.9	10. Türkiye	13.4

Kaynak: International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, 10th edition,2021.

Tablo 1 incelendiğinde; 2021 yılında diyabetli birey sayısı olarak dünya ülkeleri arasında ilk sırada Çin'in olduğu, 2045 yılı tahmini rakamlarında yine Çin'in ilk sırada olduğu görülmektedir. Türkiye ise artan diyabetli hasta sayısı ile 2045 yılında onuncu sırada yerini alması tahmin edilmektedir (IDF, 2021).

Türkiye'de de diyabet hastalığı yaygınlığı dünyadakine benzerlikler göstermektedir. Yapılmış en geniş çapta saha çalışması özelliği taşıyan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP-I ve II) verilerine göre; 1998- 2010 seneleri arasında Türkiye'de diyabet prevalansı %90 yükselerek, sıklığını %7.7'den %13.7'ye ulaşmıştır (Satman vd., 2013: 174). TÜİK 2021 yılı verilerine göre; 15 yaş ve üstü her 100 kişide diyabet hastalığı görülme oranı 2014 yılında %9.0, 2016 yılında %9.2, 2019 yılında ise %10.2' ye yükselmiştir (TÜİK, 2021). Diyabet teşhisi konulan erkeklerin sayısı 2.000 senesinden bu zamana kadar hızlıca artmış, 2.000 senesinde 8 milyon olan diyabetli birey sayısı iki katına çıkarak 2017 senesinde 17.1 milyona çıkmıştır. 2.000 yılında 10,3 milyon olan diyabetli kadın sayısı da 2017'de 15,6 milyona yükselerek % 50'nin üzerinde büyük bir artış göstermiştir. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) 2016 yılı verilerine göre diyabetin tedavi maliyeti 1.473.717.307 TL, ilaç maliyeti 1.667.713.419 TL olmak üzere toplam maliyeti 3.141.430.726 TL olmuştur ve toplam

sağlık harcamaları içindeki diyabet harcamalarının oranı ise %4,98 olarak kaydedilmiştir (Başer vd., 2021: 113).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' raporuna göre 2035 senesinde Türkiye, diyabet hastalığı olan nüfus baz alındığında dünyadaki en yüksek sayıda diyabetin olacağı ilk 10 ülke arasına katılacaktır (Sağlık Bakanlığı, 2021). Özellikle hareketsiz yaşam ve obezitenin de giderek arttığı ülkemizde diyabetli birey sayısı giderek artış göstererek küresel bir sağlık problemini temsil etmektedir. Dahası diyabet yüzyılın sağlık krizi olarak da anılmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2019'daki ilk raporundan bu zamana kadar, tahmini diyabetli hasta sayısı 20 ila 79 yaş aralığında 151 milyon kişiydi. Raporda, bu sayının 2030 yılında 578 milyona ulaşacağı tahmin edilmekle birlikte, planlar yapılarak yeteri önemler alınmazsa bu rakam 2045'te 700 milyon kişiye ulaşacaktır (Demirkol vd., 2022: 250). Fakat dünyada 537 milyon yetişkin diyabet ile yaşamını sürdürmekte yani bu tahmin edileninde üzerindedir (IDF, 2021). Bu durumun iki ana nedeni; yaşlanan nüfus ve obezite olarak görülmektedir (Kaul vd., 2012: 1).

Diyabet tüm dünyada bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet tedavi edilemez ve kronik bir hastalık olmasına karşın, onu denetim altında tutmak için önlemler alınabilir (Morales vd., 2022: 2). Diyabet, nöropati, retinopati ve nefropati gibi vasküler komplikasyonların yanında, periferik vasküler hastalık, koroner arter hastalığı ve karotid arter hastalığı gibi komplikasyonların oluşumu için de kritik bir risk faktörüdür (Tsutsui, 2020: 73). Diyabetin ciddi komplikasyonları olması sebebiyle hem bireysel hem de toplumsal yükler her geçen gün artmaktadır (Bayındırçevik, 2020: 1083). Diyabet ve diabete bağlı komplikasyonları yalnızca bireyler üzerinde değil devletlerin ekonomilerine de çok ağır yükler oluşturmaktadır. 18-99 yaş arasını kapsayan nüfus için diyabet harcamaları dünya çapında 850 milyar dolara tekabül ettiği edinilen bilgiler arasındadır (Paktaş, 2021: 4). Tüm yaş aralığını kapsayan diyabet hastaları için yapılan sağlık harcamalarının, bu hastalığı olmayanlardan yaklaşık iki kat daha fazla olduğu varsayılmaktadır. 2017 senesinde 727 milyar dolar olan bu rakam, 2019 senesinde 760,3 milyar dolara ulaşmıştır. Türkiye'deki toplam sağlık harcamalarının %23,8 gibi yüksek bir bölümü diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Akça, 2020: 3). Bu nedenle diyabet, çok büyük ölçüde ekonomik yük oluşturan ve aynı zamanda hızla büyüyen bir sosyo-ekonomik bir sorun haline gelmiştir. Sonuç olarak, diyabet önlenmesi ve kontrol altına alınması açısından tüm ülkeler için sağlık alanında öncelikle ele alınması gereken bir durumdur (Jamiel vd, 2022: 298).

2. Kronik Bakım Modelleri

Kronik hastalıkların yönetimi amacıyla birçok bakım modeli geliştirilmiştir. Bunlar; Kronik Bakım Modeli, Kronik Hastalıklara Yönelik Yenilikçi Bakım, Entegre Kronik Hastalık Yönetim Modeli, Kronik Hastalık Öz-Yönetim Programı ve Kronik Hastalık Yönetim Modeli Bakım Modeli'dir (Yazıcıoğlu & Bağçıvan, 2022: 1251). Kronik hastalıkların yönetimi için çeşitli modeller oluşturulmasına karşın en çok kullanılan, en iyi bilinen ve en etkili olanı "Kronik Bakım Modelidir" (Piatt v& Zgibor 2007: 160).

Kronik hastalık yönetimi, ekip çalışmasının desteklenmesinde, kronik hastalık bakımının kalitesinin geliştirilmesinde, özellikle bakımın sürekliliğini ve koordinasyonunu sağlamada, bakımın maliyetini azaltmada ve beklenen hasta sonuçlarını iyileştirmede pratik ve kritik bir yöntemdir (Clark & Gong 2000: 572). 1990 yılının başında Wagner ve MacColl Sağlık hizmetleri İnovasyonu Enstitüsü tarafından (IHI) kronik hastalık bakım ihtiyaçlarını karşılamak için sağlık sistemine rehber olan bakım maliyetini düşüren ve kalitesini yükselten geniş bir çerçeve ve vizyon olarak tasarlanmıştır (Yazıcıoğlu & Bağçıvan, 2022: 1252). Bu modelin anahtar noktası, sağlık bakımı veren ekip ile hasta arasındaki iletişimin verimli olmasıdır. Modelin amacı; kronik hastalıklı bireylerin akut ve tedavi edici bakımları içine alan günlük

bakımdan ziyade planlanmış, koruyucu ve toplum temelli bakıma dönüştürebilmektir. Model doğrultusunda uygulanan kronik hastalık yönetimi ile rutin olarak hastalar tanılanır, ayrıntılı olarak bilgilendirilir, aktif katılımları sağlanır ve öz yönetimin gelişmesi için desteklenirler. Bu süreçte en uygun tedavi planlanarak bakımın kalitesinde ve sonuçlarında iyileşme ve neticesinde de hasta memnuniyetinin sağlanması beklenir. Kronik Bakım Modeli, sağlığın korunması ve geliştirilmesine yönelik hizmetlerde öncelikli olarak primer sağlık hizmetlerini ön plana çıkarmaktadır. (Rothman & Wagner 2003: 258).

Model genel olarak altı bileşen içermektedir. Bunlar:

Sağlık bakım organizasyonu: bakım için önemli olan alt yapının oluşturulması, bakımın önündeki engellerin kaldırılması ve karşılaşılan güçlüklerin azaltılması için liderlik sağlanması,

Öz yönetim desteği: hastalık yönetiminde bireye beceri ve güven kazandırma ve hastanın güçlendirilmesinin sağlanması,

Karar verme desteği: sağlık bakım vericiler ile hasta arasındaki etkileşimlerde kanıta dayalı bakımın uygulanmasında rehberlik edilmesi,

Sağlık hizmetleri sunum planı: Sağlık bakım ekibin sorumluluklarının açık ve net biçimde tanımlanması ve bakım süreçlerinin koordine edilmesi,

Klinik bilgi sistemleri: verimli ve etkili sağlık bakım hizmeti sunmada ve hastalık yönetiminin kolaylaştırılmasında hastalar hakkında yararlı ve gerekli verinin zamanında sağlanması,

Toplum kaynakları ve politikalar: Sağlık bakım sistemleri ile toplum kaynakları arasındaki iş birliğini ifade etmektedir (Grover & Joshi, 2014: 215; Epping vd., 2004: 301).

Literatürde Kronik Bakım Modeli'nin günümüzde ve gelecekte tüm bileşenlerinin etkili ve verimli olarak uygulanmasının sağlık sistemlerinin genel olarak verimliliğini artıracığına dair sonuçlar yer almaktadır (Ansari, 2022: 419).

3. Diyabet Hastalarında Kronik Hastalık Özyönetimi

Günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi haline dönüşen kronik hastalıkların yönetimi yalnızca diyet ve ilaç tedavisi ile mümkün olmamakta, bunlara ek olarak egzersiz ve hastalığın komplikasyonları açısından izlem gibi kademelerde de hastanın aktif olarak rol alması önem taşımaktadır (Şentürk, 2021: 9). Kronik hastalıklarda hastanın öz yönetimi (kendi kendine yönetimi); sağlık sonuçlarını, sağlık davranışlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için gün geçtikçe daha önemli bir konuma gelmektedir. Yapılan çalışmalar, öz yönetimin sağlık hizmeti kullanımını ve kronik hastalıkların toplumsal maliyet yükünü azaltmada başarılı olduğunu göstermiştir (Allegrante vd., 2019: 127). Diyabet hastalığının sağlık sistemlerine ve etkilenen bireylere verdiği yükü azaltmak için, diyabet hastalarının özyönetim davranışlarını benimsemeleri gereklilik arz etmektedir (Stephani vd., 2018: 1150).

Kronik hastalığa sahip kişinin hastalığıyla alakalı bakım ve tedavisini yönetebilmesini, sosyal, fiziksel ve psikolojik alanlarda yaşam tarzıyla ilgili farklılıklar yapabilmesini kapsayan hastayı merkeze alarak hastalığını kendisinin yönetebilmesi sanatıdır (Kurt, 2020: 25). Oluşabilecek sağlık risklerinin önüne geçmeyi veya azaltmayı, bireyin sağlığını ve yaşam kalitesini en üst seviyede tutmayı hedefleyen öz yönetim davranışlarını ve faaliyetlerini içerisine almaktadır (Papadacos vd., 2018: 4205). Kronik hastalığı olan bireylerin sağlıklı davranışları belirlemeleri ve bunu da yaşam tarzı haline getirebilmeleri önemli ve büyük ölçüde öz yönetime bağlıdır (Kennedy, 2007: 1).

Literatür incelendiğinde, kronik hastalıklı bireylerde öz yönetimin artması ile tedavide olumlu sonuçların alınması arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir. Hasta hastalığını kendisi yöneterek olumlu sağlık davranışları benimsemekte ve unu yaşamına entegre etmektedir. Başarılı öz yönetim, hastanın kendi çabalarının yanı sıra arkadaşların, ailelerin ve doktorların sosyal desteğini de almalarını gerekli kılmaktadır. Maddi olan kaynakların dışında manevi kaynaklar da öz-yönetim davranışlarında kritik bir rol alabilmektedir (Zhang, 2021: 3182).

Diabetes mellitus (DM) dünya genelinde en fazla görülen kronik hastalıklardan biridir ve küresel olarak hastalık yükü oluşturmada en büyük itici gücü oluşturmaktadır (Kumah, 2021: 1). Devamlı olarak öz yönetim ve bakımı gerekli kılan kronik bir durumdur aynı zamanda (Greenwood vd., 2017: 1017). Diyabetin akut ve uzun süreli komplikasyonlarını engellemek için hastaların kendi kendini yönetmesi son derece önemlidir (Rewolinski vd., 2020: 78). Diyabet kontrolünün merkezinde öz yönetimi ve bununla ilişkili olan hasta davranışları vardır. Bu nedenle öz yönetim, diyabetli bireylerin sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmektedir (Wu vd., 2019: 211). Bunun yanı sıra diyabetli bireylerin sağlıklarının yönetiminden birinci derecede sorumlu olmalarını sağlayan öz yönetimi başarımları yaşam boyu süren bir kazanım olacağından, diyabet kontrolünün devamlılığında anahtar rol oynayacaktır (Zhu vd., 2021: 1029).

Diyabet öz yönetimi; ilaçlar, düzenli kan şekeri izleme, fiziksel aktivite, devam eden tıbbi tedavi ve diyet yönetimini gerektirir. Hastanın kendi kendini yönetmesindeki amaç belirli bir süre zarfında ortalama kan şekeri değerinin normal sınırlarda tutulmasıdır. Devam eden kan şekeri yükseklikleri mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (Cunningham vd., 2018: 370). Diyabet kontrolünün sağlanabilmesi için yaşam şeklinin doğru olarak değiştirilmesi ve sürdürülmesi son derece önem arz etmektedir. Bu nedenle öz yönetimin temeldeki gaye de bu yaşam şeklini kuracak uygun davranışları var etmektir (Aytemur & İnkaya, 2022: 122).

Sonuç

Kronik hastalıkların hem ülkeler hem de bireyler üzerinde oluşturduğu yük sağlık sistemlerini de sekteye uğratmaktadır. Kronik hastalıklar içerisinde prevalansı yüksek hastalıklardan biri olan diyabet, küresel bir sorun olarak büyümeye devam ederek kontrol altına alınma zorunluluğu oluşturmaktadır. Bireylerin hastalıkla ilgili sorumluluğunu kendisinin almasını vurgulayan öz yönetim, kronik hastalıkları kontrol altına alınmasında pratik ve etkili bir yöntemdir. Bu sebeple diyabet hastalarına hastalıklarıyla uzun ve kaliteli yaşam sürmelerinde başarılı bir öz yönetim eğitimi anahtar role sahiptir. Bu noktada sağlık profesyonellerinin ve özellikle de kronik hastalık yönetimi konusunda anahtar rolü olan hemşirelerin, farkındalığının artırılması, kronik hastalık öz yönetimi konusunda yeterli donanımına sahip olmaları ve eğitim programlarına katılmaları faydalı olacaktır. Bu alanda donanımlı olan hemşirelerin sağlık bakımının bir parçası olarak diyabet öz yönetim eğitimi sadece hastaya değil bu süreçte ona eşlik eden yakınlarına da verilmesi önemli olacaktır. Hastaların rutin aralıklarla hastaların takip edilmesi eksik olan kısımların tamamlanması ve yanlışların düzeltilmesi onların bir adım daha ileriye gitmesine katkı sağlayacaktır. Konunun kamuoyunun sürekli gündeminde tutulması, yalnızca bireysel değil kamu spotu, broşürlerin dağıtılması gibi toplumsal kaynakların bu alanda kullanılması da faydalı olacaktır. Diyabetli hastaların dijital uygulamalarla desteklenmesi, tele-tıp uygulamalarının yaygınlaştırılarak hastaların kendi hastalık profillerini izleme, kontrol etme sağlık çalışanları ile iş birliği içerisinde olmasının sağlanmasının sağlık çıktılarını iyileştirebileceği düşünülmektedir. Kronik hastalık yönetiminde bir rehber olarak geliştirilen Kronik Bakım Modeli; bakımının sürekliliğinin sağlanmasında, bireyler ile sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliğinin ve etkileşimin

geliştirilmesinde, bakımın kalitesinin artırılmasında, maliyet-etkililiğin sağlanmasında, bakıma aktif katılımın sağlanmasında sağlık profesyonelleri tarafından kullanılabilir. Dünyada geliştirilen Kronik Bakım Modellerinin Türkiye başta olmak üzere sağlık sistemlerine entegre edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Akalın, E., Tanrıöver, M. D., & Sayran, F. (2012). Sürdürülebilir sağlık sistemi için kronik hastalık yönetiminde elektronik sağlık kayıtlarının rolü. *Tanıtım Hiz. Tic. Ltd. Şti*, 25, 73.)
- Akpınar, N. B., & Ceran, M. A. (2019). Kronik Hastalıklar ve Rehabilitasyon Hemşireliği. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(2), 140-152.
- Allegrante, J. P., Wells, M. T., & Peterson, J. C. (2019). Interventions to support behavioral self-management of chronic diseases. *Annual review of public health*, 40, 127-146.
- Altun, B. U. (2010). Poliklinikte Diyabet Hasta Takibi. *Balkan Medical Journal*, 2010 (1), 19-25.
- Ansari, R. M., Harris, M. F., Hosseinzadeh, H., & Zwar, N. (2022). Implementation of chronic care model for diabetes self-management: a quantitative analysis. *Diabetology*, 3(3), 407-422.
- Aytap, F., & Özer, Z. (2021). Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Depresyon Riski ile Hastalık Öz Yönetimi Arasındaki İlişki ve Etkileyen Faktörler. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 15(2), 212-222.
- Aytemur, M., & İnkaya, B. (2022). Diabetes Mellituslu Bireylerde Diyabet Komplikasyon Risk Algısının ve Diyabet Öz Yönetim Becerilerinin İncelenmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 6(2), 121-130.
- Aytemur, M., & İnkaya, B. (2022). Diabetes Mellituslu Bireylerde Diyabet Komplikasyon Risk Algısının ve Diyabet Öz Yönetim Becerilerinin İncelenmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 6(2), 121-130.
- Bayındırçevik, A. (2020). Distance Diabetes Management Digital Solutions And Diabetes Education. 3. *Uluslararası Akademik Araştırmalar Kongresi*.
- Berber, T. (2022). Tip 2 Diyabetlilerde Kronik Hastalıklara Uyum, Öz -Yönetim Algı ve Farkındalık İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Bruno, A. (2022). Pre-diabetes, Diabetes, Hyperglycemia, and Stroke: Bittersweet Therapeutic Opportunities. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22(11), 781-787.
- Centers for Disease Control and Prevention (2020). CDC About chronic illness. <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm>/adresinden alındı. (Erişim Tarihi: 20 Ocak 2023).
- Clark, N. M., & Gong, M. (2000). Management of chronic disease by practitioners and patients: are we teaching the wrong things?. *Bmj*, 320(7234), 572-575.
- Cunningham, A. T., Crittendon, D. R., White, N., Mills, G. D., Diaz, V., & LaNoue, M. D. (2018). The effect of diabetes self-management education on HbA1c and quality of life in African-Americans: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Services Research*, 18(1), 1-13.
- Çiftçi, K. İ. (2015). Kronik Hastalığı Olan Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlık Bakım Hizmetinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. *Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum.

Demir, E. (2014). Diyabetik Hastaların Diyabet ve Diyabetik Ayak Yarası Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı*, İstanbul.

Demirkol, D., Koçoğlu, F., Aktaş, Ş., & Erol, Ç. (2022). Bibliometric Analysis Of The Relationship Between Diabetes And Artificial Intelligence. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 85(2), 249-257.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (2005). *Preventing chronic diseases: a vital investment*.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (2021). World Health Statistics 2021. <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2021-a-visual-summary/> adresinden alındı.

Ekingen, E. (2021). Diyabet hastalığı bağlamında oyunlaştırma. *Kesit Akademi Dergisi*, 7 (28), 388-401.

Gönen Şentürk, S. (2021). Kronik Hastalıkların Yönetiminde Öz Yönetim Stratejilerinin Önemi ve Hemşirenin Rolü. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4 (1), 9-13.

Granda Morales, L. F., Valdiviezo-Diaz, P., Reátegui, R., & Barba-Guaman, L. (2022). Drug recommendation system for diabetes using a collaborative filtering and clustering approach: Development and performance evaluation. *Journal of Medical Internet Research*, 24(7), 1-12.

Greenwood, D. A., Gee, P. M., Fatkin, K. J., & Peeples, M. (2017). A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *Journal of diabetes science and technology*, 11(5), 1015-1027.

Grover, A., & Joshi, A. (2015). An overview of chronic disease models: a systematic literature review. *Global journal of health science*, 7(2), 210.

Hançerlioğlu, S., & Aykar, F. Ş. (2018). Kronik Hastalıklarda Öz Bakım Yönetimi Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması, Geçerlik ve Güvenirliği. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1): 175-183.

İnkaya, B. V., & Karadağ, E. (2017). Diyabetli bireyler ve onlara bakım veren hemşirelerin hastalık özyönetim stratejilerine bakışı: Kalitatif bir çalışma. *HEAD*, 14(1), 31-37.

Jamiel, A. A., Ardah H.I., Ahmed A. A., & Al-Mallah M. H. (2022). Prognostic value of exercise capacity in incident diabetes: a country with high prevalence of diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 297-307.

Karaman, Ö., & Cebe G. E. (2016). Diyabet ve Türkiye'de Antidiyabetik olarak Kullanılan Bitkiler. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(3), 47-61.

Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. *Diabetes: an old disease, a new insight*, 1-11.

Kaynak, İ., & Polat, Ü. (2017). Diabetes mellitus' lu hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanma durumları ve diyabet tutumları ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 27(2).

Kennedy, A., Rogers, A., & Bower, P. (2007). Support for self care for patients with chronic disease. *Bmj*, 335(7627), 968-970.

Kumah, E., Otchere, G., Ankomah, S. E., Fusheini, A., Kokuro, C., Aduo-Adjei, K., & A. Amankwah, J. (2021). Diabetes self-management education interventions in the WHO African Region: A scoping review. *PloS one*, 16(8), e0256123.

Kurt, D. (2020). Hipertansiyon Tanısı Alan Hastalara Verilen Öz Yönetim Desteğinin Bilgi Düzeyi, Tedaviye Uyum ve Öz Bakım Yönetimine Etkisi. Doktora Tezi. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Trakya.

Özlüer Başer, B., Yangın, M. & Sarıdaş, E. S. (2021). Makine Öğrenmesi Teknikleriyle Diyabet Hastalığının Sınıflandırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 25 (1), 112-120.

Paktaş, S. (2021). Tip 2 Diyabet Hastalığı Olanların Klinik Özellikleri ve Metabolik Parametreleri ile Nöropatik Ağrı İlişkisi. Uzmanlık Tezi. *Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı*, İstanbul.

Papadakos, J. K., Hasan, S. M., Barnsley, J., Berta, W., Fazelzad, R., Papadakos, C. J., ... & Howell, D. (2018). Health literacy and cancer self-management behaviors: A scoping review. *Cancer*, 124(21), 4202-4210.

Papatheodorou, K., Banach, M., Edmonds, M., Papanas, N., & Papazoglou, D. (2015). Complications of diabetes. *Journal of diabetes research*, 2015.

Piatt, G. A., & Zgibor, J. C. (2007). Novel approaches to diabetes care: a population perspective. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(2), 158-165.

Rewolinski, J. A., Kelemen, A., & Liang, Y. (2021). Type I diabetes self-management with game-based interventions for pediatric and adolescent patients. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*, 39(2), 78-88.

Rothman, A. A., & Wagner, E. H. (2003). Chronic illness management: what is the role of primary care?. *Annals of Internal Medicine*, 138(3), 256-261.

Satman ve Turdep 2 Çalışma Grubu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2010.

Stephani, V., Opoku, D., & Beran, D. (2018). Self-management of diabetes in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC public health*, 18(1), 1-11.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Risk Faktörleri Kohort Çalışması 2021: **2021-faaliyet-raporupdf.pdf (saglik.gov.tr) / adresinden alındı.**

Tsutsui, H., Tanaka, G., & Kondo, K. (2020). Diabetes Mellitus. *Social Determinants of Health in Non-communicable Diseases*. Springer Singapore.

Türkiye istatistik kurumu başkanlığı (TÜİK). Sağlık Harcamaları İstatistikleri 2021: **TÜİK Kurumsal (tuik.gov.tr) / adresinden alındı.**

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF). Diyabet Atlası 2021: **IDF Diyabet Atlası 2021 | IDF Diyabet Atlası (diabetesatlas.org).**/ adresinden alındı. Erişim Tarihi: 08.12.2022.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF). Diyabet Atlası 2021: **IDF Diyabet Atlası 2021 | IDF Diyabet Atlası (diabetesatlas.org).**/ adresinden alındı. Erişim Tarihi: 08.12.2022.

Uygur, MM ve Yavuz, DG (2017). Diyabet dinlemesi ve öğrenmesi. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diyet-Özel Konular*, 3 (3), 120-129.

Ünal, E., Akan, O., & Üçler, S. (2015). Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(ek sayı), 45-51.

Wu, F. L., Tai, H. C., & Sun, J. C. (2019). Self-management experience of middle-aged and older adults with type 2 diabetes: A qualitative study. *Asian nursing research*, 13(3), 209-215.

Yazıcıoğlu, İ., & Bağçivan, G. (2022). Kronik Hastalık Yönetim Modelleri: Geleneksel Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 14(4), 1251–1257.

Zhang, X., Chen, H., Liu, Y., & Yang, B. (2021). Influence of chronic illness resources on self-management and the mediating effect of patient activation among patients with coronary heart disease. *Nursing Open*, 8(6), 3181-3189.

Zhu, L., Shi, Q., Zeng, Y., Ma, T., Li, H., Kuerban, D., ... & Li, M. (2022). Use of health locus of control on self-management and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Nursing Open*, 9(2), 1028-1039.

Zuhur, Ş. (2018). Diyabetik Bireylerde Bakım Gereksinimlerinin Yaşam Kalitesi ve Kronik Hastalık Bakımına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. *Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Tekirdağ.

Doğal Afetler Toplum Sağlığı Yönetimi

**Nergiz Sevinç
Ersin SUSOY**

GİRİŞ

Doğal afetler, Afet Epidemiyolojisi Araştırma Merkezi'ne (Centre for Research on the Epidemiology of Disasters, CRED) göre; yerel imkânları yetersiz bırakan, acil küresel yardım gerektiren, önceden tahmin edilemeyen ve çoğu zaman ani gelişen, bunun sonucunda insanlara büyük zarar, yıkım ve çeşitli acılar veren bir durum veya olaydır (Hoyois & ark., 2007).

Doğal afetler, etkilenen toplumun yalnızca kendi kaynaklarını kullanarak başa çıkma kabiliyetini aşan yaygın insani, maddi veya çevresel kayıplara neden olarak toplumun işleyişinde ciddi bir aksama oluşturur. Bunlara depremler, tayfunlar, kasırgalar, şiddetli yağışlar, tsunami, kar fırtınaları ve orman yangınları gibi bir dizi doğal olay neden olur. Genel olarak afetler, doğal oluşumları ve insan ihmali sonucu meydana gelmeleri bakımından iki başlık altında toplanmaktadır. İnsan hayatını oldukça olumsuz yönde etkileyen doğal afetlerin en yaygın özelliği bir anda meydana gelebilmesidir (R. Ekin, Büyüksaraç, Y. Ekin & Işık, 2020; McKnight & Linnenluecke, 2019).

Doğal afetler tarih boyunca insan varlığına damgasını vuran ve ölüm ve hastalık oranlarında zirvelere neden olan olaylardır. Son zamanlarda bu olayların ölçeği ve kapsamı geçmişe kıyasla önemli ölçüde artmıştır. 1990'dan bu yana, doğal afetler her yıl yaklaşık 217 milyon insanı etkilemiş ve şu anda dünya çapında yaklaşık 300 milyon insanın şiddetli güvensizliğin ortasında yaşamasına sebep olmuştur. Bu afetlerin büyük nüfuslar üzerindeki ani ve uzun vadeli etkileri insani krizleri oluşturmaktadır. Son yıllarda, insani yardım kapsamındaki halk sağlığı müdahaleleri, acil durum yardımının eşitliği ve kalitesinin iyileşmesi yönünde kazanımlar sağlamıştır (Leaning & Guha-Sapir, 2013).

Dünyanın herhangi bir yerinde çoğu gün meydana gelen bir veya daha fazla doğal afet, canlılar için büyük zorluklara ve büyük hasar ve kayıplara neden olur. Doğal afetler kara kaynaklı (örn. depremler), su bazlı (örn. nehir taşkınları), atmosferik (örn. kasırgalar), biyolojik (örn. salgın hastalıklar), dünya dışı kaynaklı (örn. meteor düşmesi) veya bunların bir kombinasyonu şeklinde olabilir (örn. deniz altı depremi ve tsunami). Bu afetler farklı olsa da insanlar ve yaşam alanları üzerindeki etkileri benzerdir. Tüm doğal afetler can kaybına, insanların ve eşyalarının zarar görmesine neden olabilir ve insanların günlük yaşamlarını bozar. Bununla birlikte, farklı ülkelerdeki ve farklı zaman dilimlerindeki farklı doğal afet türlerinin neden olduğu ciddiyet düzeyini ifade etmek zordur, çünkü üzerinde mutabık kalınan bir terminoloji, küresel standart bir iletişim platformu ve her tür doğal afet için tek bir ortak ölçüm yoktur (Caldera & Wirasinghe, 2022).

Afetlerin Toplum Sağlığına Etkileri

Afetler, biyolojik, fizyolojik, psikolojik, ekonomik, kimyasal ve daha birçok açıdan birey ve toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu etkilerin arasında en olumsuz olanı ise şüphesiz can kayıplarıdır. Can kayıplarının ardından bireyi ve toplumu en fazla etkileyen

problemlerin başında sakatlanmalar ve yaralanmalar gelirken, bulaşıcı hastalıkları, barınma sorunu ve altyapı problemleri, çevre sağlığı sorunları ve psikolojik sorunlar da bireyleri ve toplumları olumsuz etkilemektedir (Durmuş, 2023).

Afetler doğrudan ve dolaylı etkiler olmak üzere toplum sağlığını 2 şekilde etkileyebilirler. Doğrudan etkilere örnek olarak ölümler, yaralanmalar, bulaşıcı, akut ya da kronik hastalıklar ve psikolojik etkiler sayılabilirken; dolaylı etkilere ise sağlık hizmetlerinin kesintiye uğraması veya aksaması, çevresel koşulların tahribatı, normal ve gündelik yaşam koşullarının uzağında kalma gibi etkiler sayılabilmektedir (Tekelli Yeşil, Kaya & Tanner, 2019; Shoaf & Rottman, 2000).

Afetlerin halk sağlığı üzerindeki etkileri her zaman aynı olmamaktadır. Bu farklılıkları etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenlerin arasında afetten zarar gören toplumun kültürel, demografik, sosyolojik özelliklerinin yanı sıra afetin meydana geldiği bölgenin kültürel, çevresel ve iklimsel koşulları yer almaktadır (Tekelli Yeşil, 2019). Dolayısıyla afetler değerlendirilirken her afet kendi koşullarına göre ele alınmalı, her afetin sonuçlarının aynı olmayabileceği ve çeşitli farklılıkların söz konusu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, kış aylarında meydana gelen bir deprem ile yaz aylarında meydana gelen bir deprem toplumu farklı şekillerde etkilemekte ve farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Aynı şekilde sosyo-ekonomik açıdan alt kesimde olan toplumlarda, yaşlılar, zihinsel ve fiziksel engelli bireyler, çocuklar ve kadınlar afetin olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız olabilmektedirler (Tekelli Yeşil, 2019; Kılıç & Çağık, 2017).

Afetlere yönelik etkin müdahale planlarının yapılması bu olumsuz etkileri en aza indirmek için etkili ve önemli bir yöntemdir. Bu müdahale hizmetlerinin arasında en önemli olanları acil sağlık ve psikolojik destek hizmetleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Afetler öncesinde kapsamlı planların yapılmış olması afet döneminde bu hizmetlerin etkin ve hızlı şekilde verilebilmesini sağlamaktadır. Ancak bu her zaman mümkün olamamaktadır. Afet zamanında bu hizmetleri verecek olan bireyler de birer afetzede olabilirler, afetten aşırı etkilenmiş ya da yaşanan acılarla baş edemiyor olabilir. Bu tür sebeplerden dolayı afete müdahale her zaman planlandığı gibi yürütülemeyebilir (Can, 2017).

Afet Yönetimi

Afet yönetimi, afetlere etkin bir şekilde hazırlanma ve bunlara yanıt verme sürecidir. Felaketlerin neden olduğu zararı azaltmak için kaynakları stratejik olarak organize etmeyi içerir. Aynı zamanda afet önleme, hazırlık, müdahale ve kurtarma sorumluluklarını yönetmeye yönelik sistematik bir yaklaşımı da içerir. Afet yönetimi, nedensel faktörlerin incelenmesini ve yönetilmesini içerir. Bir topluluğun bir felakete ne ölçüde dayanabileceğini değerlendirmeyi gerektirir. Bazı topluluklar diğerlerinden daha savunmasızdır. Afet yönetimi ayrıca afet maruz kalma açısından mevcut risk faktörlerini de değerlendirir. (Tulane University, School of Public Health and Tropical Medicine, 2021)

Her yıl milyonlarca insan, yetersiz afet yönetimi mekanizmaları nedeniyle afetlerden ciddi şekilde zarar görmektedir veya bu tür mekanizmalar vardır, ancak tehlike altındaki topluluklar hakkında hayat kurtarıcı bilgilere dönüştürülemedi. Bu, afet yönetimi uygulamalarının mevcut zayıf başarısının altında yatan başlıca nedenlerden biridir. Bu, özellikle bilgi paylaşımı ve etkili afet yönetimi stratejilerinin oluşturulması konusundaki eksikliklere işaret etmektedir. Bilgi yönetimi, doğru bilgiyi uygun zamanda ve yerde elde etmek anlamına gelir. Bilginin yaratılması, paylaşılması ve kullanılması sürecini kolaylaştırmayı amaçlar. Afetle ilgili olumsuz sonuçlar etkisiz hale getirilemese de, etkilerini en aza indirmek için çabalar etkilenebilir ve afet yönetimi stratejileri, iyi uygulamalar ve geçmiş afetlerden edinilen dersler sayesinde daha iyi hale getirilebilir (Oktari, Munadi, Idroes & Sofyan, 2020).

Afet yönetimine halk sağlığı mşdahalesinin genel olarak 4 hedefi vardır. Bunlar şu şekilde sıralanır;

1. Afetten etkilenen insanların ihtiyaçlarını değerlendirmek;
2. Mevcut kaynakları bu ihtiyaçlarla eşleştirmek;
3. Daha fazla ortaya çıkabilecek sağlık problemini önlemek ve iyi tanımlanmış problemler için hastalık kontrol stratejileri uygulamak;
4. Afet yardım programlarının etkinliğini değerlendirmek ve gelecekteki çeşitli felaket tşrleri için acil durum planlarını iyileştirmek (J. First, N. First & Houston, 2017).

Afet Evreleri

1) Risk ve Zararı Hafifletme Evresi

Bir doğal afetten kaynaklanan hasarı en aza indirmenin bir yolu, ona karşı savunmaya yatırım yapmaktır. Savunma amaçlı kaynak tahsisi ve hedef sağlamlaştırma ile ilgili çok sayıda araştırma mevcuttur. Hausken ve ark. (2009) yaptığı bir araştırmada, tşm tehlikelere karşı koruma maliyeti dşşşk olduğunda, tşm tehlikeler yaklaşımında hem doğal afet hem de terörizm savunmasına yatırım yapmasının daha uygun maliyetli olduğunu gşstermiştir.

Diğer bir hafifletme yşntemi, afet yşnetimi ve hafifletme için kritik olan çeşitli etmenler arasındaki etkileşimleri incelemek ve risk dşzeylerini anlamaktır. Genel olarak, afet hafifletme konusundaki mevcut literatşr, kaynak tahsisi ve tahmin konusunda gelecekteki çalışmalar için sağlam bir temel sağlar. Savunma amaçlı kaynak tahsisi modellerini genişletmeye devam etmek, doğal afetlerin neden olduğu hasarı daha da azaltacaktır, şnkş yşksek riskli hedeflere şnleyici altyapı oluşturmak için gerekli kaynaklar veya kaçınılmaz bir olayın verdiği zararı hafifletmek için başka malzemeler sağlanacaktır. Daha fazla tahmin çalışması, hangi alanların belirli afetlere karşı daha duyarlı olduğunu belirlemeye yardımcı olacak ve bu alanların bir olaya karşı dşzgşn bir şekilde savunmasına olanak tanıyacak ve neden olunan hasarı azaltacaktır (Seaberg, Devine & Zhuang, 2017).

2) Hazırlık Evresi

Adida ve ark. (2011), doğal veya insan yapımı bir felakete hazırlanmak için birden fazla hastane arasında tıbbi envanterin ortak stoklanmasını incelemiştir. Spesifik olarak, incelenen problem, hastaneler arasında karşılıklı yardım anlaşmaları ile tıbbi bir kalemin stok miktarının belirlenmesidir. Merkezi modelde, tek bir karar verici sistemi optimize eder ve yeterli tıbbi malzeme elde etmek için hastaneler için stoklamayı belirler. Sonuçlar, merkezi bir modelin daha dşşşk bir toplam maliyet ve afet için daha iyi topluluk hazırlığı şrettiğini gşstermektedir.

Yapılan araştırmalar gşstermiştir ki sigorta ve kaynak koruma ve stoklama konusunda daha fazla araştırma, afet mşdahalesini bşyşk şlşde iyileştirecektir. Bireylerin/kurumların doğru sigortaya sahip olmalarını ve şnemli konumların kritik kaynakların daha iyi korunmasını ve envantere olmasını sağlamak, afet mşdahalesini iyileştirecek ve hazırlık aşamasını sağlıklı şekilde geçirmek için yapılacak şeyler arasında yer almaktadır (Seaberg, Devine & Zhuang, 2017).

3) Mşdahale Evresi

Afet yardımının mşdahale aşaması, bir afet meydana geldikten hemen sonra gerçekleşmeye başlar ve afetin neden olduğu zararı en aza indirmeye çalışan tşm faaliyetleri ifade eder. Kaynak tahsisinin planlanması, tahliye, afet yşnetimi karar alma ve seferberlik mekanizmaları, ağ analizi, arama kurtarma çalışmaları, ilk yardım ve tıbbi mşdahale, geçici

barınma gibi faaliyetlerin tümü, bir doğal afetin neden olduğu hasarı azaltmaya çalışan müdahale aşaması faaliyetlerine örnektir (Seaberg, Devine & Zhuang, 2017).

4) İyileştirme Evresi

Doğal afetten etkilenen bir bölgede güvenli bir yaşama dönüş ve sosyo-ekonomik koşulların normale döndürülmesi amacıyla yürütülen faaliyetleri kapsar. Altyapı hizmetlerinin eski haline getirilmesi, eğitim, sağlık, ulaşım gibi hizmetlerin sağlanmaya çalışılması, KOBİ'lere kredi sağlanması gibi uzun vadeli sonuçlar da bu aşamada hesaplanmaktadır (Seaberg, Devine & Zhuang, 2017).

Afetler Sonrası Halk Sağlığı Müdahaleleri

Afetlerden sonra kritik halk sağlığı müdahaleleri aşağıdaki alanlara odaklanır;

Çevre Sağlığı: Su, Sanitasyon, Hijyen ve Vektör Yönetimi

Aşırı kalabalık ve buna bağlı olarak yetersiz su kaynakları ve yetersiz hijyen ve sanitasyon, ishal, solunum yolu enfeksiyonları ve diğer bulaşıcı hastalıkların insidansını arttırdığı bilinen faktörlerdir. İyi bir su temini ve dışkı bertarafı sistemi hızlı bir şekilde devreye alınmalıdır (Lillibridge & Noji, 1997).

İyileştirici sağlık önlemlerinin hiçbir miktarı, kötü çevresel koşulların zararlı etkilerini dengeleyemez. Yine de afet sonrası çevresel koşulların iyileştirilmesi önemli bir konudur ve afet sonrası çevresel müdahaleler arasında yeterli içme suyu kaynaklarına erişim; ve dışkı ve diğer sıvı ve katı atıkların toplanması, bertaraf edilmesi ve işlenmesi gibi konular yer alır (Wisner & Adams, 2003; Mong, Kaiser & Ibrahim, 2001). Bu, tuvaletler, tuvaletler veya dışkılama alanları gibi uygun sayıda uygun şekilde yerleştirilmiş dışkı atma tesislerinin kurulmasıyla sağlanır; katı atık toplama noktaları; su dağıtım noktaları; ve etkili sağlık eğitimi ile birlikte banyo ve yıkama tesislerinin ve sabunun mevcudiyeti de bu konuda dikkat edilmesi gereken diğer uygulamalardır. Sivrisinekler, sinekler, fareler ve pireler gibi hastalık vektörlerinin kontrolü, topluluk üyelerini hastalıklardan korumaya yönelik çevre sağlığı yaklaşımının önemli bir parçasıdır (Nasci & Moore, 1998).

Afetlerde Halk Eğitimi

Henüz gerçekleşmeden önce yapılan afet eğitimleri toplumu afetlere karşı birçok yönden hazır olmasını sağlaması amacıyla önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra afette maruz kalınan ortamın risklerinden korunma ve afetin psikososyal etkilerini hafifletme gibi etkileri vardır. Acil durumlarda yürütülen eğitim programları, bireyleri normalleştirme sürecini kolaylaştırması ve topluluğa fayda sağlaması amacıyla önemlidir. Bazı gruplar afetleri deneyimleme açısından daha fazla risk altındadırlar. Bu gruplara yönelik eğitim faaliyetlerin çoğaltılması da halk sağlığı için gereklidir (Torani, & ark., 2019).

Savunmasız İnsanlara Yönelik Eğitimler

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre savunmasızlık, bir nüfusun, bireyin veya kuruluşun felaketten sonra ve çocuklar, hamile kadınlar, yaşlılar, yetersiz beslenme ve engelliler gibi savunmasız insanları tahmin edemediği, baş edemediği, direnemediği ve rehabilite edemediği bir derecedir. Afet eğitiminin her düzeydeki toplumun farklı sınıfları için önemi, çok sayıda çalışma ile onaylanmıştır. Bununla birlikte, sınırlamaları ve koşulları nedeniyle savunmasız olan kişilerin, eğitilmiş ve profesyonel kişilerin yardımıyla özel eğitim ve ilgiye ihtiyacı vardır (Rundm, & Nordfjærn, 2017).

Çocuklara Afet Eğitimi

Dünyada doğal ve insan kaynaklı afetlerden etkilenen çocuk sayısı hakkında çok az istatistiksel bilgi olmasına rağmen, depremden etkilenen ülkelerde 15 yaşın altındaki yaklaşık 1 milyar çocuğun yaşadığı tahmin edilmektedir (Masuda & Yamauchi, 2017). Ayrıca her yıl 175 milyondan fazla çocuk iklim değişikliğinin neden olduğu krizle karşı karşıya kalmaktadır. Bilim adamları ve yetkililer, çocukların güvenlik için fiziksel, duygusal ve bilişsel yeteneklerin yanı sıra acil durumlara ve felaketlere karşı korunma nedeniyle yetişkinlere bağımlı olduklarını kabul etmektedirler (Bosschaart, van der Schee, Kuiper & Schoonenboom, 2016).

Son yıllarda, çocuklar için afet eğitim programları, afetten etkilenme riskini azaltmaya yönelik yenilikçi bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Birçok teori bu programların kullanışlılığını desteklemiştir. Eğitim, çocuklar arasındaki risk algısını artırabilir (Johnson, 2014). Japonya gibi çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalara göre, eğitim, artan risk algısı ve öğrencilerin risk azaltma önlemleri arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Çocukları önleyici tedbirlerin ve hazırlıklı olmanın önemi hakkında düşünmeye teşvik etmek, bilmek ve bilgiye göre hareket etmek arasındaki uçurumu kapatabilir (Faber & ark., 2014). Bazı araştırmaların sonuçlarına göre insanlar erken yaşta öğrendiklerini asla unutmazlar. Bu nedenle, insanların çocukluktan itibaren afet önleme ve risk azaltma yöntemlerini öğrenmeleri çok faydalıdır. Çocuk eğitiminin en önemli kısmı afete hazırlık aşamasıyla ilgilidir. Sonuç olarak, ailelerin, okulların ve hastane personelinin çocuklar için hazırlık eğitiminin önemini iyi bilmesi çok önemlidir (Muzenda-Mudavanhu, Manyena & Collins, 2016). Bu bağlamda, doğru popülasyonu seçmek, çocuklara afet eğitimi hazırlamanın ilk adımı olarak kabul edilmektedir. Çocuklar, aileler, öğretmenler, okul yöneticileri, eğitim yöneticileri ve hastane planlamacıları için ilköğretim ve eğitim hastane personeli olmak üzere üç eğitim seviyesinde hedeflenmelidir. Afet anında okul çağındaki çocuklar için ilk müdahaleyi aileler ve okullar yapmaktadır. Koşullara ve zamana bağlı olarak, aileler veya okul personeli, afet anında ilk yardımı başlatabilir ve çocukların güvenli bölgelere ve hastanelere acil tahliyesini yönetebilir. Bu nedenle çocukların eğitimi tamamen ailelerin ve okulların eğitimine bağlıdır. Başta ilkokullar olmak üzere her kademedeki okulların müfredatlarında afet risk eğitiminin eklenmesi bu önceliğin temel göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (Bosschaart, & ark., 2016). Afet hakkındaki temel eğitim faaliyetleri, okullarda ve üniversitelerde farklı düzeylerde afet önleme ve hazırlık faaliyetlerini koordine etmeyi, afet riski eğitimi referans kitaplarında tanımlamayı, öğretmenler için beceriler geliştirmeyi, okul güvenlik programlarını geliştirmeyi ve topluluk acil durum yönetimini planlamak için çocukları ve öğrencileri gönüllü olarak sürece dahil etmeyi içerir (Shreve, & ark., 2014).

Kadınlara Afet Eğitimi

Kadınlar da savunmasız insanlar olarak görülmekte ve afet sırasında birçok sorunla karşılaşmaktadırlar. Araştırma sonuçlarına göre, kadınların eğitim ve acil durumlara ve afetlere karşı hazırlanmaya büyük ilgisi olduğu ortaya konmuştur. Kadınlara yönelik afet eğitimi, başta çocuklar olmak üzere tüm aile bireylerinin eğitim, farkındalık ve hazırlık düzeylerini artırabileceği görülmüştür (Muttarak & Pothisiri, 2013). Ayrıca bazı kadınlar eğitildikten sonra grubun aktif üyesi oldukları ve toplumdaki diğer insanları eğitmek için temsilci olarak hareket ettikleri kaydedilmiştir (Muzenda-Mudavanhu, Manyena & Collins, 2016).

Yaşlı ve Engellilere Afet Eğitimi

Yaşlı insanlar, fiziksel koşullar ve bilişsel bozulma ile ilgili olarak belirli şekillerde özel eğitime ihtiyaç duyarlar. Ayrıca afet durumlarında yaşlılar tarafından gençlere yönelik

psikolojik destek çok önemlidir ve bu da afet zamanında temel olarak dikkate alınması gereken şeylerden biri olarak düşünölmelidir. (Tuladhar, Yatabe, Dahal & Bhandary, 2015).

Engelliler ise afetten korunma uygulamaları hakkında bilgilendirilirlerse, bu tür durumlarda başkalarının yardımı olmadan kendilerini kurtarabilirler. Bazı araştırmalar göstermektedir ki, bu tür insanları eğitmek, onların afetlerden sonra hayatta kalmalarıyla doğrudan ilişkilidir (Faber, Giuliani, & ark., 2014).

Sonuç

Sonuç olarak, savunmasız insanlara yönelik afet eğitimine özel önem verilmelidir. Bu bağlamda afete karşı savunmasız gruplar belirlenmeli ve bu kişiler özel eğitimlere tabi tutulmalıdır. Etkili eğitimin bazı afetlerin etkilerini önleyebileceği veya etkilerini azaltabileceği özellikle belirtilmelidir. Eğitimli insanlar kendilerini ve başkalarını daha iyi koruyabilir. Afet eğitimi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır ve üzerinde çalışılan grubun özelliklerine göre en iyi eğitim yöntemi belirlenmelidir. Son olarak, savunmasız bireylerin iyi bilinen profesyonel eğitim ekipleri tarafından tasarlanıp uygulanması ve bu kişiler için kapsamlı ve standart eğitim programlarının benimsenmesi önerilmektedir. Buna göre, bu programların etkisi, güçlü ve zayıf yönlerini belirlemek için değerlendirilmelidir (Torani, & ark., 2019).

KAYNAKÇA

- Adida, E., DeLaurentis, P. C. C., & Lawley, M. A. (2011). Hospital stockpiling for disaster planning. *IIE Transactions*, 43(5), 348-362.
- Bosschaart A, van der Schee J, Kuiper W, Schoonenboom J. Evaluating a flood-risk education program in the Netherlands. *Stud Educ Eval* 2016; 50:53-61).
- Caldera, H. J., & Wirasinghe, S. C. (2022). A universal severity classification for natural disasters. *Natural hazards*, 111(2), 1533-1573.)
- Can, G. F. (2017). Afet Yönetimi Çalışmalarında Psikolojik Destek ve Sağlık Hizmetleri. Doğal Afetler ve Afet Yönetimi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayını.
- Durmuş, A. (2023). Afet odaklı sağlık hizmetleri yönetimi. Olağan Dışı Durumlarda Sağlık Yönetimi, 7.
- Ekinci, R., Büyüksaraç, A., Ekinci, Y. L., & Işık, E. (2020). Bitlis ilinin doğal afet çeşitliliğinin değerlendirilmesi.
- Faber MH, Giuliani L, Revez A, Jayasena S, Sparf J, Mendez JM. Interdisciplinary approach to disaster resilience education and research. *Procedia Econ Finance* 2014;18:601-9
- First, J. M., First, N. L., & Houston, J. B. (2017). Intimate partner violence and disasters: A framework for empowering women experiencing violence in disaster settings. *Affilia*, 32(3), 390-403.
- Hausken K, Bier VM, Zhuang J (2009) Defending against terrorism, natural disaster, and all hazards. In: Bier VM, Azaiez MN (eds) Game theoretic risk analysis of security threats. International series in operations research and management science, vol 128. Springer, Boston, MA
- Hoyois P., Below R., Scheuren J.M., Guha-Sapir D., (2007), Annual disaster statistical review: numbers and trends, Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED), School of Public Health, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium.
- Johnson VA. Evaluating Disaster Education Programs for Children: a Thesis Presented for the Degree of Doctor of Philosophy in Emergency Management at Massey University. Wellington, New Zealand: Massey University; 2014.
- Kazuya Masuda and Chikako Yamauchi., "The Effects of Female Education on Adolescent Pregnancy and Child Health: Evidence from Uganda fs Universal Primary Education for Fully Treated Cohorts," National Graduate Institute for Policy Studies. 2017. 01-17)
- Kılıç, D. & Çağık, C. (2017). Afetler Halk Sağlığı Hizmetlerine Giriş. Afetlerde Halk Sağlığı Hizmetleri. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayını.
- Leaning, J., & Guha-Sapir, D. (2013). Natural disasters, armed conflict, and public health. *New England journal of medicine*, 369(19), 1836-1842.
- Lillibridge SR, Noji EK (Eds): Water, sanitation and excreta. The Public Health Consequences of Disasters. New York, Oxford University Press, 1997
- McKnight, B., & Linnenluecke, M. K. (2019). Patterns of firm responses to different types of natural disasters. *Business & Society*, 58(4), 813-840.000000
- Mong Y, Kaiser R, Ibrahim D, et al: Impact of the safe water system on water quality in cyclone-affected communities in Madagascar. *Am J Public Health* 2001; 91:1577–1579

Muttarak R, Pothisiri W. The role of education on disaster preparedness: Case study of 2012 Indian Ocean earthquakes on Thailand's Andaman Coast. *Ecol Soc* 2013; 18: 51.

Muzenda-Mudavanhu C, Manyena B, Collins AE. Disaster risk reduction knowledge among children in Muzarabani district, Zimbabwe. *Nat Hazards* 2016;84:911-31.)

Nasci RS, Moore CG: Vector-borne disease surveillance and natural disasters. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:333–334

Oktari, R. S., Munadi, K., Idroes, R., & Sofyan, H. (2020). Knowledge management practices in disaster management: Systematic review. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 51, 101881.

Rundmo, T., & Nordfjærn, T. (2017). Does risk perception really exist?. *Safety science*, 93, 230-240.

Seaberg, D., Devine, L., & Zhuang, J. (2017). A review of game theory applications in natural disaster management research. *Natural Hazards*, 89, 1461-1483.

Shoaf, K. I., & Rottman, S. J. (2000). The role of public health in disaster preparedness, mitigation, response, and recovery. *Prehospital and Disaster Medicine*, 15(4), 18-20.

Shreve C, Fordham M, Anson S, Watson H, Hagen K, Wadhwa K, et al. Report on risk Perception and Preparedness. Deliverable 11 of the TACTIC Project; 2014. p. 31.

Tekeli-Yesil, S., Kaya, M., & Tanner, M. (2019). The role of the print media in earthquake risk communication: information available between 1996 and 2014 in Turkish newspapers. *International journal of disaster risk reduction*, 33, 284-289.

Torani, S., Majd, P. M., Maroufi, S. S., Dowlati, M., & Sheikhi, R. A. (2019). The importance of education on disasters and emergencies: A review article. *Journal of education and health promotion*, 8.

Tuladhar G, Yatabe R, Dahal RK, Bhandary NP. Assessment of disaster risk reduction knowledge of school teachers in Nepal. *Int J Health Syst Disaster Manag* 2015;3:20.

Tulane University (2021). School of Public Health and Tropical Medicine. (16.05.2023 tarihinde <https://publichealth.tulane.edu/blog/what-is-disaster-management/> adresinden ulaşılmıştır.)

Wisner B, Adams J (Eds): Environmental Health in Emergencies and Disasters. Geneva, World Health Organization, 2003

Pedriatrik Rehabilitasyonda Kor Stabilizasyon Egzersizleri

Büşra CANDİRİ
Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA

Kor stabilizasyon egzersizleri

Hareket halinde ya da ağrı bir yük kaldırırken omurgaya binen yüklere karşı koyan ve stabilizeyi sağlayan yapılar bulunmaktadır. Bunlar pasif olarak stabilize sağlayan vertebralalar, ligamentler, diskler, aktif stabilizeyi sağlayan gövdeyi saran kas sistemi ve bilgilerin geldiği işlendiği ve cevap oluşturulduğu nöral yapılardan oluşmaktadır (Manohar M. Panjabi, 2003). Kor bölgesi silindir bir kutu olarak düşünülebilir. Bu kutunun ön tarafında abdominal kaslar, arkasında paraspinal ve gluteal kaslar, altında pelvik taban kasları ve üstünde diyafragma yer almaktadır. Ek olarak 29 çift kas kor sistemini desteklemektedir. Kasların yanı sıra stabilize için sağlam duyuşal girdi ve motor cevap oluşabilmesi için merkezi sinir sisteminin sağlıklı çalışması da önemlidir (Akuthota, Ferreira, Moore, & Fredericson, 2008). İnternal oblik, transversus abdominis ve lomber multifidus kasları omurganın stabilizasyonunda önemli rol oynayan derin grup kaslardır (Saiklang, Puntumetakul, & Chatprem, 2022). Bu kaslar özellikle torakolomber fasya ile iş birliği içindedir. Kasların kasılması karın içi basıncını artırarak bu fasya aracılığıyla omurganın stabilitesini düzenleyici etki meydana getirmektedir (Vleeming, Schuenke, Danneels, & Willard, 2014). Kor stabilizasyon egzersizleri omurganın yaralanmasını önlemek için nöromuskuler sistemin onarılması ve fasilitasyonunu hedefleyen egzersiz yaklaşımlarını kapsamaktadır (Hodges, 2003).

Kore stabilizasyon egzersizlerinin amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- Postural asimetrikleri azaltmak ve omurganın normal hizalanmasını sağlamak
- Kas kuvvetini ve enduransını artırmak
- Nöromuskuler kontrolü iyileştirmek
- Yaralanma riskini azaltmak
- Ağrıyı azaltmaktır (Dimitrijević et al., 2022; Kocaman et al., 2021; Narouei et al., 2020).

Kore stabilizasyon eğitim programı aşamalı olarak ilerlemelidir. İlk olarak normal kas uzunluğunun ve mobilitesinin kazandırılması önemlidir. Daha sonrasında derin kor kaslarının aktivasyonu lumbo-pelvik bölgeye yönelik egzersizlerle öğretilmelidir. Son aşamada ise denge ve koordinasyonu da geliştirmeye yönelik aktivitelerin yanı sıra fonksiyonel aktivitelere de odaklanılması da önemlidir (Akuthota et al., 2008). Bu nedenle ilk olarak ağrısız pozisyon olan nötral omurga pozisyonu ile başlanır. Bu omurga pozisyonunda pelvisin anterior ve posterior pelvik tiltleri çalıştırılır. Bireyin nötral omurga pozisyonunun ayırımı öğrenmesi amaçlanır. Sonrasında lokal stabilizatör kasların aktivasyonuna geçilir (Huxel Bliven & Anderson, 2013). Burdaki lokal kaslar transversus abdominis ve multifidus gibi kaslardır. Global kaslar ise erektör spina kaslarıdır (M. M. Panjabi, 1992). Lokal kaslar için kullanılan egzersizler abdominal hallowing ve bracing manevralarıdır. Hallowing manevrası kor bölgesi kasların içe yani sırtta doğru çekilmesi ve bracing manevrasında ise tüm kas sisteminin bütün olarak kasılması şeklinde gerçekleştirilmektedir (Huxel Bliven & Anderson, 2013). Daha spesifik olarak hallowing manevrasında transversus abdominis aktivitesi ön plandadır. Bracing manevrasında ise transversus abdominis, internal ve eksternal oblikler ve rectus abdominis aynı

anda kasılmaktadır (Kim, Kim, Oh, & Yoon, 2018). Diğer önemli konu da diyafragmanın çalıştırılmasıdır. Diyafragmanın kasılması intraabdominal basıncın artırılması sayesinde pelvik taban kasları ve transversus abdominis kasları senkronize bir şekilde çalışmaktadır. İlerleyen aşamalarda ise egzersizlerin zorluğu artırılarak stabilizasyon egzersizlerine geçilmektedir (Huxel Bliven & Anderson, 2013). Lumbal stabilizasyona yönelik bazı stabilizasyon egzersizlerine yan plank, yüzüstü plank, emekleme, yüzüstü gövde ekstansiyonu ve köprü kurma egzersizleri örnek verilebilir (Kim et al., 2018).

Kor stabilizasyonun değerlendirilmesi

Literatürde kor stabilizasyonun değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Elektromiyografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ve ultrason kor stabilizasyonu değerlendirme amacıyla kullanılan en objektif yöntemler arasındadır. Ancak klinikte kullanım zorluğu ve yüksek maliyet nedeniyle alternatif değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Waldhelm, 2011).

Endurans Testleri: Endurans testlerinin amacı, statik pozisyonun devam ettirilebildiği kadar devam ettirilmesidir (Tuncer & Gürses, 2021). Sorensen testi; global sırt ekstansiyonunun endurans kapasitesini değerlendirme yöntemidir (Conway, Behennah, Fisher, Osborne, & Steele, 2016). Abdominal yorgunluk/gövde fleksiyon testi; gövde fleksör kaslarının, stabilizasyonunu değerlendirmektedir (Aggarwal, Kumar, Madan, & Kumar, 2011). Prone Köprü testi; eksternal oblik gibi anterior gövde kaslarının stabilizasyonunu değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır (Aggarwal et al., 2011). Side köprü testi ise özellikle quadratus lumborum olmak üzere lateral kor kaslarının kapasitesini değerlendirme yöntemidir (Aggarwal et al., 2011).

Kuvvet testleri: İzometrik, izokinetik ve izointernal kas kuvvet testlerinden oluşur. Gövde fleksiyon ve ekstansiyon izometrik gücü el dinamometresi aracılığıyla ölçülür (Magnusson et al., 1995). İzokinetik kas kuvveti, tüm hareket açıklığı boyunca sabit bir hızda kuvvet çıkışını izokinetik dinamometre yardımıyla değerlendirmek için tasarlanmıştır. Testin güvenilirliği çok yüksektir ancak maliyetinin yüksek olması kullanımını sınırlamaktadır (Leetun, Ireland, Willson, Ballantyne, & Davis, 2004). İzointernal kas kuvveti, sabit bir dirençte kas gücü çıkışını sabit bir dirençte ölçer (Leetun et al., 2004).

Derin abdominal kasların kasılması, segmental stabilite ve kas aktivitesinin değerlendirilmesinde Pressure Biofeedback Unite (Stabilizer) kullanılmaktadır (Von Garnier et al., 2009). Ayrıca otur-uzan testi gibi fleksibilite testleri, motor kontrol testleri ve 30 saniyedeki squat sayısı gibi fonksiyonel testler de kor stabilizasyonu değerlendirmek için kullanılan diğer testlerdir (Waldhelm & Li, 2012).

Serebral palsili çocuklarda kor stabilizasyon egzersizleri

Gövde kontrolünü sağlayarak ekstremita dengesini koordine eden kor stabilite eğitimi sıklıkla sporcularda kullanılmaktadır. Son zamanlarda Serebral palsi'li (SP) çocukların eğitim programına da dâhil edilmeye başlanmıştır. Ataksik SP'li çocuklarda kor stabilizasyon eğitiminin denge ve koordinasyon üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubu konvansiyonel fizyoterapi alırken deney grubu ise konvansiyonel fizyoterapiye ek kor stabilite eğitimi almıştır. Sonuçlar deney grubunda denge ve koordinasyondaki iyileşmenin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğunu göstermiştir (Elshafey, Abdrabo, & Elnaggar, 2022). Başka bir çalışmada hemiplejik SP'li çocukların gövde kas enduransı ve yürüyüşü üzerinde kor stabilite eğitiminin etkinliği değerlendirilmiştir. 8 hafta boyunca her iki gruba da aynı fizik tedavi programı verilmiş olup bir gruba ek olarak kor stabilizasyon egzersizleri eklenmiştir. Tedavi sonrasında her iki grupta anlamlı iyileşmeler görülmüştür ancak bu iyileşmeler kor stabilizasyon eğitimi alan grupta daha fazla olmuştur (El Shemy,

2018). Hemiplejik SP'li çocuklarda el fonksiyonları üzerine kor stabilite egzersizlerinin etkisinin incelendiği çalışmada yaş aralığı 6-8 olan 52 çocuk dahil edilmiştir. Bir grup yalnızca seçilen fizyoterapi eğitimini alırken diğer grup ek olarak kor stabilite eğitimi almıştır. Sonuçlar 12 haftanın sonuna da ek olarak kor stabilite eğitimi alan grupta daha fazla iyileşme olduğunu göstermiştir (Abd-Elfattah & Aly, 2021). Hemiplejik ve diplejik toplam 72 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada tüm vücut titreşim eğitimiyle kor stabilite eğitiminin denge üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. 12 haftalık tedavi sonrasında, SP'li çocukların denge parametreleri üzerinde, tüm vücut titreşim eğitiminin kor stabilite programından daha etkili olduğu bulunmuştur (Mostafa S Ali, Ahmed S Awad, & Mohamed I Ellassal, 2019). Spastik diplejik SP'li çocuklarda kor stabilite egzersizlerin motor fonksiyona etkisinin incelendiği bir çalışmada bir gruba seçilmiş bir fizik tedavi programı verilirken diğer gruba nörogelişimsel tedavi programına dayalı kor stabilite için özel olarak tasarlanmış bir fizik tedavi programı 2 ay boyunca verilmiştir. Kaba motor fonksiyonun yatma ve oturma bölümünde iki grupta da anlamlı iyileşmeler görülmüştür ve bu anlamlı iyileşme kor stabilite eğitimi alan grup lehine olmuştur (M. S. Ali, A. S. Awad, & M. I. Ellassal, 2019). Yapılan başka iki çalışma da, kor stabilite eğitimi grubundaki SP'li çocukların GMFM-88 ölçeğinin, kontrol grubundan önemli ölçüde daha iyi olduğu bulunmuştur (Zhao & Fu, 2017). 6-8 yaş aralığında 30 spastik SP'li çocuğa verilen kor stabilite eğitiminin postüral kontrolü iyileştirdiği bulunmuştur (Ali, 2019). 'Sekiz haftalık kor stabilizasyon egzersizlerinin hemiplejik SP'li çocuklarda ortalama dinamik denge skoru üzerine etkisine bakıldığı bir çalışmada, sol ayak anterior hariç anterior, posterior-lateral ve posterior-medial yönlerde hem sağ hem de sol taraf denge de anlamlı iyileşmeler olduğu görülmüştür.. Ancak basınç merkezinin anterior-posterior ve medial-lateral yönlerde yer değiştirmesinde anlamlı fark bulunmamıştır (2014, كيانى, نژاد, كريمى, & العلماء).

Skolyozda kor stabilizasyon egzersizleri

Skolyoz omurganın normal çizgisinden saptığı bir omurga deformitesidir. Temel olarak idiopatik, konjenital, nörofibromatozis ve nöromusküler skolyoz olarak sınıflandırılabilir. Bu türlerin içerisinde idiopatik skolyoz en çok görülen skolyoz tipidir (Ko & Kang, 2017). Skolyozun tedavisi konservatif ya da cerrahi olabilmektedir. Eğrilik 40 dereceden fazla olduğunda sıklıkla cerrahi yönleme başvurulurken daha düşük eğrilere konservatif yöntemler tercih edilir. Konservatif tedavi ise ortezler ve egzersiz tedavisini kapsamaktadır (Weng & Li, 2022). Kor stabilizasyon egzersizleri spinal stabilizatör kasları çalıştırmayı ve nöromusküler kontrolü geliştirmeyi amaçlar. Bu sayede kor kasları omurgaya etki eden kuvvetlerin sınırlandırılmasını sağlar (Dimitrijević et al., 2022). Adolesan idiopatik skolyozlu bireylerde yapılan bir araştırmada kor stabilizasyon egzersizlerinin cobb açısı ve lumbal kas kuvveti üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 10-20 derece arası cobb açısı olan ilköğretim öğrencileri dahil edilmiştir. Deney grubuna 12 hafta ve haftada 3 kez gözetimli kor stabilizasyon egzersizleri uygulanırken kontrol grubuna herhangi bir egzersiz müdahalesi uygulanmamıştır. Araştırmanın sonucunda bireylerin lumbal cobb açısının kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı ve lumbal fleksör ve ekstansör kas kuvvetinin ise anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (Ko & Kang, 2017). Bununla birlikte idiopatik skolyozlu bireylerde yapılan bazı araştırmalarda ise skolyoza özgü yöntemlerle kor stabilizasyon egzersizlerinin etkisi karşılaştırılmıştır (Kocaman et al., 2021; Yagci & Yakut, 2019). Bunlardan bir tanesinde idiopatik skolyozlu hastalarda gruplardan birine korse tedavisine ek olarak skolyoza özgü egzersiz yaklaşımı (SEAS) uygulanmıştır. Diğer gruba ise korselemeye ek olarak kor stabilizasyon egzersizleri verilmiştir. Her iki tedavi protokolü de 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda her iki tedavi yöntemi de benzer etkilere neden olmuştur. Cobb ve gövde rotasyon açısı, vücut simetrisi ve kozmetik görünüşte her iki grupta da anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Bununla birlikte skolyoza özgü anketin ağrı bölümünde sadece kor stabilizasyon grubunda anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Yaşam kalitesi açısından her iki protokolde de anlamlı iyileşme

bulunmamıştır (Yagci & Yakut, 2019). Diğer bir araştırmada ise adölesan idiaopatik skolyozda schroth egzersizleri ve kor stabilizasyon egzersizlerinin etkisi karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem de 10 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda schroth tedavisi cobb açısı, gövde rotasyon açısı, spinal mobilite, yaşam kalitesi ve kozmetik gövde deformitesi gibi skolyozla özgü problemlerde kor stabilizasyon grubuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak periferik kas kuvvetinin artmasında ise kor stabilizasyon eğitimi schroth grubuna göre daha fazla iyileşmeye neden olmuştur (Kocaman et al., 2021). Adölesan idiopatik skolyozla ilgili diğer problem ise pulmoner bozukluklar ve fonksiyonel kapasitede azalmadır (Martínez-Llorens et al., 2010). 2022 yılında yapılan bir çalışmada adölesan idiopatik skolyozlu hastalarda geleneksel rehabilitasyona ek olarak uygulanan kor stabilizasyon egzersizlerinin solunum kas kuvveti, pulmoner fonksiyonlar, yürüme kapasitesi, kas kuvveti ve algılanan görünüme etkisi araştırılmıştır. Her iki tedavi 8 hafta uygulanmıştır. Periferik kas kuvveti, yürüme kapasitesi ve pulmoner fonksiyon testlerinde her iki tedavi grubunda da anlamlı iyileşme olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte geleneksel rehabilitasyonla birlikte uygulanan kor stabilizasyon egzersizlerinin solunum kas gücü ve algılanan görünüm açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir (Yıldırım, Ozyılmaz, Elmadag, & Yabaci, 2022). 2021 yılındaki araştırmada ise kor stabilizasyon egzersizlerinin adölesan idiopatik skolyozlu bireylerin denge yeteneğine olan etkisi araştırılmıştır. Deney grubuna genel egzersizlere ek olarak kor stabilizasyon egzersizleri, kontrol grubuna ise genel egzersizlerle birlikte masaj yapılmıştır. Kor tabilizasyon egzersizlerinin denge yeteneğini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla iyileştirdiği bulunmuştur (Park, Kwon, Heo, & Yu, 2021). Skolyozlu hastalarda omurganın her iki tarafındaki kaslarda bir dengesizlik olduğu ve bunun da skolyozun şiddetini artıracağı düşünülmektedir (Mahaudens & Mousny, 2010; Weng & Li, 2022). Burdan yola çıkarak bir çalışmada core stabilizasyon egzersizlerinin cobb açısına ek olarak paravertebral kasların aktivasyonuna olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuç olarak kor stabilizasyon egzersizlerinin cobb açısında anlamlı iyileşmeye neden olduğu ve paravertebral kaslardaki elektromiyografik aktiviteyi dengelediği belirtilmiştir (Weng & Li, 2022). 2022 Aralık ayında yayınlanan bir meta analizde ise idiopatik skolyozlu bireylerde schroth ve kor stabilizasyon egzersizlerini içeren araştırmalar incelenmiştir. 13 çalışmanın dahil edildiği sistematik derleme cobb açısı ve gövde rotasyon açısı ile yaşam kalitesi açısından iki tedavinin de olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte bu parametreler açısından schroth egzersizlerinin daha büyük etkiye neden olduğu bulunmuştur (Dimitrijević et al., 2022).

Diğer pediatrik hastalıklarda kor stabilizasyon egzersizleri

Down sendromlu çocuklarda kor stabilizasyon egzersizleri ve koşu bandının denge üzerinde etkisine bakıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 45 çocuk konvansiyonel fizyoterapi, konvansiyonel fizyoterapiye ek kor stabilizasyon egzersizleri ve konvansiyonel fizyoterapiye ek koşu bandı eğitim grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 8 hafta sonunda fonksiyonel denge ve tüm stabilite indekslerinde kor stabilizasyon ve koşu bandı grupları lehine anlamlı iyileşmeler olup bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Alsakhawi & Elshafey, 2019). Yine down sendromlu çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 8 haftalık core stabilite eğitiminin statik denge üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlar kor stabilite eğitiminin Down sendromlu çocukların statik dengesini geliştirdiğini ve rehabilitasyon programlarına eklenebileceğini göstermiştir (Vardar-Yagli et al., 2014).

İşitme engelli çocuklarda 8 haftalık kor stabilite egzersiz programının gövde kas dayanıklılığı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada 20 çocuk iki gruba ayrılmıştır. Bir grup kor stabilite egzersiz eğitimi alırken diğer grup herhangi bir eğitim almamış ve sadece beden eğitimi derslerine katılım göstermişlerdir. Sonuçlar kor stabilite eğitim programının gövde kas dayanıklılığını geliştirdiğini ve işitme engelli çocukların eğitim programlarına dâhil edilebileceğini göstermiştir (Zarei & Norasteh, 2021). Benzer şekilde işitme engelli erkek

çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada 8 haftalık eğitim programı sonrası 6 aylık bir antrenman eğitimi verilmiş olan 30 çocuk rastgele üç gruba ayrılmıştır. 1.grup propriyosepsiyon eğitimi almış, 2.grup kor stabilite eğitimi almıştır.3. grup ise kontrol grubu olmuştur. 8 haftalık eğitim programlarından sonra statik ve dinamik dengede önemli bir gelişme görülmüştür. Ancak 8 haftalık eğitimden sonraki 6 aylık süreçte sadece propriyosepsiyon eğitimi alan grupta statik ve dinamik dengede iyileşmeler görülmüştür (Zarei & Norasteh, 2023). Diğer bir çalışma da işitme engeli bulunan çocuklarda gözler açık ve gözler kapalı olmak üzere iki farklı şekilde kor stabilizasyon eğitimi verilmiştir. Gözler açıkken ve gözler kapalıyken yapılan egzersizlerin denge üzerine etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (Tuncer & Gürses, 2021).

Gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan çocuklarda motor yeterliliği geliştirmede kor stabilite egzersiz programı ile görev odaklı motor eğitimin etkinliğinin karşılaştırıldığı pilot çalışmada kor stabilite egzersiz programının gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan çocuklarda motor yeterliliği geliştirmede göreve yönelik motor eğitim kadar etkili olduğu bulunmuştur (Au et al., 2014). Gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan çocuklarda yapılan diğer bir çalışmada denge ve reaksiyon süresi üzerine kor stabilizasyon eğitiminin etkileri araştırılmıştır. Kor stabilizasyon eğitimi, 8 haftalık süre boyunca haftada 3 seans ve her seans 45 dk olmak üzere uygulanmıştır. Sonuçlar, gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan çocuklarda motor performans düzeyini geliştirmek için genel fiziksel aktivite programlarına ek olarak spesifik kor stabilizasyon eğitiminin statik, dinamik denge ve reaksiyon süresini iyileştirdiğini göstermiştir (Shahrbanian & Hashemi, 2018).

Nöropatik olmayan mesane disfonksiyonu tanısı alan çocuklarda, oyun tabanlı kor stabilizasyon egzersizleri ile biofeedback tedavi yönteminin etkinliği karşılaştırılmıştır. 6 ile 13 yaş arası 48 çocuk oyun tabanlı core stabilizasyon egzersiz eğitimi, biofeedback programı ve biofeedback programına ek olarak oyun tabanlı kor stabilizasyon egzersiz eğitimi almak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Disfonksiyonel İşeme ve İnkontinans Symptom Skalası skorları ve üroflowmetri değerleri arasında her üç grupta da tedavi sonrası anlamlı fark bulunurken gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak biofeedback tedavisi ile birlikte oyun temelli egzersizlerin kullanılması nöropatik olmayan mesane disfonksiyonlu çocukların tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak sunulabileceğini göstermişlerdir (Kilcık, Ozdemir, & Elmas, 2023).

Poliartiküler juvenil idiyopatik artritli çocuklarda kor stabilite egzersiz programının fonksiyonel kapasite ve kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisine bakıldığı randomize klinik bir çalışmada kontrol grubu konvansiyonel fizyoterapi, deney grubu ise konvansiyonel fizyoterapiye ek kor stabilite egzersizlerini 3 ay boyunca almışlardır. Kor stabilite egzersizlerinin, Poliartiküler juvenil idiyopatik artritli çocuklarda kemik mineralizasyonunu iyileştirmede ve fonksiyonel kapasiteyi geliştirmede etkili bir tedavi aracı olduğu bulunmuştur (Elnaggar, Mahmoud, Moawd, & Azab, 2021).

Bronşektazili çocuklarda kor stabilizasyon eğitiminin denge, fonksiyonel kapasite ve solunum kas kuvveti üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 4 haftalık eğitim verilmiştir. Kısa süreyle uygulanan kor stabilite eğitiminin bronşektazili çocuklarda dengeyi, fonksiyonel kapasiteyi, solunum kas kuvvetini geliştirdiği gösterilmiştir (Vardar-Yagli et al., 2014).

Madde kullanım bozukluğu, dünya çapında giderek yaygınlaşmakta ve fiziksel ve pulmoner fonksiyonda bozukluklara neden olmaktadır. Yapılan bir araştırmada madde kullanım bozukluğu olan ergenlerde kor stabilizasyon egzersizlerinin pulmoner fonksiyon, solunum kas gücü ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkileri araştırılmıştır. İki gruptan oluşan çalışmada her iki grubu da davranışsal ve tıbbi bakım uygulanmıştır. Ek olarak deney grubuna 6 hafta

boyunca haftada 2 kez kor stabilizasyon egzersizleri ve kontrol grubuna ise aynı sürede rekreasyonel aktiviteler uygulanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pulmoner fonksiyon testlerinde, kas kuvvetinde ve 6 dakika yürüme testi performansında deney grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir (Mustafaoglu, Demir, Demirci, & Yigit, 2019).

Mental retardasyonlu çocuklarda bilişsel yetersizliklere ek olarak fiziksel zindelikte de problemlerin varlığı göz önünde bulundurularak yapılan bir araştırmada kor stabilizasyon egzersizinin denge üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Deney grubunda kor stabilizasyon egzersizleri uygulanırken kontrol grubu herhangi bir tedavi almamıştır. Y denge testi ile ölçülen denge performansında kontrol grubuna göre posterolateral ve posteromedialde yönde anlamlı farklılık gösterilmiştir (Ahmadi, Hasan, & Hosin, 2012).

Çocukluk çağı obezitesi yaygın bir şekilde görülmektedir. Obezitenin kas iskelet sistemine aşırı yüklenmeye, denge, koordinasyon ve motor becerilerde bozukluğa neden olduğu ve kor bölgesindeki yağlanmanın kor kas kuvvetini olumsuz etkilediğinden yola çıkarak planlanan araştırmada kor egzersizlerinin motor beceriler üzerine etkisi incelenmiştir. Kor stabilizasyon egzersizlerinin normal, aşırı kilolu ve obez çocuklarda üst ekstremit motor becerisinin artırılmasında etkili olduğu bulunmuştur (Cemre Yaren Güngörenler & Tarsuslu, 2023).

Sporla uğraşan çocuklarda da kor stabilizasyon egzersizlerinin etkisi incelenmiştir. Yapılan bir araştırmada 10-12 yaş aralığındaki erkek yüzücülerde yüzme eğitiminden önce uygulanan kor stabilizasyon egzersizleri sadece yüzme programı uygulanan grubuna göre yüzme noktası ve dayanıklılık ölçümlerinde anlamlı değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (Gül, Alagöz, & Gül, 2020). 2018 yılında yapılan bir araştırmada ise futbolcu çocuklara 10 hafta boyunca uygulanan kor egzersizlerinin etkisi araştırılmıştır. Gruplardan birine statik kor egzersizleri, diğerine dinamik kor egzersizleri uygulanmış ve bir de kontrol grubu yer almıştır. Sonuçlarda dinamik ve statik kor egzersizlerinin kontrol grubuna göre sportif performansı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Ek olarak fiziksel performansın geliştirilmesinde dinamik kor egzersizlerinin statik kor egzersizlerine göre daha fazla etkiye neden olduğu bulunmuştur (Boyacı, Tutar, & Biyikli, 2018).

Kaynakça

- Abd-Elfattah, H. M., & Aly, S. M. (2021). Effect of core stability exercises on hand functions in children with hemiplegic cerebral palsy. *Ann Rehabil Med*, 45(1), 71-78. doi:10.5535/arm.20124
- Aggarwal, A., Kumar, S., Madan, R., & Kumar, R. (2011). Relationship among different tests of evaluating low back core stability. *Journal of Musculoskeletal Research*, 14(02), 1250004.
- Ahmadi, R., Hasan, D., & Hosin, B. A. (2012). The effect of 6 weeks core stabilization training program on the balance in mentally retarded students. *Sports Medicine Journal/Medicina Sportivâ*, 8(4).
- Akuthota, V., Ferreiro, A., Moore, T., & Fredericson, M. (2008). Core Stability Exercise Principles. *Current Sports Medicine Reports*, 7(1).
- Ali, M. S. (2019). Impact of core stability education on postural control in children with spastic cerebral palsy. *Bulletin of Faculty of Physical Therapy*, 24(2), 85-89.
- Ali, M. S., Awad, A. S., & Elassal, M. I. (2019). The effect of two therapeutic interventions on balance in children with spastic cerebral palsy: A comparative study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 14(4), 350-356.
- Ali, M. S., Awad, A. S., & Elassal, M. I. (2019). The effect of two therapeutic interventions on balance in children with spastic cerebral palsy: A comparative study. *J Taibah Univ Med Sci*, 14(4), 350-356. doi:10.1016/j.jtumed.2019.05.005
- Alsakhawi, R. S., & Elshafey, M. A. (2019). Effect of Core Stability Exercises and Treadmill Training on Balance in Children with Down Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*, 36(9), 2364-2373. doi:10.1007/s12325-019-01024-2
- Au, M. K., Chan, W. M., Lee, L., Chen, T. M., Chau, R. M., & Pang, M. Y. (2014). Core stability exercise is as effective as task-oriented motor training in improving motor proficiency in children with developmental coordination disorder: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*, 28(10), 992-1003. doi:10.1177/0269215514527596
- Boyaci, A., Tutar, M., & Biyikli, T. (2018). The Effect of Dynamic and Static Core Exercises on Physical Performance in Children. *European Journal of Physical Education and Sport Science*, 4(7), 50-61.
- Cemre Yaren Güngörenler , & Tarsuslu, T. (2023). The Effect of Core Stabilization Exercises on Upper Extremity Motor Skills in Overweight and Obese Children: Quasi-Experimental Controlled Study. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 32(2), 1-11.
- Conway, R., Behennah, J., Fisher, J., Osborne, N., & Steele, J. (2016). *Associations between trunk extension endurance and isolated lumbar extension strength in both asymptomatic participants and those with chronic low back pain*. Paper presented at the Healthcare.
- Dimitrijević, V., Viduka, D., Šćepanović, T., Maksimović, N., Giustino, V., Bianco, A., & Drid, P. (2022). Effects of Schroth method and core stabilization exercises on idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 31(12), 3500-3511. doi:10.1007/s00586-022-07407-4

El Shemy, S. A. (2018). Trunk endurance and gait changes after core stability training in children with hemiplegic cerebral palsy: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskeletal Rehabil*, 31(6), 1159-1167. doi:10.3233/bmr-181123

Elnaggar, R. K., Mahmoud, W. S., Moawd, S. A., & Azab, A. R. (2021). Impact of core stability exercises on bone mineralization and functional capacity in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a randomized clinical trial. *Clin Rheumatol*, 40(1), 245-253. doi:10.1007/s10067-020-05219-9

Elshafey, M. A., Abdrabo, M. S., & Elnaggar, R. K. (2022). Effects of a core stability exercise program on balance and coordination in children with cerebellar ataxic cerebral palsy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 22(2), 172-178.

Gül, M., Alagöz, İ., & Gül, G. K. J. (2020). Effect of core stabilization training applied to 10-13 age swimmers on the swimming time and some motoric characteristics. *European Journal of Physical Education Sport Science*, 6(1).

Hodges, P. W. (2003). Core stability exercise in chronic low back pain. *Orthopedic Clinics of North America*, 34(2), 245-254. doi:[https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(03\)00003-8](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(03)00003-8)

Huxel Bliven, K. C., & Anderson, B. E. (2013). Core Stability Training for Injury Prevention. *Sports Health*, 5(6), 514-522. doi:10.1177/1941738113481200

Kilcık, M. H., Ozdemir, F., & Elmas, A. T. (2023). Effectiveness of game-based core exercise in children with non-neuropathic bladder dysfunction and comparison to biofeedback therapy. *Low Urin Tract Symptoms*, 15(1), 16-23. doi:10.1111/luts.12467

Kim, M., Kim, M., Oh, S., & Yoon, B. (2018). The Effectiveness of Hollowing and Bracing Strategies With Lumbar Stabilization Exercise in Older Adult Women With Nonspecific Low Back Pain: A Quasi-Experimental Study on a Community-based Rehabilitation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 41(1), 1-9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2017.06.012>

Ko, K. J., & Kang, S. J. (2017). Effects of 12-week core stabilization exercise on the Cobb angle and lumbar muscle strength of adolescents with idiopathic scoliosis. *J Exerc Rehabil*, 13(2), 244-249. doi:10.12965/jer.1734952.476

Kocaman, H., Bek, N., Kaya, M. H., Büyükturan, B., Yetiş, M., & Büyükturan, Ö. (2021). The effectiveness of two different exercise approaches in adolescent idiopathic scoliosis: A single-blind, randomized-controlled trial. *PLoS One*, 16(4), e0249492. doi:10.1371/journal.pone.0249492

Leetun, D. T., Ireland, M. L., Willson, J. D., Ballantyne, B. T., & Davis, I. M. (2004). Core stability measures as risk factors for lower extremity injury in athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(6), 926-934.

Magnusson, S., Simonsen, E., Aagaard, P., Gleim, G., McHugh, M., & Kjaer, M. (1995). Viscoelastic response to repeated static stretching in the human hamstring muscle. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 5(6), 342-347.

Mahaudens, P., & Mousny, M. (2010). Gait in adolescent idiopathic scoliosis. Kinematics, electromyographic and energy cost analysis. *Stud Health Technol Inform*, 158, 101-106.

Martínez-Llorens, J., Ramírez, M., Colomina, M. J., Bagó, J., Molina, A., Cáceres, E., & Gea, J. (2010). Muscle dysfunction and exercise limitation in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Respir J*, 36(2), 393-400. doi:10.1183/09031936.00025509

Mustafaoglu, R., Demir, R., Demirci, A. C., & Yigit, Z. (2019). Effects of core stabilization exercises on pulmonary function, respiratory muscle strength, and functional capacity in adolescents with substance use disorder: Randomized controlled trial. *Pediatric Pulmonology*, 54(7), 1002-1011. doi:<https://doi.org/10.1002/ppul.24330>

Narouei, S., Barati, A. h., Akuzawa, H., Talebian, S., Ghiasi, F., Akbari, A., & Alizadeh, M. h. (2020). Effects of core stabilization exercises on thickness and activity of trunk and hip muscles in subjects with nonspecific chronic low back pain. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 24(4), 138-146. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.06.026>

Panjabi, M. M. (1992). The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement. *J Spinal Disord*, 5(4), 383-389; discussion 397. doi:10.1097/00002517-199212000-00001

Panjabi, M. M. (2003). Clinical spinal instability and low back pain. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 13(4), 371-379. doi:[https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(03\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(03)00044-0)

Park, S. W., Kwon, J., Heo, Y. C., & Yu, W. (2021). Effect of core stabilization exercise on cobb's angle and balance of scoliosis patients. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 922-926.

Saiklang, P., Puntumetakul, R., & Chatprem, T. (2022). The Effect of Core Stabilization Exercise with the Abdominal Drawing-in Maneuver Technique on Stature Change during Prolonged Sitting in Sedentary Workers with Chronic Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health*, 19(3). doi:10.3390/ijerph19031904

Shahrbanian, S., & Hashemi, A. (2018). The effects of core stabilization training on balance and reaction time in children with developmental coordination disorder. *Research in Sport Management and Motor Behavior*, 8(16), 83-91.

Tuncer, D., & Gürses, H. N. (2021). The Effect of Core Stabilization Training on Balance with Eyes Open Versus Eyes Closed in Children with Hearing Impairment.

Vardar-Yagli, N., Saglam, M., Caik-Kutukcu, E., Inal-Ince, D., Arikan, H., & Kiper, N. (2014). Effects of core stabilization training on balance, functional capacity, and respiratory muscle strength in children with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 44(Suppl 58).

Vleeming, A., Schuenke, M. D., Danneels, L., & Willard, F. H. (2014). The functional coupling of the deep abdominal and paraspinal muscles: the effects of simulated paraspinal muscle contraction on force transfer to the middle and posterior layer of the thoracolumbar fascia. *J Anat*, 225(4), 447-462. doi:10.1111/joa.12227

Von Garnier, K., Köveker, K., Rackwitz, B., Kober, U., Wilke, S., Ewert, T., & Stucki, G. (2009). Reliability of a test measuring transversus abdominis muscle recruitment with a pressure biofeedback unit. *Physiotherapy*, 95(1), 8-14.

Waldhelm, A. (2011). *Assessment of core stability: developing practical models*: Louisiana State University and Agricultural & Mechanical College.

Waldhelm, A., & Li, L. (2012). Endurance tests are the most reliable core stability related measurements. *Journal of Sport and Health Science*, 1(2), 121-128.

Weng, H., & Li, Q. (2022). Effect of Core Stability Training on Correction and Surface Electronic Signals of Paravertebral in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Biomed Res Int*, 2022, 1819606. doi:10.1155/2022/1819606

Yagci, G., & Yakut, Y. (2019). Core stabilization exercises versus scoliosis-specific exercises in moderate idiopathic scoliosis treatment. *Prosthetics and Orthotics International*, 43(3), 301-308. doi:10.1177/0309364618820144

Yildirim, S., Ozyilmaz, S., Elmadag, N. M., & Yabaci, A. (2022). Effects of Core Stabilization Exercises on Pulmonary Function, Respiratory Muscle Strength, Peripheral Muscle Strength, Functional Capacity, and Perceived Appearance in Children With Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 101(8).

Zarei, H., & Norasteh, A. A. (2021). Effects of core stability training program on trunk muscle endurance in deaf children: A preliminary study. *J Bodyw Mov Ther*, 28, 6-12. doi:10.1016/j.jbmt.2021.07.014

Zarei, H., & Norasteh, A. A. (2023). Effects of proprioception and core stability training followed by detraining on balance performance in deaf male students: a three-arm randomized controlled trial. *Somatosens Mot Res*, 40(2), 47-55. doi:10.1080/08990220.2022.2157390

Zhao, J., & Fu, Z. (2017). Application of core stability training in rehabilitation of motor function in children with cerebral palsy. *Discussion of Clinical Cases*, 4(3), 26-30.

کیانی، نژاد، م.، کریمی، و.، العلما، ا. (2014). Effect of eight weeks of core stabilization exercises on postural control and balance of children with hemiplegic cerebral palsy. □□□□□ 65-59), 4(3, □□□□□□□□□□ □□□□□ □□□□□-□□□□□□□.

Bingöl Devlet Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği /Bingöl

Nurdan YURT¹
Şeyda YAVUZKIR

Genital Estetiğin Tarihçesi ve Kadının Kendisine Saygısındaki Yeri

Beden imajı kadınların özgüvenini etkileyen önemli bir faktördür. Estetik terimi tıp alanında; kusurlu bir organı düzeltmek ya da güzelleştirmek amacıyla uygulanan yöntemler olarak tanımlanır. Estetik cerrahinin en büyük rolünün kişilerde beden imajındaki değişikliğe bağlı yaşam kalitesini arttırması olarak belirtilmektedir (1).

Genital bölgede gerçekleştirilen estetik cerrahi, cinsel doyumu sağlamak ve çekici olmak için tasarlanmış ve buna odaklanmıştır. Genital görünüşünden memnun olmayan kadınlar cinsel ilişki sırasında utanç, özgüven eksikliği hissetmekte, partnerinde negatif düşünce oluşabileceği korkusuyla anksiyete yaşamaktadır. Bazı kadınlarda ise, cinsel ilişki fiziksel olarak duyulan ağrı ve irritasyon sonucu istenmeyen bir durum haline gelebilmektedir. Sonuçta cinsel doyum sağlayamayan birçok kadın genital estetik cerrahiye başvurmaktadır (2). Vulvovajinal estetiğin tarihi antik Mısır'a uzanmakla birlikte ilk modern cerrahi 1980' lerde uygulanmış, son yıllarda da kullanımı giderek artmıştır (1).

Kadın genital kozmetik cerrahisi (KGKC); sağlıklı kadın cinsel organını ve görünümünü değiştiren, tıbbi olarak herhangi bir endikasyonu olmayan, tamamen kozmetik amaçlı yapılan cerrahi prosedürleri ifade eder. Kadınlar arasında genital kozmetik cerrahisi (GKC) tercihi her geçen gün yaygınlaşmaktadır. KGKC başlığı altında labioplasti, vajinal gençleştirme, hymenoplasti, klitoroplasti ve mons pubis küçültme gibi bir dizi işlem bulunmaktadır (3). Geçmişte kadın dış genital organına yönelik yapılan operasyonlar konjenital genital sorunları olan, genital organ ve dokuların zayıflaması gibi durumlarında rekonstrüktif cerrahi adı altında zorunlu durumlarda gerçekleştirilmekteydi (4). Günümüzde ise dış genital organ görüntüsü üzerine gelişen farkındalık nedeni ile bu bölgenin de estetik operasyonları gündem oluşturmakta (5). Günümüzde internet kullanımının artmasıyla iletişim ve bilgi edinme yolları artmış, yüz yüze konuşulamayan konular internet ortamında ve sosyal medyada rahatça konuşulabilir olmuştur. Cinsel organlara dair konular tabu olmaktan çıkmaya başlamıştır. Bu yüzden GKC son 20 yılın en büyük estetik operasyon trendi haline gelmiştir. ABD'de 2013 yılında kadınlar arasında ikinci en hızlı büyüyen kozmetik cerrahi labioplasti olmuştur (6). Bu artışın asıl nedeni kadınların genital görünümlerinden rahatsız olmaları ve bunu gidermek için GKC prosedürlerine başvurmalarıdır.

İngiliz Estetik Plastik Cerrahları Derneği (British Association of Aesthetic Plastic Surgeons-BAAPS); insan anatomisinin birçok yönünde olduğu gibi, kadın genital organlarının da şekilleri, boyutları ve görünüşleri çok çeşitli olup hepsinin aslında normal sınırlar içinde olduğunu belirtmektedir. Herhangi bir ameliyat yapılmadan önce, genital bölgede gerçekten bir sorun olduğunu belirlemek, problem varsa ameliyatsız başka bir çözümün faydalı olup olmayacağını değerlendirmek önemlidir (7). Normal genital görünüm ve boyutlarını

¹ Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği / Elazığ

değerlendirmek amacıyla Londra’da bir eğitim hastanesinde rutin jinekolojik işlemler için başvuran ve genital görünümü ile ilgili bir rahatsızlığı olmayan 18-50 yaşları arasındaki 50 premenopozal kadının katıldığı çalışmada; kadınların genital boyutları ölçülmüştür. Araştırmacılar genel olarak labia minor boyutlarında ve vajinal uzunlukta büyük farklılıklar olduğunu, ancak çocuk sahibi olan ve olmayan kadınlarda vajinal uzunluk açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (5). Doktorlar ve yardımcı sağlık personelleri, kadınları normal genital görünüm ve çeşitlilik hakkında bilgilendirmeli, cerrahi düşünen kadınlara ise danışmanlık yapmalıdır.

Kadınlar, fiziksel görünüşlerini cinselliklerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak algırlar. Erken yaştan başlayarak, kadınlar sosyal çekiciliğin yapılarını içselleştirirler ve öngörülen ideal görünümün cinsel, sosyal ve mesleki alanlarda arzu edilebilirlikle ilişkili olduğunu öğrenirler. Diğer kişilerin görsel incelemesine maruz kalan kadınlar fiziksel olarak tek tip görünüme uymak için baskı altına girer. Fiziksel denetim ve değerlendirmeye maruz kalan kadınlar kendilerini sadece başkaları tarafından kullanılmak üzere tasarlanmış nesneler ya da parçalar topluluğu olarak görmeye başlarlar. Fiziksel cinsel yakınlık sırasında cinsel eşe nasıl görüldüğü konusunda artan bir farkındalık duygusu vardır (8). Son on yılda yapılan araştırmalar, kadınların cinsel organ imajının oral seks gibi spesifik cinsel davranışlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle cinsel aktivite sırasında vücudun bazı bölümlerini ortaya çıkarma konusunda endişe duyanlarda, olumsuz cinsel işlevlerle ilişkilendirilmektedir (9). Tanısı konmuş tıbbi bir sorun olmamasına rağmen kadınların cinsel organları hakkındaki endişeleri gözardı edilmemelidir. Çünkü bu kadınlarda derin bir güvensizlik, benlik saygısı eksikliği veya vücut algısı zihinsel bozukluk gibi beden dismorfik bozukluğu (BDD) gibi başka olayların yanında yer alan ikincil olaylar olabilir (10).

GKC ile cinsel organlarında istediği görünüm ve fonksiyona kavuşan kadınlar kendini daha iyi hissetmekte, cinsel öz güvenin ve cinsel doyumun artmasına katkı sağlamaktadır (11). GKC geçiren 258 kadının katıldığı çok merkezli bir çalışmada; kadınların %64’ nin fiziksel rahatsızlık, %48’nin kozmetik nedenler, %33’nün kendini beğenmeme (özbenlik saygısı) ve %30’nun cinsel hayatında iyileşme isteği talebi nedeniyle GKC geçirdiği belirtilmiştir. Bu kadınların %54.2’sinin erkek partnerin cinsel deneyimini artırmak için vajinoplasti veya perineoplasti yaptırdığı, yaklaşık %5’i özellikle eşinin ısrarıyla ameliyat olduğunu söylemiştir. Vaginoplasti yapılan kadınların %32’sinin eşlerin cinsel zevkini arttırmak için yaptırdığını göstermiştir. Kadınların tutum ve beklentilerini ve GKC talep etme kararını cinsel eş tarafından yapılan baskı sonucunda gelişebilmektedir (11).

Kadınların memnun olmadıkları ya da vajinal doğum sonrasında deforme olduğunu düşündükleri genital bölgelerinin tamiri kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ile plastik cerrahlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Uygulanan prosedürlerin birçoğu epizyotomi skarlarının tamiri, tümörlerin eksizyonu, üriner inkontinans vb. durumlar için uygulanmaya başlanmış ancak daha sonra genital estetik cerrahi (genitoplasti) olarak gelişmiştir (1).

Genital Estetik Cerrahi Uygulamaları;

Labioplasti; Labia minora hipertrofisi, labia majora’nın dışına çıkıntı yapan labiyal dokunun hipertrofik olmasıdır. Labial hipertrofinin etyolojisinde sıklıkla konjenital nedenler olabildiği gibi çocukluk döneminde androjen kullanımı, enfeksiyon, kronik irritasyon, inkontinans ve myelodisplastik sendrom ile de ilişkilendirilmektedir. Labial hipertrofinin aşırı cinsel aktivite ya da mastürbasyon ile ilgili olduğuna dair kanıtlanamamış görüşler de vardır. Geçmişte kadın dış genital organına yönelik operasyonlar yalnız adrenogenital sendrom, ambigüus genitale gibi zorunlu durumlarda gerçekleştirilmekteyken günümüzde dış genital

organ görünüşü konusunda gelişen farkındalık nedeni ile estetik amaçlı operasyonlar da gündeme gelmiştir (12).

Labium minorların hipertrofisi kadınlarda psikolojik sıkıntı yaratmasının yanı sıra dar kıyafetler giyme durumlarında tahrişe, cinsel ilişkide zorlanmaya neden olmaktadır. Labial hipertrofinin tedavisi cerrahi yöntemlerle yapılmaktadır. Ancak günümüzde radyofrekans tedavisi ya da lazer uygulamaları da tedavi seçenekleri arasına girmiştir (13).

Vaginoplasti; Vajinal genişleme cinsel aktif kadınlar arasında oldukça yaygın bir şikayettir ve hayatları boyunca kadınların %76'sının genişlemeden dolayı vajinal duyarlılıkta azalma yaşadıkları belirtilmektedir. Kadınlar cinsel duyarlılıklarındaki azalmayı genişlemiş vajinaya bağlıyor olsa da aslında bunun cinsel fonksiyon bozuklukları ile doğrudan ilişkili olmadığı belirtilmektedir. Vajinal genişlik ve sarkma pelvik taban egzersizleri gibi konservatif yöntemlerle önlenilmekte hatta tedavi edilebilmekte iken pek çok kadın vajinanın daraltılması için vaginoplastiye başvurmaktadır (14). Vajinal sıkılaştırma operasyonları; levator ani kaslarını yakınlaştırmak, pelvik tabanı güçlendirmek, genital hiatusun genişliğini en aza indirmek, rektovajinal fasya ve kasları desteklemek, perineal gövdeyi yükseltmek, introitus, perine ve vestibulumu estetik bir şekilde onarmak amaçlarıyla yapılmaktadır (9). Vaginoplasti prosedürlerinde hala standart bir yöntem olmamakla birlikte; çeşitli cerrahi teknikler (anterior kolporafi, posterior kolporafi, vajinal mukoza eksizyonu ya da bunların kombinasyonu gibi) kullanılmaktadır (15). Lazer uygulamalarındaki gelişmeler doğrultusunda genital estetik operasyonları kapsamında vajinal esnekliği ve vajinal duvarın yağlanmasını artırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Erbiyum lazer ve karbondioksit lazer en sık kullanılan yöntemlerdir.

Klitoriplasti; Klitoris erkekte penisin karşılığı olup yaklaşık 8000 sinir ucunun sonlandığı erektile bir organdır. Klitoral hipertrofi, genetik bozukluk, cinsiyet gelişim bozukluğu ya da hormonal bozukluk nedenleriyle primer ya da sekonder olarak gelişebilir. Klitorisin çok büyük olması kadını daha erkeksi göstermesi, seksüel olarak çekici olmaması ya da cinsel hazzı azalttığı düşüncesi ile kadınlar tarafından anormal olarak kabul edilir. (15). Klitoroplasti klitorisi örten deri kıvrımının hipertrofik görünümünün küçültülmesi işlemidir. Klitoral başlığın çıkarılması, seksüel uyarılabilirliği artırmak ve dış genital görünümünü iyileştirmek amaçlarıyla yapılmaktadır (9).

Perinoplasti; Perineoplasti, vajinal introitusun rekonstrüksiyonunu olup perineal bölgedeki sikatrissel alanı düzelter ve perineal kasların restorasyonunu içeren cerrahi bir işlemdir. Sıklıkla doğum sonrası perineal deformitelerin düzeltilmesi için kullanılan bir işlem olmasının yanı sıra genital siğiller, vulvar vestibülit, vajinismus, azalmış cinsel his, doğumsal deformiteler ve intraoital stenoz için de kullanılmaktadır (16). Vajinal gevşeklik şikayeti ile perinoplasti gerçekleştirilen 38 hastada ameliyat öncesi ve sonrası perineal ve toplam vajinal uzunluk karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda postoperatif hasta ve partner memnuniyet oranları sorgulanmıştır. Çalışma sonucunda perinoplastinin düşük disparoni, düşük komplikasyon oranları ile yüksek hasta memnuniyeti ve tatmin edici anatomik başarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17).

Genital Renk Açma; Dış genital bölgenin rengi zamanla östrojen hormonu, gebelik, doğum kontrol hapı kullanma, güneş ışığı gibi faktörler ile koyulaşabilmektedir. Bu durum kadınları psikolojik olarak olumsuz etkileyebilmektedir. Renk açmak için genital bölgeye uygulanan işlemler bir eşit peelingdir. Genital estetik ünitesine başvuran hastaların % 6,8'inin bu işlem için başvurdukları belirtilmektedir. Sıklıkla lazer ile gerçekleştirilen renk açma işleminde lazerin termal etkisi ile epidermis tabakası soyulmaktadır (18).

GKC'ye başvuran kadınların hedefleri, başvurma nedenleri ve beklentileri birbirinden farklıdır. Bunların ameliyat öncesi değerlendirilmesi, hastanın ameliyat için uygun bir aday olup olmadığının ve cerrahi işlemin sonucundan memnun olma olasılığının belirlenmesi için önemlidir. Uygulanan tüm cerrahi işlemler, hastanın vücut bütünlüğünü, yaşamını ve sosyal durumunu etkiyebilecek önemli birer stres faktörüdür. Ayrıca bunların yanında üreme veya cinsel fonksiyonlar ile ilgili değişik kaygı ve endişeler olabilir. Bu yüzden GKC başvuran kadınlar rutin bakım prosedürleri dışında daha çok destek ve bilgiye ihtiyaç duyarlar. Doktor ve yardımcı sağlık personelleri tarafından mümkünse eşi ile birlikte kadına , uygulanacak cerrahi yöntem, tedavinin faydaları ve geç dönem etkileri, olası riskleri açısından bilgi verilmelidir. Kadınlara, cinsel organ görünümünün anatomisi ve normal çeşitlilik hakkında eğitim verilmeli ve bu konuda rahatlamaları sağlanmalıdır. Kadın genital anatomisinde çok sayıda bireysel değişkenlik mevcuttur ve beklenen yaş ve parite etkisi normaldir. Genç kızlara özellikle özen gösterilmeli ve 18 yaşından küçük kadınlarda genital gelişim tamamlanmadığı için GKC uygulaması önerilmemelidir (10).

Kaynaklar:

- Beşen M. A. (2014). Cinsellik ve Estetik. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 16(1): 70-72
- Sargın M., Çifçi H. (2012). III. Kadın Hekimlik ve Kadın Sağlığı Kongresi Kadını Görmeyen Aile ve Sağlık Politikaları, Kongre Kitabı (Sözel Bildiri). S. 194- 199)
- Smith NK, Scott B, Brandon W, Erika C, Lucia C, Debby H. Genital Self-Image and Considerations of Elective Genital Surgery. J Sex Marital Ther. 2017; 43:2,169-84.
- (Shaw D, Lefebvre G, Bouchard C, Shapiro J, Blake J, Allen L et al. Female Genital Cosmetic Surgery. J Obstet Gynaecol Can 2013; 35(12):1108-12.
- Lloyd J, Crouch NS, Minto C, Liao L, Creighton S. Female genital appearance: “normality” unfolds. BJOG 2005; 112(5):643-6.
- (Moran C, Lee C. What’s normal? Influencing women’s perceptions of normal genitalia: an experiment involving exposure to modified and nonmodified images. BJOG 2014; 121:761–6.
- British Association of Aesthetic Plastic Surgeons (BAAPS). Aesthetic genital surgery: female genital aesthetic surgery (aesthetic genital surgery, designer vaginas). London: British Association of Aesthetic Plastic Surgeons (BAAPS); [2011]. Available from: <http://www.baaps.org.uk/procedures/aesthetic-genital-surgery> (Erişim: 22.11.2022).
- Schick VR, Calabrese SK, Rima BN, Zucker AN. Genital appearance dissatisfaction: Implications for women’s genital image self-consciousness, sexual esteem, sexual satisfaction, and sexual risk. Psychol Women Q 2010; 34(3):394-404.
- Goodman MP, Placik OJ, Matlock DL, Simopoulos AF, Dalton TA, Veale D et al. Evaluation of Body Image and Sexual Satisfaction in Women Undergoing Female Genital Plastic/Cosmetic Surgery. Aesthet Surg J 2016;36(9):1048–57.
- Barbara G, Facchin F, Meschia M, Vercellini P. “The first cut is the deepest”: a psychological, sexological and gynecological perspective on female genital cosmetic surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94(9):915-20.
- Goodman MP, Placik OJ, Benson RH, Miklos JR, Moore RD, Jason RA et al. A large multicenter outcome study of female genital plastic surgery. J Sex Med 2010 7(4 Pt 1):1565-77.
- Güngör M., Sır E., Çelik D., Seyhan A., Yoleri L. (2011). Labium Minus Hipertrofinin Anatmik Farklılıklar Dikkate Alınarak Redüksiyonu. Turk Plast Surg 2011; 19(2).
- Dayan E., Ramirez H., Theodorou S. (2020). Radiofrequency Treatment of Labia Minora and Majora: A Minimally Invasive Approach to Vulva Restoration. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2020 Apr; 8(4): e2418. doi: 10.1097/GOX.0000000000002418
- Daşkan Z., Kıratlı D., Erdoğan M. (2019). Kadınların Genital Görünüm Memnuniyeti: Genital Kozmetik Cerrahi. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2019; Volume 16, Sayı 4, Sayfa: 238-243.
- Dobbeleir J., Van Landuyt, K., Monstrey S. J. (2011). Aesthetic Surgery of the Female Genitalia. Semin Plast Surg. 2011 May; 25(2): 130–141. doi:10.1055/s-0031-1281482
- Furnas, H. J., & Canales, F. L. (2017). Vaginoplasty and perineoplasty. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 5(11).

Ulubay, M., Keskin, U., Fidan, U., Ozturk, M., Bodur, S., Yilmaz, A., ... & Yenen, M. C. (2016). Safety, efficiency, and outcomes of perineoplasty: treatment of the sensation of a wide vagina. *BioMed research international*, 2016.

Vieira- Baptista, P., Almeida, G., Bogliatto, F., Bohl, T, G., Burger, M., Cohen- Sacher, B., ...& Da Silya, C. L. (2018). International society fort he study of vulvovaginal disease recommendations regarding female cosmetic genital surgery. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 22 (4), 415-434.

Orlistat Levotiroksin İle Etkileşir Mi ?

Bünyamin AYDIN¹

Giriş

Obezite vücut yağ miktarının sağlıklı bozacak şekilde aşırı ve anormal birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite, önlenebilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır ve birçok ülkede halkın sağlığı için hızla büyüyen bir tehdit oluşturmaktadır. Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi indükleyen bir dizi risk faktörünün ve kronik hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Yaşam kalitesine etkileri ve ortaya çıkarttığı sorunlar nedeniyle tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır (1). Diyet, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği ile yaşam tarzı değişikliği obezite için standart birinci basamak tedavidir. Klasik obezite tedavilerinin çoğunlukla başarısız kalması nedeniyle günümüzde obezitenin farmakolojik yöntemlerle tedavisi önem kazanmıştır (2).

Orlistat, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafında onaylanmış bir anti-obezite ilacıdır (3). Orlistat, pankreatik ve gastrik lipazları inhibe ederek etki eder. Diyetle alınan yağdaki trigliseritler yağ asitlerine ayrılamaz. Diyetle alınan yağın ortalama %30'unun emilimini inhibe eder. Bu yağın emilimini azaltır, sindirilmemiş yağ daha sonra dışkıyla atılır (4).

Hipotiroidizm, tiroid hormonu eksikliğinin yaygın patolojik durumunu ifade eder ve prevalansı yaklaşık %5 tir. Hipotiroidi tedavi edilmezse, ciddi olumsuz sağlık problemlerine ve ölüme bile yol açabilmektedir. Levotiroksin (LT4), hipotiroidizmin tedavisi için standart tedavi olarak kabul edilmektedir (5,6).

Hem obezite hem de hipotiroidi tüm dünyada oldukça sık görülmektedir. Bu iki hastalığın birlikte görülme ihtimalide oldukça fazladır. Dolayısı ile bu iki ilaç arasında etkileşimin olup olmaması oldukça önem arz etmektedir.

Patogenezi

Orlistatın yağda eriyen vitaminler, warfarin, amiodaron, siklosporin, lamotrijin, valproik asit, vegabatin, gabbetin ve levothyroxine gibi ilaçlarla etkileşime girdiği bildirilmiştir. Bugüne kadar orlistat ve levotiroksin için ortak metabolizma yolları veya plazma protein bağlanma bölgeleri keşfedilmemiştir (7). Orlistat levothyroxine biyoyararlanımını azaltabilmektedir. Nadir olması nedeniyle, bu etkileşimin nedeni henüz bilinmemektedir ancak orlistatın levothyroxine bağlanabileceği ve gastro-intestinal sistemde emilimini sınırlayabileceği varsayılmaktadır (8). Yine orlistatın iyot tuzlarının gastro-intestinal kanaldan emilimini azaltarak hipotiroidizme yol açabileceği ileri sürülmektedir (9). Bu iki ilaç ile tedavi edilen kişilerin ilaçları en az 4 saat ara ile uygulaması ve tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler açısından yakın izlenmesi önerilmektedir (10).

¹ Doç Dr, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Bu Alanda Yapılmış Çalışmalar

Literatürlerde levotiroksine ve orlistat arasındaki etkileşime dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu konuda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde levotiroksine ve orlistat arasındaki etkileşime ilişkin 2 tane olgu raporu bildirilmiştir (7,11). Bu olgu sunumlarından bir tanesi, tiroid papiller kanseri tanısı ile levotiroksin replasman tedavisi alan bir hastada, orlistat tedavisi sonrası hipotiroidi semptom ve bulguları ortaya çıkmış, ölçülen tiroid uyarıcı hormon (TSH): 73.6 mU/L saptanmış. Orlistat tedavisinin kesilmesi ile TSH seviyelerinin normale döndüğü bildirilmiştir (11). Diğer vaka sunumu 43 yaşında bir hastayı anlatmaktadır. Orlistat tedavisi başladıktan sonra, 1 levotiroksin dozunda artış yapılmasını gerektiren TSH yükseklikleri ortaya çıkmıştır. Orlistat tedavisinin kesilmesinin ardından, levotiroksin dozajında azaltılmalar yapılarak, TSH seviyeleri normale dönmüştür (7).

Levotiroksin replasman tedavisi almayan, vücut kitle indeksi (BMI) : 44,1 (+/- 12,6 kg/m²) olan, 12-16 yaş aralığındaki 20 ergende yapılmış bir çalışmada deneklere 3 ay süresinde orlistat 120 mg günde 3 kez verilmiş, başlangıç ve 3 ay sonraki TSH değerleri karşılaştırılmıştır, orlistatın 3 ay süresince kullanımından sonra TSH düzeylerinde bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (12).

2022 yılında yapılan bir çalışmada orlistat kullanımının TSH seviyelerinde ılımlı bir artışa yol açmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiş ve yazarlar levotiroksin replasman tedavi alıp orlistat kullanan hastaların TSH seviyelerinin daha yakından takip edilmesini önermişlerdir (13).

Sonuç

Hem obezite hem de hipotiroidi tüm dünyada oldukça sık görülmektedir. Bu iki hastalığın birlikte görülme ihtimalide oldukça fazladır. Hipotiroidi tanısı ile levotiroksin replasman tedavisi alan obez hastalara orlistat başlanması durumunda bu iki ilacın en az 4 saat ara ile alınması ve tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler açısından yakın izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report Series No. 894, Geneva: The World Health Organization, 2000.
2. Hollander PA. Orlistat. *Drugs*. 2001; 61(14): 2120-21.
3. Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, Taveras EM, Corey K, Kaplan L, Hur C. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract*. 2019 Dec 10;6(2):162-70.
4. Cahill A, Lean MEJ: Review article: malnutrition and maltreatment: a comment on orlistat for the treatment of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999; 13: 997-1002.
5. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550-1562.
6. Akagunduz B, Akcakaya M. Evaluation of the Correlation of Urea, Creatine, and Uric Acid Levels with TSH in Patients with Newly Diagnosed Overt and Subclinic Hypothyroidism. *EJMI* 2021; 5(3): 317-21.
7. Chiffolleau A, De Mallmann V, Lambert J, Bodin X. Interaction between orlistat and levothyroxine: a first French case report. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(1):1-1.
8. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31(1):53-65.
9. Sweetman S (Ed) Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press. Accessed via <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/9000-a5-z.htm> on 02/01/2014.
10. Benvenga S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 607446.
11. Madhava K, Hartley A. Hypothyroidism in thyroid carcinoma follow-up: orlistat may inhibit the absorption of thyroxine. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(6): 492.
12. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002;10: 642-50.
13. Aydin B. Does Orlistat Affect Levothyroxine Bioavailability?. *EJMI*. 2022; 6(1): 22-27.

Yetişkin Engelli Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Bengü GÜVEN¹

GİRİŞ

Fiziksel aktivite, dünyadaki tüm populasyonlar genelinde sağlıklı hayat tarzının devamı için teşvik edilen kritik bir konudur. Fiziksel aktivite alışkanlığının edinilmesi ve korunması genel nüfus kadar engelli bireyler için de son derece önemlidir. Fiziksel etkinlikler tüm insanlar için psikolojik, fizyolojik ve sosyal açıdan önemli rol oynarken engelli bireylerde bunun önemi daha da artar. Fiziksel aktivite etkinlikleri, engelli bireylerin engelleri dolayısıyla içinde bulundukları ruh hali ve toplumun kendilerine karşı olan tavırlarının doğal sonucu olarak ortaya çıkan saldırganlık, öfke ve kıskançlık gibi duygularını kontrol etmelerini sağlamaktadır (İlhan, 2008).

Fiziksel aktivite tüm bireyler için önemliyken, engelli bireyler açısından, sınırlı yaşam koşulları nedeni ile daha da önem kazanabilmektedir. Engelli bireyler, fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzını benimseyerek ikincil sağlık sorunları riskini azaltabilir, aynı zamanda tüm motor işlev seviyelerini de olumlu yönde iyileştirebilirler (Van der Ploeg ve ark. , 2004). Birçok sağlık uzmanı ve araştırmacı bir rehabilitasyon programıyla birlikte elde edilen egzersiz faaliyetlerinde zindelik seviyesi ne kadar yüksek olursa, engellilerin biyolojik ve fizyolojik özelliklerine olan etkisinin de o kadar olumlu olabileceğini vurgulamıştır (Drewnowski & Evans, 2001). Fiziksel aktivitenin engelli bireylerin sağlığı üzerinde, sağlıklı bireylerde olduğu gibi fizyolojik yararlarının yanında psikolojik ve sosyal olarak olumlu etkilerinin de olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Martin & Whalen, 2012; Groff ve ark., 2009).

Egzersiz, herhangi bir fiziksel aktiviteye katılımda kişinin farklı kimlik ve rollerini keşfetmesini sağlar, kendini algılayışını olumlu yönde değiştirme fırsatı sunar, grup duygusunu uyarır ve engelin olumsuz farkındalık hissini azaltabilir (Atay, 1995). Tüm bu hisler, engelli bireylerde iyileştirilmiş bir ruh hali, özgüveninin gelişmesi, enerjisinin, vücut algısının ve motor becerisinin artması durumlarına yol açar ve fiziksel başarılarıyla gurur duyan, benlik algısı artan, stresle başa çıkmada ve öfkeyi kontrol etmede daha başarılı bireylere dönüştürebilir.

Tüm bu yararları ile birlikte egzersiz, engelli bireylerin diğer engelli bireylerle ve engelli olmayan bireylerle bir araya gelmelerine olanak sağlayarak, özel eğitimde ulaşılması hedeflenen “entegrasyon” için son derece önemli bir işlevi daha yerine getirmektedir. Böyle bir ortamda engelli birey, diğer engelli kişilerin de sorunlarını gözleyerek kendisine karşı olumlu bir tutum geliştirmekte, yaratıcılığı uyarılmakta, yalnızlık duygularını en aza inmekte, çevresi genişlemekte ve daha anlamlı bir yaşam sürme şansı yakalayabilmektedir (Brouwer & Ludeke, 1997; Oxford Dictionary of English, 2003).

Fiziksel aktivite ve sportif etkinlikler bedensel engelli bireylerin beceri ve yeteneklerine olan inancını artırır, kendi değerini daha olumlu algılamasını sağlar, toplumdan soyutlanmalarını önler, ayrıca engelli bireylerde ortaya çıkan öfke ve kıskançlık gibi duygularını denetim altında tutmalarını sağlar (Balcıoğlu, 2003). Ayrıca, fiziksel aktivitenin engelli bireyler

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Egzersiz ve Spor Bilimleri Bölümü

için fiziksel, psikolojik etkilerine ek olarak kaynaştırma (entegrasyon) ve rehabilitasyon süreçlerini direkt etkileyen bir faktör olması da dikkat çekicidir. (Gür, 2001). Bu ve bunun gibi pekçok yararında farkedilmesi ile gerek ülke yasalarının teşviki gerek özel ve tüzel destek ve girişimler sonucu dünyada olduğu gibi ülkemizde de engelli bireylerin fiziksel aktivite ve sportif etkinliklere katılım düzeyleri giderek artmaktadır. Fiziksel aktiviteye katılım sonucu engelli bireylerde bedensel, ruhsal ve sosyal ne gibi değişimlerin olduğu ve fiziksel aktivitenin engelli bireylere sağladığı yararlar güncel araştırma konuları arasındadır. Yapılan çalışmalara bakıldığında (French & Hainsworth, 2001; Rimmer ve ark., 2004; Rimmer ve Rowland, 2008; Rimmer ve Rowland, 2007; Schutzer ve Graves, 2004; Philips ve ark., 2009; Vanner ve ark., 2008; Anderson ve ark., 2005; Spivock ve ark., 2008; Spivock ve ark., 2007; Levins ve ark., 2004; Ravesloot, 2009; Lee ve ark., 2008; Nixon II, 2009; Rimmer ve ark., 2009; Rimmer ve ark., 2000; Chinn ve ark., 2006; Kirchner ve ark., 2008; Vissers ve ark., 2008; Heller ve ark., 2002) üzerinde önemle durulan konulardan bir tanesi de engelli bireylerin fiziksel aktivite katılımları sürecinde ne gibi engellerle karşılaştıklarıdır.

Ulusal literatür taramasında, Türkiye’de engelli bireylerin fiziksel aktiviteye katılımları sonucu elde ettikleri yararları gün ışığına çıkaran çalışmalar vardır. Bunlar, fiziksel aktivite etkinliklerinin engelli bireyler için fiziksel, psikolojik ve sosyal etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (Tatar, 2010; Yıldız ve Gürsel, 2008; Gürsel ve Koruç, 2004; Gürsel ve Koruç, 2005; Özer ve Kaplan, 2000; Özer ve ark., 1999; Özer ve ark., 2006; Bayazıt ve ark., 2007; Güven ve Esatbeyoğlu, 2008; Güven ve Esatbeyoğlu, 2009; Erdemir ve ark., 2009; Esatbeyoğlu ve ark., 2009; İlhan, 2008; İlhan, 2009; Havuç ve ark., 2007; Gürsel, 2006; Koparan, 2003; Güven ve Akcan, 2007; Özer ve ark., 2008; Demirci ve ark., 2009; Karaman ve İnal, 2009; Özer ve ark., 2009; Savucu ve Biçer, 2009; Savucu ve ark., 2006; Bayramlar ve Ergun, 2009; Terzioğlu, 2002). Fakat engelli bireylerin fiziksel aktiviteye katılımları önündeki engelleri belirleyici herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Tüm bunların ışığında ülkemizdeki engelli nüfusunun ne kadar fiziksel aktivite içerisinde bulunduğuna ilişkin bir çalışma yapmanın önemli olduğu düşünülmüştür.

Buradan hareketle çalışmanın amacı, yetişkin engelli bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini yaş, cinsiyet, engel türü ve sporcu olup olmama durumlarına göre incelemektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Araştırmaya Ankara’da yaşayan 18 – 54 yaşları arasında bedensel (69), işitme (95) ve görme (58) engelli toplam 222 kişi gönüllü olarak katılmıştır. Katılımcıların 95’i kadın 127’si erkektir.

Veri Toplama Aracı

Verilerin toplanmasında Washburn ve arkadaşları (2002) tarafından geliştirilen, “Engelliler Fiziksel Aktivite Değerlendirme Ölçeği (EFADÖ) - Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities (PASIPD)” kullanılmıştır. Ölçeğin Türkçe uyarlama çalışması Güven Karahan ve Aşçı (2011) tarafından yapılmıştır. EFADÖ, 13 madde ve *Sportif Aktiviteler, Ev İşleri, Tamirat ve Bahçe İşleri, Gönüllü İşler ve Bakıcılık* olmak üzere toplam 5 alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin puanlanması MET değerinin hesaplanması için 1. madde dışındaki maddelerin çarpım değerleri ve bireyin işaretlemesine göre aldığı her bir sıklık seçeneğinin ortalama hesaplama değeri (gün/saat) bulunmaktadır. MET değerinin yüksekliği fiziksel aktivitenin yüksekliğine işaret etmektedir.

Verilerin Analizi

Verilerin analizinde ikili grupların karşılaştırılmasında t-testi, çoklu grupların karşılaştırılmasında ve Tek Yönlü Varyans analizi (ANOVA) kullanılmış, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemede Tukey HSD testinden yararlanılmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Aşağıdaki tabloda yetişkin engelli bireylerin cinsiyete göre fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi amaçlı yapılan t-testi sonuçları verilmiştir.

Tablo 1: Yetişkin engelli bireylerin cinsiyete göre fiziksel aktivite düzeyleri t-testi sonuçları

*p <	Alt Boyutlar	Cinsiyet	N	$\bar{X}$	s	T	0,05
	Sportif Aktiviteler	Kadın	95	11,64	18,95	-,270	
		Erkek	127	12,32	18,36		
	Ev İşleri	Kadın	95	5,78	6,93	8,619*	
		Erkek	127	,38	1,13		
	Tamirat ve Bahçe İşleri	Kadın	95	,42	2,19	2,502*	
		Erkek	127	2,15	6,48		
	Gönüllü İşler	Kadın	95	1,49	3,90	3,276*	
		Erkek	127	4,22	7,40		
	Bakıcılık	Kadın	95	,16	,61	1,072	
		Erkek	127	,09	,43		
	Toplam Ölçek	Kadın	95	19,50	20,82	,120	
		Erkek	127	19,19	18,60		

Tablo 1’de görüldüğü gibi Ev İşleri, Tamirat ve Bahçe İşleri ve Gönüllü İşler alt boyutlarında kadın ve erkek yetişkin engellilerin fiziksel aktivite düzeylerinde anlamlı farklılıklar ortaya çıkarken ($p < 0,05$), toplam ölçek MET değerleri üzerinde cinsiyete ilişkin anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sporcu olan ve olmayan engelli bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri yine t-testi ile analiz edilmiş sonuçlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Sporcu olan ve olmayan engelli bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri t-testi sonuçları

Alt boyutlar	Sporcu Olup Olmama Durumu	N	$\bar{X}$	s	t
Sportif Aktiviteler	Sporcu	117	20,29	22,25	7,910*
	Sporcu Değil	105	2,82	4,35	
Ev İşleri	Sporcu	117	2,02	4,34	2,002*
	Sporcu Değil	105	3,44	6,17	
Tamirat ve Bahçe İşleri	Sporcu	117	,18	,94	-3,846*
	Sporcu Değil	105	2,78	7,23	
Gönüllü İşler	Sporcu	117	2,43	5,77	-1,568
	Sporcu Değil	105	3,75	6,78	
Bakıcılık	Sporcu	117	,04	,36	2,472*
	Sporcu Değil	105	,21	,64	
Toplam Ölçek	Sporcu	117	24,9841	23,09	4,773*
	Sporcu Değil	105	13,0234	11,82	

* p < 0,05

Engelli bireylerin lisanslı sporcu olup olmama durumlarına göre fiziksel aktivite değerlerinde Gönüllü İşler alt boyutu dışında tüm alt boyutlarda ve toplam ölçek met değerlerinde sporcu olan engelli bireyler lehine anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Engelli bireylerin engel türlerine göre fiziksel aktivite düzeylerine ait değerler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Bedensel, görme ve işitme engelli bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri ANOVA sonuçları

Alt Boyutlar	Engel Türü	N	$\bar{X}$	s	F
Sportif Aktiviteler	Bedensel	69	9,68	15,69	5,79*
	İsitme	95	9,47	16,37	
	Görme	58	19,02	23,13	
	Toplam	222	12,03	18,58	
Ev İşleri	Bedensel	69	1,69	3,76	7,09*
	İsitme	95	2,08	3,74	
	Görme	58	4,88	7,95	
	Toplam	222	2,69	5,32	
Tamirat ve Bahçe İşleri	Bedensel	69	1,54	4,66	,092
	İsitme	95	1,47	5,48	
	Görme	58	1,16	5,31	
	Toplam	222	1,41	5,17	
Gönüllü İşler	Bedensel	69	3,02	6,21	3,16*
	İsitme	95	4,06	7,08	
	Görme	58	1,45	4,52	
	Toplam	222	3,05	6,29	
Bakıcılık	Bedensel	69	,18	,74	,76
	İsitme	95	,11	,39	
	Görme	58	,07	,35	
	Toplam	222	,12	,52	
Toplam Ölçek	Bedensel	69	16,12	17,25	5,73*
	İsitme	95	17,21	16,27	
	Görme	58	26,59	24,78	
	Toplam	222	19,32	19,53	

* $p < 0,05$

Tek Yönlü Varyans analizi ANOVA sonuçlarında, Sportif Aktiviteler, Ev İşleri, Gönüllü İşler ve toplam ölçek puanlarında engel türlerine göre anlamlı farklılıklar ortaya çıkarken ($p < 0,05$) bu farkın görme engelli gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Aşağıdaki tabloda engelli bireylerin yaş gruplarına göre fiziksel aktivite düzeyleri karşılaştırması verilmiştir.

Tablo 4: Yetişkin engelli bireylerin yaşlarına göre fiziksel aktivite düzeyleri ANOVA sonuçları

Alt Boyutlar	Yaş Grupları	N	$\bar{X}$	s	F
Sportif Aktiviteler	18-19	33	25,30	20,77	8,62*
	20-24	50	15,07	19,76	
	25-34	78	10,86	20,20	
	35-44	46	4,13	5,39	
	45-54	15	3,01	3,06	
	Total	222	12,03	18,58	
Ev İşleri	18-19	33	2,07	3,81	,78
	20-24	50	1,89	4,86	
	25-34	78	2,82	5,59	
	35-44	46	3,59	6,36	
	45-54	15	3,28	4,80	
	Toplam	222	2,69	5,32	
Tamirat ve Bahçe İşleri	18-19	33	0	0	5,35*
	20-24	50	,17	,87	
	25-34	78	1,57	5,43	
	35-44	46	1,86	5,46	
	45-54	15	6,42	11,10	
	Toplam	222	1,41	5,17	
Gönüllü İşler	18-19	33	,47	1,88	4,60*
	20-24	50	1,51	4,51	
	25-34	78	5,03	7,48	
	35-44	46	3,65	7,08	
	45-54	15	1,80	5,23	
	Toplam	222	3,05	6,29	
Bakıcılık	18-19	33	,13	,54	,60
	20-24	50	,09	,55	
	25-34	78	,08	,39	
	35-44	46	,16	,44	
	45-54	15	,28	,99	
	Toplam	222	,12	,52	
Toplam Ölçek	18-19	33	27,98	22,72	3,04*
	20-24	50	18,74	20,32	
	25-34	78	20,38	21,57	
	35-44	46	13,42	11,02	
	45-54	15	14,81	11,24	
	Toplam	222	19,32	19,53	

* p < 0,05

Yaş gruplarına göre Sportif Aktiviteler, Tamirat ve Bahçe İşleri, Gönüllü İşler ve toplam ölçek puanlarında anlamlı farklılıklar bulunmuş ($p < 0,05$), bu farkın görece genç yaştaki katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yetişkin engelli bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini belirleme amaçlı yapılan bu çalışmada; fiziksel aktivite düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, Warms ve arkadaşlarının (2008) yetişkin tekerlekli sandalye kullanıcıları üzerinde yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Warms ve arkadaşları 27 erkek 23 kadın engellinin katıldığı çalışmalarında fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmiş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte engelli olmayan bireyler üzerinde yapılan birçok çalışmada erkeklerin kadınlara oranla fiziksel aktivite düzeylerinin daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak engelliler fiziksel olarak çok farklı sınırlılıklara sahip olabildikleri için fiziksel aktivite düzeyleri cinsiyetten çok bu sınırlılıklara bağlı olabilmektedir. Bununla birlikte bu çalışmanın spor yapanlar grubunun yaklaşık yarısının kadınlardan oluştuğu düşünülürse, kadın ve erkek engelli katılımcılar arasında fiziksel aktivite düzeylerinin anlamlı düzeyde farklı olmaması beklenebilir.

Çalışmada engel gruplarına göre yapılan karşılaştırmada görme engelli bireylerin bedensel ve işitme engelli bireylere göre daha fazla fiziksel aktivitede bulunduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde pek çok bedensel engellinin, evlerinden dışarı çıkmada, sosyal hayata katılmada zorlandığı ve sınırlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte özellikle son yıllarda bedensel engelliler için yapılan düzenlemelere göre görme engellilere özel yapılan düzenlemeler onları sosyal hayatta daha etkin kılarak, günlük yaşam aktivitelerinde bulunmalarını artırmış olabilir.

Bu çalışmada ayrıca fiziksel aktivitenin yaşlandıkça azaldığı ortaya çıkmıştır. Goggin ve Morrow'un (2002), 60 yaş ve üstündeki bireylerde yaptıkları çalışma, yaşın artmasıyla fiziksel aktiviteye katılımında azaldığını ortaya koymuştur. Engellilerin yaşlandıkça engelleri ile ilgili sınırlılıkları çoğunlukla artmaktadır, bu durum fiziksel aktiviteye katılımlarını da etkilediği söylenebilir. Ayrıca, Carroll ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, 2009-2012 Ulusal Sağlık Görüşme Anketi'nden (NHIS) elde ettikleri verileri 18-64 yaşları arasındaki 86.361 engelli erişkin cevaplamıştır. Engellilik türleri işitme, görme, bilişsel ve fizikseldir. Bireylerin egzersiz ve fiziksel aktivite katılım ve etkin olma ile kronik hastalığa yakalanma olasılıklarına bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; Engelli yetişkinlerin neredeyse yarısı fiziksel olarak etkin değildir ve kronik bir hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksek olduğu çalışma sonucunda ortaya çıkmıştır (Carroll ve ark., 2014).

Çalışmanın bir başka sonucu, sporcu olan engellilerin sporcu olmayanlara göre daha fazla fiziksel aktivitede bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgu, spor yapan bireylerin günlük hayatlarında da daha aktif olduğunu gösterir niteliktedir. Sporun engelliler için sadece fiziksel değil, psikolojik ve sosyal anlamda da pek çok faydası olduğu bilinmektedir. Kendine güvenen, spor yolu ile beden imgesi yükselmiş engelli birey günlük hayatta da aktif olabilir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışma ile yetişkin engellilerin fiziksel aktivite düzeylerinin geliştirilmeye ihtiyaç duyduğu ve engel türünün, sporcu olup olmama durumunun ve yaşın fiziksel aktivite düzeylerini olumlu ya da olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçları engelli bireylerin fiziksel olarak aktif olmasını sağlama yolunda adımlar atılması gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKÇA

Anderson, D., M, Bedini, L., A.ve Moreland, L. (2005). Getting all girls into the game: physically active recreation for girls with disabilities. *Journal of Park and Recreation Administration Winter*. Volume 23, Number 4 pp. 78- 103.

French, D. ve Hainsworth, J. (2001). 'There aren't any buses and the swimming pool is always cold!': obstacles and opportunities in the provision of sport for disabled people. *Managing Leisure* 6, 35- 49.

Güven Karahan, B., Aşçı, F. H. “Engelliler Fiziksel Aktivite Değerlendirme Ölçeği”nin Türk engelli Bireyler Üzerinde Geçerlik ve Güvenirlilik Çalışması. 1th International Physical Activity, Nutrition and Health Congress. 23-26 November, 2011. Proceeding Book, 135.

Gür, A. (2001). Özürlülerin Sosyal Yaşama Uyum Süreçlerinde Sportif Etkinliklerin Rolü. T.C. Başbakanlık Özürlüler İd. Bşk. Yayın No:16, Ankara.

Heller, T.,Hsieh, K. ve H. Rimmer, J., H. (2004). Attitudinal and psychosocial outcomes of a fitness and health education program on adults with down syndrome. *Amerikan Journal on Mental Retardation*, Volume: 109, 2, 175- 185.

İlhan, L. (2008). Eğitilebilir zihinsel engelli çocuklarda beden eğitimi ve sporun sosyalleşme düzeylerine etkisi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 16(1):315–324.

Kirchner, C., E, Gerber, E., G. ve Smith, B., C. (2008). Designed to deter: community barriers to physical activity for people with visual or motor impairments. *Am J Prev Med*; 34(4), 349- 352.

Lee, L-L., Arthur, A. ve Avis, M. (2008). Using self- efficacy theory to develop interventions that help older people overcome psychological barriers to physical activity: a discussion paper. *International Journal of Nursing Studies*, 45, 1690-1699.

Levins, S., M, Redenbach, D., M, Dyck, I. (2004). Individual and social influences on participation in physical activity following spinal cord injury: a qualitative study. *Physical Therapy*. Volume 84. Number 6.

Nixon II, H., L.(2009). Constructing diverse sports opportunities for people with disabilities. *Journal of Sport & Social Issues*, Volume 31,Number 4, 417- 433.

Philips, M., Flemming, N. ve Tsintzas, K. (2009). An exploratory study of physical activity and perceived barriers to exercise in ambulant people with neuromuscular disease compared with unaffected controls. *Clinical Rehabilitation*, 23: 746- 755.

Ravesloot, C. (2009). Chancing stage of readiness for physical activity in medicine beneficiaries with physical impairments. *Health Promotion Practice*, Vol. 10, No. 1, 49- 57.

Drewnowski, A., & Evans, W. J. (2001). Nutrition, physical activity, and quality of life in older adults: summary. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56 Spec No(Ii), 89–94.

Martin, J. J., & Martin, J. J. (2006). Psychosocial Aspects of Youth Disability Sport of Youth Disability Sport, 23, 65–77.

Martin, J. J., Ph, D., & Whalen, L. (2012). Self-concept and physical activity in athletes with physical disabilities. *Disability and Health Journal*, 5(3), 197–200. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2012.03.006>

Groff, D. G., Lundberg, N. R., & Zabriskie, R. B. (2009). Influence of adapted sport on a quality of life: Perceptions of athletes with cerebral palsy. *Disability and Rehabilitation*, 31(4), 318–326. <https://doi.org/10.1080/09638280801976233>

Atay M, 1995. The Importance of Sports Activities in Self Development of Disabled People. Statement Book of Antalya International Sports Symposium on Disabled People. General Directorate of Youth and Sports, Department of Sports Education Publications: 97-100, Ankara

Brouwer J, Ludeke W, 1997. Philosophically Sports in Disabled People. Statement Book of Antalya International Sports Symposium on Disabled People. Republic of Turkey, Prime Ministry, General Directorate of Youth and Sports, Department of Sports Education Edition No: 1. 11- 17, Ankara.

“Disabled” Oxford Dictionary of English 2e, Oxford University Press, 2003.

Carroll DD, Courtney-Long EA, Stevens AC, et al. (2014). Vital signs: disability and physical activity e United States, 2009-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 63(18):407-413.

Rimmer, J., A. ve Rowland, J., L. (2008). Physical activity for youth with disabilities: a critical need in an underserved population. *Developmental Neurorehabilitation*, 11(2):141-148.

Rimmer, J., H, Rauworth, A., Wang, E., Heckerling, P., S. ve Gerber, B., S. (2009). A randomized controlled trial to increase physical activity and reduce obesity in a predominantly African American group of women with mobility disabilities and severe obesity. *Preventive Medicine*, 48, 473- 479.

Rimmer, J., H, Riley, B., Wang, E., Rauworth, A. ve Jurkowski, J. (2004). Physical activity participation among persons with disabilities. *American Journal of Preventive Medicine*, 26(5), 419-425.

Rimmer, J., H, Wang, E. ve Smith, D. (2008). Barriers associated with exercise and community access for individuals with stroke. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. Volume 45, Number 2, 315–322.

Rimmer, J., H. ve Rowland, J., L. (2007). Health promotion for people with disabilities: Implications for empowering the person and promoting disability- friendly enviroments. *American Journal of Lifestyle Medicine*, Vol 2,No.5.

Rimmer, J., H., Rubin, S., S. ve Braddock, D. (2000). Barriers to exercise in African American women with physical disabilities. *Arch Phys Med Rehabil*, 81: 182-8.

Schutzer, K., A. ve Graves, B., S. (2004). Barriers and motivation to exercise in older adults. *Preventive Medicine*: 39, 1056- 1061.

Spivock, M., Gauvin, L. ve Brouder, J-M. (2007). Neighborhood- level active living buoys for individuals with physical disabilities. *Am J Prev Med*, 32(3): 224- 230.

Spivock, M., Gauvin, L., Riva, M. ve Brodeur, J-M. (2008). Promoting active living among people with physical disabilities. *Am J Prev Med*; 34 (4): 291- 298.

Van der Ploeg, H. P., van der Beek, A. J., van der Woude, L. H. V, & van Mechelen, W. (2004). Physical activity for people with a disability: a conceptual model. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 34(10), 639–649. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434100-00002>

Vanner, E., A, Block, P., Christodoulou, C., C, Horowitz, B., P. ve Krupp, L., B. (2008). Pilot study exploring quality of life and barriers to leisure- time physical activity in persons with moderate to severe multiple sclerosis. *Disability and Health Journal* 1; 58–65.

Vissers, M., van den Berg-Emons, R., Sluis, T., Bergen, M., Stam, H. ve Bussmann, H. (2008). Barriers to and facilitators of everyday physical activity in persons with a spinal cord injury after discharge from the rehabilitation centre. *J Rehabil Med*; 40: 461–467.

Warms, C. A. & Belza, B. L. Actigraphy as a Measure of Physical Activity for Wheelchair Users With Spinal Cord Injury. *Nursing Research*. 2008 – Volume 53 – Issue 2 – p 136-143.

Washburn RA, Zhu W, McAuley E, Frogley M, Figoni SF. The Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities: Development and Evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 193-200.

Nöroftalmolojik ve Nörolojik Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Fatma Selin KAYA

Giriş

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), retina damar yapısını üç boyutlu inceleyen, noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. Görüntüleme süresinin kısa olması, tekrarlanabilir olması, ince vasküler yapıların incelenebilmesine olanak sağladığı için oftalmolojide, özellikle yaygın kullanım alanı bulmuştur. Floresein anjiyografi (FA), retinal ve koroidal vaskülopatilerin teşhisinde altın standart olsa da, OKTA ince damarların volumetrik, kesitsel görüntülenmesine imkan verir. FA ve indosiyanin yeşili anjiyografi (ICGA), işlemleri sırasında kontrast madde enjeksiyonunu yapıldığından, bulantı, kusma ve anafilaksi gibi potansiyel sistemik yan etkiler, FA/ICGA'nın kullanımını sınırlar. FA/ICGA, iki boyutlu görüntüler sağlar ve başlangıç, orta ve geç fazların görüntülenmesi için belli bir süre gerekir. Bununla birlikte, bu dezavantajlara rağmen, FA ve ICGA şu anda OKTA'ya göre daha geniş bir görüntüleme alanı sunması, damar sızıntısının görüntülenebilmesi ve kan akımının hızının belirlenmesi gibi belirli avantajlar sunmaktadır (Chalam & ark., 2016).

OKTA Temelleri ve Teknik Yönleri

OKTA, Optik koherens tomografi (OKT) teknolojisinin geliştirilmesi ile ortaya çıkan yeni bir görüntüleme tekniğidir. 1991'de geliştirilen ilk OKT, referans kolunun mekanik hareketinin görüntüleme hızını 10µm'lik bir aksiyel çözünürlükle 400 A mod tarama/saniye ile sınırladığı time domain ilkesi ile çalışmaktaydı. Spektral domain (SD) OKT'nin ortaya çıkmasıyla, tarama hızları ~5µm'lik daha yüksek aksiyel çözünürlükle 68.000 A mod tarama/saniye seviyesine yükseldi ve OKT anjiyografinin ortaya çıkmasına olanak sağladı (Morgner & ark., 2000 ;Wojtkowski & ark.,2002). 2006'da Makita ve arkadaşları, SD-OKT ile ardışık A mod -taramaları karşılaştırarak retina ve koroidin üç boyutlu anjiyogramlarını elde etmiş ve bunları segmentasyonla analiz etmenin mümkün olduğunu göstermişlerdir (Makita & ark., 2006). Swept Source OKT (SS-OKT), dalga boyunu zaman içinde değiştirerek frekansları tarayan, dar bant aralıklı bir ışık kaynağı kullanmaktadır. Bu teknoloji, 100.000–400.000 A-tarama/saniyelik daha yüksek tarama hızlarına olanak sağlar ve ~1050nm dalga boyunu kullanarak ışığın daha fazla derinliğe ulaşmasına imkan verir.

OKTA cihazı, anjiyografik veriler oluşturmak için aynı lokalizasyonda ardışık B-mod taramaları elde ederek ve bunlar arasındaki yoğunluk ve faz farklılıklarından oluşan dekorelasyon sinyalini karşılaştırır. OKT'lerden anjiyografik veri oluşturmanın birkaç yöntemi vardır. Bazı algoritmalar, bu verileri oluşturmak için taramalar arasındaki amplitüd farklarını kullanır. Karmaşık algoritmalar, anjiyografik veriler oluşturmak için hem amplitüd hem de faz bilgilerini kullanırlar. Split spektrum amplitüd-dekorelasyon anjiyografi (SSADA) ve optik mikroanjiyografi (OMAG), ticari OKTA cihazlarında kullanılan algoritmalarlardır.

SSADA, ışık demetinin önce çoklu spektral bantlara ayrıldığı genlik tabanlı bir algoritmadır. Tersine, OMAG, anjiyografik görüntüler oluşturmak için hem büyüklük hem de faz dekorrelasyon verilerini kullanır. Diğer algoritmalar, verileri oluşturmak için oran tabanlı bir yaklaşım (OKTARA) veya olasılık yaklaşımları kullanır (Stanga & ark.,2016). Algoritmadan bağımsız olarak, elde edilen anjiyografik bilgiler, farklı derinliklerde vasküler yapıyı görüntülemek için segmentlere ayrılabilen bir hacimsel küp taraması oluşturmak için yapısal verilerle birleştirilir.

OKTA Limitasyonlar

OKTA, durağan bir gözde hareketin yalnızca kan damarları içindeki eritrosit hareketinden meydana geldiği teorisine dayanır. Bununla birlikte, baş veya göz hareketleri, mikrosakkadlar ve zayıf fiksasyon, hareket artefaktlarına yol açabilir. Hareket artefaktını sınırlamak için OKTA cihazlarında göz izleme teknolojisi kullanılmıştır. OKTA, yüzeysel damarların yanlış bir şekilde daha derin katmanlarda görünebileceği ve yanlış görüntülemeye yol açan projeksiyon artefaktlarına duyarlıdır. Bu artefaktları engellemek için, yüzeysel en-face OKTA görüntülerinin daha derin en-face OKTA görüntülerden çıkarılmasına dayanan projeksiyon artefaktı kaldırma algoritmaları geliştirilmiştir (Zhang & ark.,2016).

OKTA'nın ek bir sınırlaması, sınırlı bir görüş alanını görüntüleyebilmesidir. Şu anda mevcut olan cihazlar, 3×3 mm ile 12×12 mm arasında değişen tarama alanları sunar. 3×3 mm taramalar en yüksek kalitededir ve tarama alanı arttıkça görüntü kalitesi azalır. SS-OKTA cihazları, SD- OKTA cihazlarından daha yüksek tarama hızları sunar. Daha yüksek tarama hızları, belirli bir süre içinde daha fazla B taramasının elde edilmesini sağlar ve böylece daha geniş görüş alanlarında görüntü kalitesini iyileşme olur.

İskemik Optik Nöropati ve OKTA Bulguları

Nonarteritik iskemik optik nöropati (NAİON), optik sinir başının hipoperfuzyonu ile meydana gelen multifaktoriyel bir hastalıktır. Sıklıkla hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi vasküler risk faktörleri ile birlikte görülür. Optik sinir başının hipoperfuzyonu, aksoplazmik staz ve optik disk ödemi neden olur. Hastalığın kronik döneminde disk ödemi geriledikten sonra ganglion hücre ve retina sinir lifi dejenerasyonu, optik atrofi ile sonuçlanır (Hayreh 2009).

Yapılan birçok çalışmada, NAİON hastalığının akut ve kronik döneminde kapiller morfolojik değişiklikler OKTA ile gösterilmiştir (Al-Nashar & ark.2020; Gandhi & ark 2018; Kaya 2020). Akut dönemde iskemiye bağlı ekstrasellüler ödem ve aksoplazmik staz damar ağının görüntülenmesini etkileyebilir ve bu koşullar altında kalitatif ve kantitatif hatalı değerlendirme olabilir (Al-Nashar & ark.2020).

Optik sinir başı ödemi geriledikten sonra retina sinir lifi ve ganglion hücre kaybı ile birlikte yüzeysel kapiller ağda dejenerasyon izlenir; ancak optik sinir başının innervasyonun karmaşık olması nedeni ile papiller damarlar kronik dönemde değişen derecelerde etkilenir (Gaier & ark.,2018). Wright mayers ve arkadaşları radyal peripapiller kapillerlerde (RPK) %50 hastada tüm kadrantlarda, %100 hastada iki kadranda azalma olduğunu bildirmişlerdir (Wright Mayes& ark.,2017). Sharma ve arkadaşları 62 birkaç hastada peripapiller akım dansitelerinde spontan düzelme olduğunu rapor etmişlerdir (Sharma& ark.,2017). Arteritik iskemik optik nöropati (AION) ve NAİON hastalarının karşılaştırıldığı farklı bir çalışmada, OKTA ile AION hastalarında damar dansite kaybının, NAİON hastalarına göre daha ciddi düzeyde olduğu bulunmuştur (Pierro& ark.,2020).

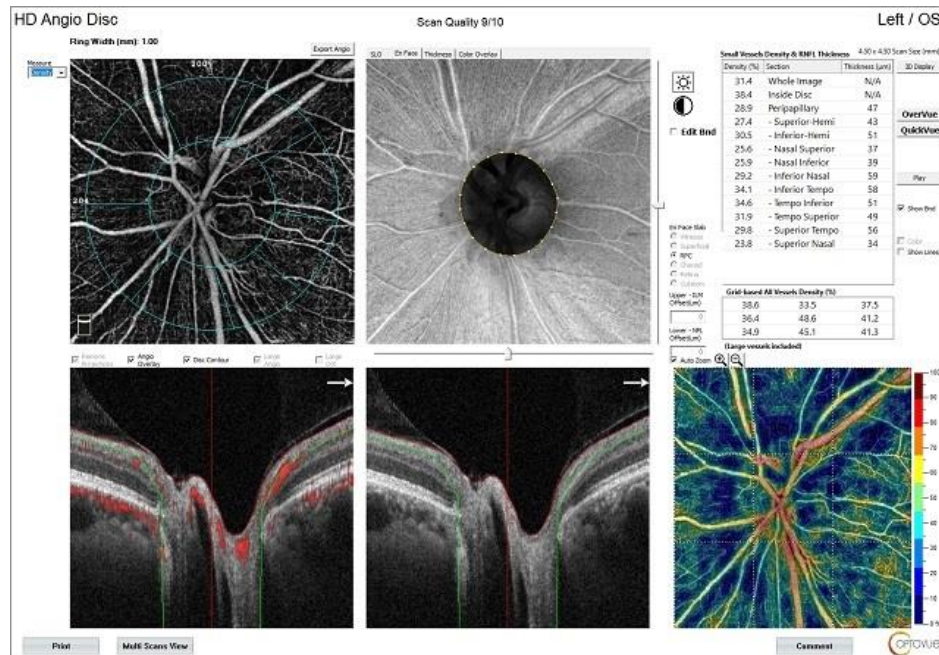
OKTA hastalıklarının patogenezinin araştırılmasında da yarar sağlayabilir. Karotis obstruksiyonunun, NAİON gelişimine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada şaşırtıcı olarak karotis obstruksiyonunun daha sık olarak NAİON gelişmeyen sağlam tarafta olduğu ve bu gözlerde kapiller yoğunluğun sağlıklı bireylerle benzer düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak sağlam gözün olduğu tarafta gelişen kollateral akımların hipotansiyona karşı koruyucu olabileceği ve karotis obstruksiyonunun bazı refleks mekanizmaları uyarak intrakranyal damar rezistansını etkileyebileceği öne sürülmüştür (Kaya 2022).

Paraoptik posterior silyer damarların hipoperfüzyonu, koryokapillaris (KK) tabakasında değişen derecelerde etkiler bırakır. Akut dönemde yapılan bir çalışmada disk etrafında diffuz ve fokal KK defekteri bildirilmiştir (Gandhi& ark.,2018). Kronik dönemde yapılan farklı bir çalışmada NAİON hastalarında yama tarzında, güve yeniği paterninde, karanlık koroid alanları şeklinde koroid defekteri tanımlanmıştır (Wright Mayes& ark.,2017). Bu sonuçlardan farklı olarak yapılan bazı çalışmalarda akut ve kronik dönemlerde koroidde belirgin defekt gösterilememiştir (Augstburger & ark.,2018; Gaier& ark.,2018)

AION ve NAION hastalarında koroidal infarktlar arasındaki farkı belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada FA, ICGA ve OKTA bulguları karşılaştırılmıştır. ICGA ve FA da superior papiller dolma defekti ile temporal choroidal watershed alanlar izlenirken, OKTA ile papiller, peripapiller ve koroidal watershed alan defekteri görülmüştür (Balducci& ark.,2017). Pellegrini ve arkadaşları koroidal vasküler indeksin AION hastalarında NAION hastalarına göre daha ciddi düzeyde etkilendiğini bildirmişlerdir (Pellegrini& ark.,2019) 55.

Sonuç olarak akut dönemde, retina ödemi az olduğunda ve koroid net görüntülenebildiğinde fokal yada diffuz koroid değişiklikleri OKTA ile belirlenebilir. Kronik dönemde ise koroid değişiklikleri iyileşmeye bağlı olarak farklı koroid bulguları gösterebilir (Gaier & ark.,2018).

Özetle iskemik optik nörit hastalarında, akut dönemde RPK de farklı düzeyde değişiklikler gözlenirken, kronik dönemde RPK değişiklikleri yapılsal değişiklikler ile uyumludur (Şekil 2). Bu nedenle AİON ve NAİON hastalarında OKTA bulguları ayırıcı tanıda yardımcı değildir. Gelecekte OKTA çalışmaları ayırıcı tanı, takip ve patogeneze yönelik yapılabilir.



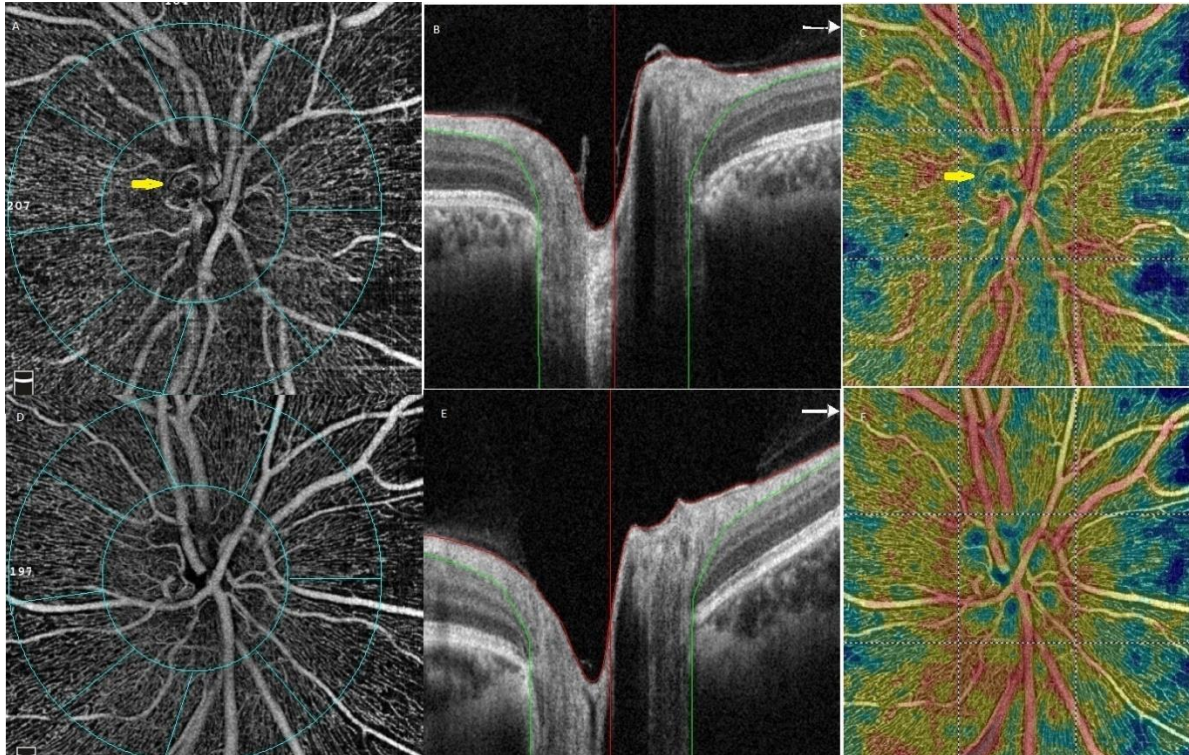
Şekil 1: NAİON hastasında OKTA görüntülemesi

Papilödem ve Psödoödem Hastalarında OKTA Bulguları

Psödoödem ve gerçek disk ödeminin ayırıcı tanısı bazı olgularda zor olabilmektedir. FA papilödem tanısında altın standart olsa da OKTA bulguları tanıyı destekleyici olabilir. Papilödem erken evrelerinde vasküler dilatasyon, tortuosite artışı ve optik sinir başının öne yer değiştirmesi nedeni ile OKTA incelemesinde damar yumağı görünümü izlenir (Rougier, Le Goff & Korobelnik 2018; Tüntaş & Atilla 2019).

En -face görüntülerde yüzeyel damar ağ tabakasında kantitatif azalma olduğu bildirilmiştir (Fard & ark., 2018). İlerleyen dönemde kompartman basıncının azalması ile damar yoğunluğunda artma eğilimi gözlenmiştir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada papilödem rezolusyonu sonrasında özellikle inferior kadranda damar yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (Kaya & ark.,2021). Ancak yazarlar, bu artışın sekel bir talenjiektazik değişiklik yada subklinik yada rekurren hastalık için bir marker olup olmadığını kesin olarak yorumlayamamıştır. NAION ve optik nörit hastalarına göre papilödem hastalarında kapiller ağıdaki değişiklikler (Şekil2) daha az belirgin olmakla birlikte papilödem hastalarında, akut dönemde ciddi ödem nedeni ile segmentasyon ve kantitatif ölçümlerde sorunlar yaşanmaktadır.

Optik disk drusenleri (ODD) sıklıkla disk ödemi ve papilödem ile klinik olarak karışabilmektedir. Tanıda B-scan ultrasonografi, OKT ve bilgisayarlı tomografi destekleyicidir. ODD hastalarında görme alanı defektleri ile uyumlu incelmış veya normal kalınlıkta, RNLF ve GCC kalınlıkları görülür. Bu değişiklikler direk aksonal bası yada vasküler bası sonucu oluşabilir. İlerleyen dönemlerde ODD hastalarında peripapiller ve maküler bölgede vasküler flow paterni ile kapiller dansitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (Biçer& Atilla 2019; González & ark., 2020).



Şekil 2: İdiyopatik İntrakranyal Hipertansiyon hastasında papilödem regresyonu sonrası OKTA bulguları

Papillit ve OKTA Bulguları

İleri yaş grubunda papillit, NAION ile karışabilir. Erken dönemde RPK morfolojisinde orta derecede değişiklikler izlenir (Rougier, Le Goff & Korobelnik 2018)61. Optik nörit

iyileşme döneminde iyi görme keskinliği düzeyinde bile makuler perfuzyonda azalma olduğu bildirilmiştir (Higashiyama, Nishida & Ohji, 2017). OKTA bulguları bu grup hastalarda tanısal olmamakla beraber, diğer incelemelere ve klinik bulgulara yardımcıdır.

Hereditör Optik Nöropati ve OKTA Bulguları

Leber hereditör optik nöropati (LHON), nadir bir nöroftalmolojik bir hastalıktır ve ince kapiller damarlardaki değişiklikler OKTA ile incelenebilir. Çalışmalar erken dönemdeki RPK talenjiyektatik değişikliklerinin OKTA ile diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi belirlenebildiğini göstermiştir (Borrelli & ark.,2018; Takayama & ark.,2017). Borelli ve arkadaşları kronik LHON hastalarının papillomakuler liflere uyan süperfisyal kapiller pleksus (SKP) ve derin kapiller pleksusda (DKP) damar yoğunluğunda azalma olduğunu bildirmişlerdir (Borelli & ark.,2018). Balducci ve arkadaşları 22 LHON hastasını dahil ettikleri çalışmada, hastaları farklı evrelerde incelemişler ve hastalığın erken döneminde temporal kadrana sınırlı damar yoğunluğundaki azalmanın, hastalığın ilerleyen evrelerinde tüm peripapiller alana yayıldığını göstermişlerdir (Balducci & ark.,2018).

Nörolojik Hastalıklar ve OKTA Bulguları

Embriyolojik olarak göz ve beyin ortak bir orijinden köken alır. Bu nedenle nöral retinanın OKTA ile incelenmesinin Multiple skleroz (MS), Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların erken tanısı ve prognostik markerları için önemli olabileceği düşünülmektedir (Wang & ark., 2018; Yoon & ark., 2019; Zhang & ark., 2019).

Alzheimer hastalığında beta amiloid proteininin retina damarlarında birikimi inflamasyona bağlı kapiller dejenerasyona neden olur. Birçok araştırmacı bu değişikliklerin hastalığın erken tanısı için biyomarker olabileceğini önermiştir. Preklinik ve erken Alzheimer hastalarında makuler SKP ve DKP değerlerinde azalma ve peripapiller alanda çeşitli değişiklikler izlenir (Yoon & ark.,2019). Klinik olarak OKTA incelemesinin santral sinir sistemi hastalıklarının erken tanısında, progresyon takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesindeki etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Jiang & ark., 2018; Zhang & ark., 2019). Parkinson hastalığı OKTA ile çalışılan diğer bir nörodejeneratif hastalıktır. Ganglion hücre ve fotoreseptör dejenerasyona bağlı vasküler tabakalarda değişiklik olması beklenen bir durumdur. Yapılan çalışmalar Parkinson hastalığında, SKP ve DKP yoğunluğunda azalma olduğunu bildirmiştir (Shi & ark.,2019).

Multiple skleroz (MS), optik nöritin sık görüldüğü inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Ulusoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada relapsing remitting MS hastalarında optik nörit atağı geçirenlerde daha belirgin olmak üzere optik disk ve makuler vasküler yoğunluğun azaldığını yayınlamışlardır (Ulusoy & Horasanlı & Işık-Ulusoy). Chen ve arkadaşları, nörmeyelitis optika hastalarında subklinik hastalıkta dahi makuler ve peripapiller vasküler yoğunluğun azaldığını; optik nörit atağı geçirmeyen hastalarda belirgin RNLF ve GCC kaybı olmaksızın OKTA ile damar yapısında belirgin farklılıklar belirlendiğini bildirmişlerdir (Chen & ark.,2020).

Optik sinir başını değerlendiren noninvaziv teknikler arasında OKTA incelemesi, optik sinir başının doğumsal anomalilerinde ve sistemik hastalıkların optik sinir tutulumunun tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Konjenital disk anomalilerinde optik sinir başı, RPK ve KK tabakasındaki kapiller değişikliklerin, seröz retinopati varlığından bağımsız olarak, görsel prognozun değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (Jiang, Turco & Choudhry., 2018).

Pituituer adenom hastaları sıklıkla görsel parametreler açısından oftalmolojik olarak detaylı değerlendirilmektedir. Kompresyona bağlı optik sinir fonksiyonlarının etkilendiği durumlarda

OKTA incelemesi postoperatif görsel prognozu değerlendirmede yararlı olabilir. Preoperatif OKTA ve görme alanı mean deviasyon değerlerinin incelendiği bir çalışmada, bu parametrelerin postoperatif görsel prognoz tahmininde etkili olduğu bildirilmiştir. (Lee & ark.,2020).

Bu hastalıkların dışında OKTA, migrene bağı posterior okuler dolaşım değişikliklerini değerlendirmek için (Taşlı & Ersoy, 2020), nutrisyonel optik nöropati hastalığında (Pellegrini & ark.,2018), retrogenikulat lezyonlarda (Pellegrini & ark.,2019) ve tiroid orbitopatide (Zhang & ark.,2019) tanı ve tedavi aşamasında peripapiller ve makuler vasküler yapılarıdaki değişiklikleri incelemek amacı ile kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, FA küçük vasküler yapılardaki değişiklikleri değerlendirmede yetersizdir. OKTA bazı kısıtlılıklara rağmen kapiller ağı değerlendirmede iyi bir yöntemdir ve optik sinir başı, peripapiller alan ile makuler bölgedeki kapiller yapı segmenter olarak değerlendirilebilir. OKTA görüntülemesi kısıtlılıklarına rağmen gelişmekte olan bir teknolojidir. Çeşitli nörooftalmolojik ve nörodejeneratif hastalıkların tanısında ve izlenmesinde çok önemli bir rol oynayabilir. OKTA, retina ve optik sinir damar ağının yapısal değişiklikleri hakkında değerli veriler sağlar ve bu veriler, hastalığın takibi için biyobelirteçlerin geliştirilmesinde ve ayrıca hastalıkların gelecekteki potansiyel tedavilerini geliştirmekte yarar sağlayabilir.

Kaynakça

- Al-Nashar H.Y. & Hemeda S (2020). Assessment of peripapillary vessel density in acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*; 40: pp. 1269-1276.
- Augstburger E., Zéboulon P., Keilani C., Baudouin C. & Labbé A.(2018). Retinal and choroidal microvasculature in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 59: pp. 870-877.
- Balducci N, Cascavilla ML, Ciardella A, La Morgia C, Triolo G, Parisi V, Bandello F, Sadun AA, Carelli V & Barboni P. (2018) Peripapillary vessel density changes in Leber's hereditary optic neuropathy: a new biomarker. *Clin Exp Ophthalmol*; 46: pp. 1055-1062.
- Balducci N, Morara M, Veronese C, Barboni P, Casadei NL, Savini G, Parisi V, Sadun AA & Ciardella A. (2017). Optical coherence tomography angiography in acute arteritic and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 255: pp. 2255-2261.
- Biçer Ö. &Atilla H (2019). Microvascular changes associated with optic disc drusen: case report. *Turk J Ophthalmol*; 49: pp. 300-304.
- Borrelli E., Balasubramanian S., Triolo G., Barboni P., Sadda S.R. & Sadun A.A (2018). Topographic macular microvascular changes and correlation with visual loss in chronic leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*; 192: pp. 217-228.
- Cennamo G., Rossi C., Ruggiero P., de Crecchio G. & Cennamo G (2017). Study of the radial peripapillary capillary network in congenital optic disc anomalies with optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*; 176: pp. 1-8.
- Chalam K.V. & Sambhav K. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* Jan-Mar;11(1):84-92. doi: 10.4103/2008-322X.180709.
- Chen Y., Shi C., Zhou L., Huang S., Shen M. & He Z. (2020). The detection of retina microvascular density in subclinical aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Front Neurol*; 11: pp. 35.
- Fard M.A., Jalili J., Sahraiyen A., Khojasteh H., Hejazi M., Ritch R. & Subramanian P.S. (2018). Optical coherence tomography angiography in optic disc swelling. *Am J Ophthalmol*; 191: pp. 116-123.
- Gaier E.D., Wang M., Gilbert A.L., Rizzo J.F., Cestari D.M. & Miller J.B. (2018). Quantitative analysis of optical coherence tomographic angiography (OKT-A) in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) corresponds to visual function. *PLoS One*; 13: pp. e0199793.
- Gandhi U., Chhablani J., Badakere A., Kekunnaya R., Rasheed M.A., Goud A. & Chhablani P.P. (2018). Optical coherence tomography angiography in acute unilateral nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a comparison with the fellow eye and with eyes with papilledema. *Indian J Ophthalmol*; 66: pp. 1144.
- González M., Pessanha F., Azevedo González-Oliva M., Pérez-Fernández E. & Gili P. (2020). Study of peripapillary vascular flow using optical coherence tomography angiography in optic nerve head drusen. *Clin Exp Ophthalmol*; 48: pp. 775-782.
- Hayreh S.S. (2009). Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*; 28: pp. 34-62.

Higashiyama T., Nishida Y. & Ohji M.(2017). Optical coherence tomography angiography in eyes with good visual acuity recovery after treatment for optic neuritis. *PLoS One*; 12: pp. e0172168.

Jiang H., Wei Y., Shi Y., Wright C.B., Sun X., Gregori G., Zheng F., Vanner E.A., Lam B.L., Rundek T. & Wang J. (2018). Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Neuro-ophthalmol*; 38: pp. 292-298.

Jiang S., Turco B. & Choudhry N. (2019). Vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography comparing normal and optic disk pit eyes. *Retin Cases Brief Rep*. 2022 Jan 1;16(1):126-132. doi: 10.1097/ICB.0000000000000908.

Kaya F.S. (2022). Carotid disease and retinal optical coherence tomography angiography parameters in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int Ophthalmol*. Jan;42(1):123-131.

Kaya F.S., Sonbahar O., Açar P.A., Özbaş M. & Yigit F.U. (2021). Evaluating peripapillary vessel density in regressed papilledema in idiopathic intracranial hypertension patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Dec;36:102551.

Lee G.I., Park K.A., Oh S.Y. & Kong D.S.(2020). Parafoveal and peripapillary perfusion predict visual field recovery in chiasmal compression due to pituitary tumors. *J Clin Med*; 9: pp. 697.

Makita S., Hong Y., Yamanari M., Yatagai T. & Yasuno Y. (2006). Optical coherence angiography. *Optics express*;14:7821–40.

Morgner U., Drexler W., Kärtner F.X., Li X.D., Pitris C., Ippen E.P. & Fujimoto J.G. (2000) Spectroscopic optical coherence tomography. *Optics letters* ;25:111–3.

Pellegrini F., Interlandi E., Pichi F. & Lee A.G.(2019). Retrogeniculate lesion of the visual pathways: retinal optical coherence tomography angiography shows evidence of transsynaptic retrograde degeneration. *Neuroophthalmology*; 44: pp. 114-117.

Pellegrini F., Prosdocimo G., Papayannis A. & Cirone D. (2018). Optical coherence tomography angiography findings in deficiency optic neuropathy. *Neuroophthalmology*; 43: pp. 401-406.

Pellegrini M., Giannaccare G., Bernabei F., Moscardelli F., Schiavi C. & Campos E.C. (2019). Choroidal vascular changes in arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*; 205: pp. 43-49.

Pierro L., Arrigo A., Aragona E., Cavalleri M.& Bandello F. (2020). Vessel density and vessel tortuosity quantitative analysis of arteritic and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathies: an optical coherence tomography angiography study. *J Clin Med*; 9: pp. 1094.

Rougier M.B., Le Goff M. & Korobelnik J.F. (2018). Optical coherence tomography angiography at the acute phase of optic disc oedema. *Eye Vis Lond Engl*; 5: pp. 15.

Sharma S., Ang M., Najjar R.P., Sng C., Cheung C.Y., Rukmini A.V., Schmetterer L. & Milea D. (2017). Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*; 101: pp. 1045-1051.

Shi C., Chen Y., Kwapong W.R., Tong Q., Wu S., Zhou Y., Miao H., Shen M. & Ye H. (2019). Characterization By Fractal Dimension Analysis Of The Retinal Capillary Network In Parkinson Disease. *Retina*; 40: pp. 1483-1491.

Stanga P.E., Tsamis E., Papayannis A., Stringa F., Cole T. & Jalil A. (2016). Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol*;56:13–7.

Takayama K., Ito Y., Kaneko H., Kataoka K., Ra E., Terasaki H. (2017). Optical coherence tomography angiography in leber hereditary optic neuropathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*; 95: pp. e344-e345.

Taşlı N.G. & Ersoy A. (2020). Altered macular vasculature in migraine patients without aura: is it associated with ocular vasculature and white matter hyperintensities?. *J Ophthalmol*; 3412490

Tüntaş Bilen F. & Atilla H. (2019). Peripapillary vessel density measured by optical coherence tomography angiography in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*; 39: pp. 319-323.

Ulusoy M.O., Horasanlı B. & Işık-Ulusoy S. (2020). Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis. *Neurol Res*; 42: pp. 319-326.

Wang L., Murphy O., Caldito N.G., Calabresi P.A. & Saidha S. (2018). Emerging Applications of Optical Coherence Tomography Angiography (OKTA) in neurological research. *Eye Vis Lond Engl*; 5: pp. 11.

Wright Mayes E., Cole E.D., Dang S., Novais E.A., Vuong L., Mendoza-Santiesteban C., Duker J.S. & Hedges T.R 3rd (2017). Optical coherence tomography angiography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-ophthalmol*; 37: pp. 358-364

Wojtkowski M., Leitgeb R., Kowalczyk A., Bajraszewski T. & Fercher A.F. (2002). In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics*;7:457–63.

Wu J., Zhang X., Azhati G., Li T., Xu G. & Liu F. (2020). Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*; 98: pp. e781-e787.

Yoon S.P., Thompson A.C., Polascik B.W., Calixte C., Burke J.R., Petrella J.R., Grewal D.S. & Fekrat S. (2019). Correlation of OKTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*; 50: pp. 709-718.

Zhang M., Hwang T.S., Campbell J.P., Bailey S.T., Wilson D.J., Huang D. & Jia Y. (2016) Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomedical Optics Express*;7:816–28

Zhang T., Xiao W., Ye H., Chen R., Mao Y. & Yang H. (2019). Peripapillary and macular vessel density in dysthyroid optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 60: pp. 1863.

Zhang Y.S., Zhou N., Knoll BM., Samra S., Ward M.R., Weintraub S. & Fawzi A.A. (2019). Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *Vavvas DG, editor PLoS One*; 14: pp. e0214685.

GIDA GÜVENLİĞİ YÖNÜNDEN VİRÜSLER VE COVID-19 (SARS COV-2)

Hakan TAVŞANLI¹
Berfin ALTUNDAL²

Giriş

Virüsler üremek için canlı hücrelere ihtiyaç duyan ve ışık mikroskopunda görülemeyecek küçüklükte enfeksiyon ajanları olarak adlandırılmaktadır. Virüsler hayvan, bitki, bakteri ve arkea dahil her türden organizmayı enfekte edebilirler (Gülsağan, 2003; Lakna, 2017; Ustaçelebi, 1999; Velebit & ark., 2015; Wu & ark., 2018). Genetik malzeme taşımaları, çoğalmaları ve doğal seçim aracılığıyla evrilmelerinden dolayı bazı biyologlar virüsleri bir yaşam formu olarak kabul etmektedirler. Virüsler hakkında mevcut hipotezlerde virüslerin hücreler arasında hareket kabiliyeti olan DNA parçalarından bazılarının da bakterilerden evrilmiş olabileceği konusunda bilgiler yer almaktadır (Hulo & ark., 2011). Virüsler genleri olmalarına rağmen, canlı olarak kabul edilmemektedirler. Bunun nedeni ise yaşamın temel birimi olan hücresel yapılarının olmamasıdır. 20-350 nm arasında çaplara sahip çoğu virüs, genel olarak bakterilere kıyasla oldukça küçük yapıdadır (Grünwald & Cyrklaff 2006). Çaplarının çok küçük olması Poxviridae ailesindeki virüsler dışında diğer virüslerin incelenmeleri için elektron mikroskop ya da alan tarama mikroskopları kullanılması gerekliliğini doğurmaktadır (Frazier ve Westhoff, 1988). Virüsler kapsid denilen koruyucu bir protein ile kaplı DNA veya RNA genetik materyalinden oluşurlar. Bazılarında ise çift katlı lipid membran yapısı bulunmaktadır. Bu membran kapsiti çevreleyen zarf olarak adlandırılmaktadır. Bu zarf yapısı hücre zarına benzemektedir. Zarf yüzeyindeki glikoproteinler konakçı reseptörlerinin tanınması ve bu reseptörlere bağlanılmasında önemli rol oynamaktadır (Holzmann, 2009; Cisak, 2010). Zarf yapısı bazı virüslerde zar ile kaynaşarak viral kapsid veya genomun konakçı hücreye girmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda konak hücreden tomurcuklanarak ayrılan zarflı virüsler, konak hücrenin zayıflayarak ölmesinden sorumludurlar (Docea, 2020; Christopher, 2017). Zarflı virüsler yapılarındaki lipid yapıdan dolayı zarfsız virüslere oranla yüksek sıcaklığa, düşük nemli ortamlara, deterjanlara ve alkol içerikli dezenfektanlara karşı daha duyarlıdır. Zarflı virüsler kusursuz adaptasyon kabiliyeti ile konak bağışıklık sisteminden kaçmak için kısa bir zaman içinde mutasyona uğrayabilirler (Hulo & ark., 2011). Hızlı mutasyon yetenekleri daha çok RNA virüsleri için geçerlidir.

Virüslerin Sınıflandırılması ve Çoğalması

Virüsler genel olarak DNA molekülü içeren DNA virüsleri ve RNA molekülü RNA virüsleri olarak sınıflandırılmaktadır (Chaitanya, 2019). Sınıflandırılma ayrıca; virüs simetrisine, zarf yapısına, nükleokapsitlerin büyüklüğüne ve nükleik asidin dizilişine göre de yapılmaktadır (Frazier, 1988). Bazı virüsler RNA polimeraz ve reverstanskriptaz gibi diğer mikroorganizmalarda olmayan replikasyon enzimlerini sentezleyebilmektedir. Virüs replikasyonu demek, virüs partikülleri içindeki genetik materyalin arttırılması yöntemidir (Gülsağan, 2003; Lakna, 2017; Ustaçelebi, 1999; Velebit & ark., 2015; Wu & ark., 2018). RNA virüslerinden bazıları pozitif yönelimli bazıları da negatif yönelimli olarak birbirlerinden

¹ Doç Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi

² Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

ayrılırlar. Negatif anlamlı viral RNA ilk önce mRNA' yı tamamladığı için translasyon işleminden önce mutlaka bir RNA polimeraz tarafından pozitif anlamlı RNA'ya dönüştürülmelidir. Pozitif anlamlı viral RNA'nın (mRNA) translasyonu konakçı hücre içinde hızlı bir biçimde başlayabilir (Chaitanya, 2019).³

Bakteriyofajlar

Daha çok kısaltılmış hali olan ve Yunanca “phagein” den türeyen ”yemek” manasına gelen faj ifadesiyle kullanılan bakteriyofaj “bakteri yiyen” anlamına gelmektedir (Ackermann, 2011). İngiliz bilim adamı Ernest Hanbury Hankin tarafından 1986 yılında farkedilen bakteriyofajlar, ilk olarak 1915 yılında Paris'te Pasteur enstitüsünde mikrobiyolog olan Felix D' Herelle tarafından bakteri hücrelerine adsorbe olarak onları öldürme kabiliyeti olan virüsler olarak tanımlanmıştır (Coflkun, 2003). Farklı türden gıdalarda geniş bir biçimde yayılım gösteren bakteriyofajlar yeryüzünde en çok bulunan canlılardır (Brüssow, 2005). Canlılıklarını koruyabilmek için konakçı bir hücreye ihtiyaç duyan fajlar bakteri hücrelerinden ayrıldıklarında metabolik faaliyetlerine devam edemezler (Gümüştas, 2015). Gelişebilmeleri için konak bakteri hücrelerini lize ve enfekte edebilen aktiviteye sahip olan fajların, her faja özgü bakteri konağı vardır (Kutter ve Sulakvelidze, 2005). Bakteride üreyen virüsler olmalarından dolayı insan, hayvan ve bitkilere zarar vermemektedirler. Yapısal olarak şekil, büyüklük, nükleik asitlerin varlığı ya da yokluğu ve nükleik asidin şekli olmak üzere 13 grupta sınıflandırılabilirler (Seçkin ve Baladura, 2010). Bunun yanında bakteriyofajlar kuyruk yapılarına göre Myoviridae (kasılabilen kuyruk), Siphoviridae (uzun kısılmayan kuyruk) ve Podoviridae (çok kısa kuyruk) olmak üzere üç grupta incelenebilmektedir (Ackermann, 2007). Bakterilerin yer aldığı tüm ortamlarda mikrobiyal dengenin sağlanması adına fajlar büyük rol üstlenmektedir. Kanalizasyon, dışkı, toprak ve su kolaylıkla izole edilebildikleri ortamlardır (Bhardwaj & ark., 2015; Andreoletti, 2009). Temel yapıları baş ve kuyruk olan bakteriyofajların çeşitli tip ve görünüşleri de mevcuttur. Baş bölgelerinde genomu koruyan ve virüslerde de olduğu gibi kapsid olarak adlandırılan prizma biçiminde ve protein karakterinde bir kılıf yer almaktadır (White & ark., 2012). Bakteriyofajların baş ve kuyruk kısmı birbirlerine kısa bir boyun yardımıyla bağlanmaktadır. Bakteriyofajların %96 gibi büyük bir çoğunluğunun kuyruklu yapısı vardır (Ackermann, 2007). Bakteriye spesifik olan reseptörlerin tanınmasında ve tutunmada kuyruğun büyük ölçüde rolü vardır. Bunun yanında bakteri hücrelerine bağlandıktan sonra bakteriyofajlar genetik materyalini konakçı hücreye kuyruk aracılığıyla enjekte etmektedir (Grayson & Molineux, 2007; Ming & ark., 2011). Bazı faj çeşitleri (RNA fajları gibi) sadece kapsidden oluşmuşlardır ve bu fajların kuyruk kısmı bulunmamaktadır (Ergüllü, 1982).

Gıda Kaynaklı Virüs Kontaminasyonları

Virüs kökenli gıda enfeksiyonlarının oluşmasında gıdalar taşıyıcı olarak rol oynarlar. Gıda kökenli viral hastalıkların oluşmasında; virüs miktarı, gıda işleme yöntemi ve kişisel duyarlılık gibi faktörler etkilidir (Koopmans ve Duizer, 2004). Gıda kaynaklı virüsler diyare, şiddetli nöral hastalıklar, felç, paraliz, solunum sistemi bozuklukları, miyokarditis, hemorajik ateş gibi çeşitli belirtiler oluşturabilirler. Fekal-oral yol ile bulaşan bu virüsler gıdaların işlenmesinden önce veya sonra kontamine olabilirler (Bosch & ark., 2016). Meyve ve sebzeler organik tabanlı gübrelerin ya da kontamine sulama suyunun kullanılması sonucu kontamine olurlar (Carter, 2005). Kabuklu deniz ürünlerinde ise kontaminasyon kirli sularda yetiştirilme ya da hasta çalışanlar tarafından işleme sırasında şekillenebilir (Lees, 2000). Gıda kaynaklı virüslerden Norwalk benzeri virüsler (Norovirüs), Sapparo benzeri virüsler Hepatit A, Hepatit E virüsü

³ Doç Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi, tavsanli@balikesir.edu.tr

² Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, altundalberfin98@gmail.com

fekal oral yolla bulaşan virüsler grubunda yer alırlar. Enterovirüs, Poliovirüs ve Echovirüs ise aerosol yolla da bulaşabilen virüslerdir (Koopmans ve Duizer, 2004). Gıda kaynaklı virüslerin son zamanlarda dünya çapında salgınlara sebep olduğu tespit edilmiştir. Avrupa’da 2008- 2014 yılları arasında gıda kaynaklı viral enfeksiyonlarda artış olduğu ve 2014 yılında ise meydana gelen viral salgınlara %20,4’üne gıda kaynaklı virüslerin neden olduğu rapor edilmiştir (European Food Safety Authority [EFSA], 2014). Bu durum da gıda kökenli virüslerin gıdalarda varlığını ve korunma metotlarının önemini ortaya çıkarmıştır (Baert & ark., 2008). Genellikle enterik virüsler olan gıda kaynaklı virüsler bireylere fekal-oral yolla bulaşıp insanları enfekte edebilmektedir (Bidawid & ark., 2009). Enfekte kişiler genellikle bu patojen virüslerin başka kişilere bulaşmasında kaynak oluşturmurlar. Ayrıca fekal-oral yolla bulaşan bu patojenik virüsler ciddi tehlike arz etmektedir. Bu tür fekal-oral yolla bulaşan virüsler zarfsız, genel olarak çevre şartlarına direnç gösterebilen, kanalizasyon suları ve sonrasındaki su döngüsü ile hastalığı yeniden oluşturma yeteneği kazanabilmektedirler (Rzezutka & Cook, 2004). Zoonotik patojenlerden olan Rotavirüs ve Hepatit E virüsü bu virüslere örnek verilebilir. (Rodriguez-Lazaro & ark., 2012).

Gıda Kaynaklı Patojenik Virüsler

Oldukça sağlam tabiatla olan gıda kaynaklı virüsler asit, ısı, kurutma, basınç, dezenfektanlar ve ultraviyole radyasyon gibi çeşitli çevre şartlarına dayanıklılık göstermektedirler. Bu özelliklerinden dolayı, gıdalara bulaşma riskleri gıda zinciri süresince oldukça fazladır (FAO/WHO, 2008). Dışkı ile kontamine gıdaların tüketilmesi sonucu enfeksiyon gelişmektedir. Midenin asidik koşulundan geçerek, sindirim sistemine giren virüsler, enfeksiyona neden olmaktadır (Ustaçelebi, Ş. 1999; Wu & ark., 2018). Bu enfeksiyon sonucu enfekte kişilerin dışkıları ile 107 virüs/gr virüs saçılabilirler. Gıda kaynaklı virüs salgınlara temel nedeni bu atılım miktarı kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra, bu virüslerin aktarılmasında virüslerin konakçı dışındaki direnç gösterme özelliklerinin olmasıdır (FAO/WHO, 2008).

Norovirüs

Önceleri Norwalklike virüsü olarak bilinen norovirüs caliciviridae familyasına aittir (Matson ve Szucs, 2003). 35-40 nm çapa sahip bu virüsler zarfsız, pozitif polariteli ve yuvarlak biçimli tek zincirli RNA virüsleridir. Elektron mikroskopunda çevresinde kendine has 32 adet fincan çukurluğu şeklinde girinti ve çıkıntılara sahip virüs partikülleri gözlemlenmektedir. Replikasyonu konakçı hücrenin sitoplazmasında gerçekleşen bu virüsün enfeksiyon oluşturabilmesi için 1- 10 arasında virüs partikülü yeterlidir (Nada & ark., 2008). Norovirüsler hasta kişilerin dışkı ve kusmuğunda bulunmaktadır (Bednar & ark., 1999). Enfekte kişiler aracılığıyla virüs 1 gr dışkıda etrafa 1011 oranında partikül saçabilmektedir (Teunis & ark., 2008). Virüsün dışkıda en fazla olduğu dönem hatalığın ilk günleridir ve hastalar özellikle çocuklar başta olmak üzere virüsü yaklaşık 3 hafta kadar dışkı ile saçabilirler. Bu nedenle norovirüs salgınlarda virüsün kaynağının tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. Virüsün alınan miktarına bağlı olarak inkübasyon süresi 12-60 saat arasında değişebilmektedir (Koopmans, 2005). Norovirüs okul, yolcu gemileri, hastane ve konutlar gibi yarı kapalı mekanlarda yetişkin ve çocuklarda sporadik olgulara ve akut gastroenterit salgınlara sebep olmaktadır (Hedlund & ark., 2000; Lopman & ark., 2002; Vinje ve Koopmans, 1996). Norovirüsün anlamlı etkisine virüsün çevresel dayanıklılığı, büyük insan rezervuarı, düşük enfeksiyon dozu, kısa ömürlü bağışıklığı (maksimum 18 ay) ve farklı yollarla bulaşmasını sağlayan etkenler katkı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra yetersiz işlenmiş musluk suyu ve hasta bir birey tarafından işlenmiş bir gıda da anlamlılığını etkileyebilir (Dubois & ark., 2002; Koopmans ve Duizer, 2004; Votava & ark., 2003). Norovirus enfeksiyonları ile en çok ilişkili olan gıdalar kabuklu deniz ürünleridir. Bu canlılar filtrasyonla beslenmeleri sırasında sulardaki

alg ve virüs gibi parçacıkları toplayarak bünyelerinde konsantre ederler (Lees, 2000; Vasikova & ark., 2005). Klinik belirtileri hafif olan norovirüs enfeksiyonlarının belirtileri kusma, ishal ve nadiren de konvülsiyondur. Hastalığın yayılmasında yaygın olarak belirtisi olmayan enfeksiyonlar neden olmaktadır (Ushijima, 2002). Virüsün bir toplum ya da halkı enfekte etmesini enfeksiyonun ekstra yayılması izler bunun nedeni de norovirüsün yüksek enfeksiyöz tabiata sahip olmasıdır. Bu nedenle ikinci dalga vakaların %50'si kadar büyük ölçekte meydana gelebilmektedir (Koopmans & Duizer, 2004).

Rotavirüs

Reoviridae ailesinin üyesi olan rotavirüsler, zarfsız ve çift zincirli RNA virüslerdir (Bajolet & Chippaux-Hyppolite, 1998). Küp şeklinde olan bu virüsler 60- 80 nm çapa sahiptirler. Viron yapısı bir ya da iki katlı, dış protein ve iç protein tabakalarından meydana gelmiştir. Rotavirüsler insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturanlar (A, B ve C grubu) ve sadece hayvanlarda enfeksiyon oluşturanlar (D,E,F ve G grubu) olarak toplam 7 adet antijenik gruptan oluşmaktadırlar. İnsanlarda yaygın olarak görülen enterik virüsler içerisinde yer alan rotavirüsler aynı zamanda hayvanlarda da hastalığa neden olduklarından etrafın bulaşıcılık oranı artmaktadır bu durum da bireylerin bu konuda hassas davranmaları gerektiğinin önemini vurgulamaktadır (Kapükian & ark., 1996; Mutson & ark., 2000). Rotavirüsler konakçı dışında çevre şartlarına da dayanıklıdırlar (Bajolet & Chippaux-Hyppolite, 1998). Haftalarca musluk sularında ve minimum dört saat de ellerde canlılıklarını koruyabilmektedirler. Ayrıca bu virüsler sert yüzey dezenfektanlarına ve hijyenik el yıkama ajanlarına da oldukça dirençlidirler (Ansari & ark., 1991). Virüsler enfekte kişilerin ishallerinin ilk gününde dışkıının her gramında 108 -1011 virüs parçacığı kadar saçılabilir (Bajolet ve Chippaux-Hyppolite, 1998; Koopmans ve Duizer, 2004). Kötü hijyenik şartlar, kirletilmiş yüzeyler, ellerle ve solunum yoluyla bulaşan rotavirüsün dışkı-ağız yoluyla bulaşmasına zemin hazırlamaktadır (Bajolet & Chippaux-Hyppolite, 1998; Dennehy, 2000; Vasikova & ark., 2005). Enfekte hayvanların etinin doğrudan tüketilmesi ya da kontamine olmuş gıdanın çiğ olarak tüketilmesi sonucu rotavirüs enfeksiyonu meydana gelmektedir (Richards, 2001). Bunun yanında pişirme işleminden sonra kontamine olmuş gıda da virüsün bulaşmasına neden olabilmektedir (Cook & ark., 2004; Svensson, 2000; Vasikova & ark., 2005).

Hepatit A Virüsü

İnsanlarda ateş, baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, ishal, karın ağrısı ve vücudu zayıf düşüren hastalıklara sebep olan Hepatit A virüsü ortalama 27 nm çapında, zarfsız, kübiksimetrik kapside sahip, pozitif polariteli ve tek iplikçikli RNA genomuna sahiptir. Virüsü viral replikasyonunu ise sitoplazmada gerçekleştirmektedir (Cuthbert, 2001). Hepatovirus cinsinde sınıflandırılan Hepatit A virüsü Picornaviridae familyasına aittir. Hepatit A virüsü atık su, gıda ürünleri, kirletilmiş toprak ve kontamine olmuş su yoluyla bulaşmaktadır (Bosch, 1998; Cook & Rzezutka, 2006). Bundan dolayı içme suyu (Divizia & ark., 2004; Tallon & ark., 2008) ve gıda (Hutin & ark., 1999; Lees, 2000; Pebody & ark., 1998) virüsün bulaşmasında önemli etkenlerdir. Hepatit A virüsü canlılığını farklı ortamlarda özellikle gıda, su ve farklı toprak tiplerinde uzun süre koruyabilmektedir (Rzezutka & Cook, 2004). Virüsün çevrede canlılığını uzun süre koruyabilmesinden dolayı su, enfeksiyonun en önemli kaynağı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca farklı toprak tiplerinde de canlılığını uzun süre koruyabilen virüs 12 haftaya kadar enfeksiyöz özellikte kalabilmektedir (Rodriguez-Lazaro & ark., 2011; Sobsey & ark., 1989). Musluk sularında yaklaşık 60 gün (Enriquez & ark., 1995), nehir sularında 6 haftadan uzun (Springthorpe & ark., 1993), yeraltı sularında yaklaşık 8 hafta (Sobsey & ark., 1989) ve deniz sularında yaklaşık olarak 30 hafta kadar bir süre zarfında canlılığını koruyabilmektedir (Crance & ark., 1998). Hasta kişiler semptom göstermeye başlamadan 7-10 gün öncesinden virüsü dışkıları ile saçabilmektedirler. Esas bulaşma fekal oral yolla olmasına

rağmen Hepatit A virüsü kişiden kişiye temas ile de bulaşıcı olabilir (Bosch & ark., 2005). Yaygın olarak kullanılmamakla beraber Hepatit A virüsüne karşı aşı ile korunmak mümkündür. Dünya genelinde 1 yıl içerisinde yaklaşık olarak 1.5 milyon Hepatit A klinik vakası bildirilmektedir (Franco & ark., 2012). Enfeksiyonun yoğunluğu ise dünyanın farklı bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca kanalizasyon arıtımı ve hijyenik şartları kötü, gelişmekte olan ülkelerde çocukların %90'ı 10 yaşından önce Hepatit A virüsüne yakalanmıştır (Jacobsen & Wiersma, 2010).

Hepatit E Virüsü

Küçük, zarfsız, pozitif polariteli olan Hepatit E virüsü tek iplikli bir RNA virüsüdür (Green & ark., 2000). Ortalama olarak 32 nm çapa sahiptir (Taremi & ark., 2005). Kötü hijyenik şartlara sahip gelişmekte olan ülkelerde salgınlara neden olan bu virüsün epidemik ve sporadik formları tespit edilmiştir. Ayrıca dışkı ile bulaşmış içme suları da virüsün kontaminasyonuna neden olmaktadır (Ertürk & ark., 2003). Bunun yanında yapılan bazı çalışmalar bulaşmanın sürekli kan nakli yapılan kişilerde hemodiyalize giren hastalarda ve transplasental yolla meydana geldiğini saptamıştır (Khuroo & ark., 1995; Taremi & ark., 2005). Hepatit E virüsünün inkübasyon süresi yaklaşık 2-9 hafta sürmektedir. Nadiren de olsa insandan insana bulaşabilen virüs esas olarak fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Enfeksiyona maruz kalmış bireylerde karın ağrısı ve ateş gibi bulgulara sıkça rastlanılmaktadır. Gebe bireylerde Hepatit E virüsü enfeksiyonuna bağlı olarak ölümler tespit edilmiştir (Taremi & ark., 2005). Coğrafi bölge, sosyoekonomik düzey, yaş ve farklı risk düzeyleri enfeksiyonun görülme sıklığını önemli ölçüde etkileyen faktörlerdir (Cevrioglu & ark., 2004).

Adenovirüs

Orta boyutlu (70-90 nm) zarfsız DNA virüsü olan Adenovirüsler ikosahedral simetrlili ve elektron mikroskopik görünümlü virüslerdir (Votava & ark., 2003; Vasikova & ark., 2005). Yaygın olarak görülen adenovirüs kuşlar ve insanlar dahil olmak üzere farklı memelileri enfekte edebilen bir virüs çeşididir. Başta solunum yolu hastalıkları olmak üzere gastroenterit ve konjunktivit benzeri farklı hastalıklara da yol açabilmektedir (Allard & ark., 1990; Bresee ve Glass, 1999). İnsanların gastroenteritislerinin genelinde adenovirüs tip 40 ve tip 41 tespit edilmiştir. Virüsün fekal-oral yolla bulaşmasından sonra inkübasyon süresi 3-10 gün arasında değişmektedir ve genel olarak yaklaşık bir hafta devam eden ishal bazen de ateş ve kusma meydana gelebilir (Gomora & ark., 2007; Matson & ark., 2000). Enterik adenovirüsler rotavirüslerden sonra 4 yaş ve altındaki çocuklarda akut gastroenteritin başlıca nedenlerinden ikincisi olarak bilinmektedir (Allard & ark., 1990; Bresee ve Glass, 1999). Adenovirüslerin bulaşma yolları kişiden kişiye direkt temas, dışkı-ağız, solunum ya da çevresel yollar olarak tespit edilmiştir. Bu virüsler solunum, göz ve sindirim sistemi ile ilgili hastalıklara yol açabilmektedirler. Klinik vakaların genelinde belirtiler oldukça hafiftir. Adenovirüs persistent asemptomatik hastalıklara yol açmakla beraber enfekte ettiği konakçıların bademciklerinde, lenf bezlerinde ve bağırsaklarında görülebilirler. Ayrıca enfeksiyondan sonra virüsün büyük bir kısmı aylarca hatta yıllarca dışkı ve solunum salgılarıyla saçılabilir. Enterik adenovirüsler dışkı- ağız yoluyla bulaşırken enterik olmayan serotipler ise aerosol ve direkt temas ile bulaşmaktadır. Bunun yanı sıra su ile kontamine olmaları sonucu çocuklarda konjunktivite sebep olmaktadır (Greening, 2006).

Astrovirüs

Tek zincirli RNA virüsleri olan Astrovirüsler (HAsV) ilk olarak 1975 yılında İngiltere'de tespit edilmiştir (Moser & Cherry, 2005). 28-30 nm çapa sahip, küresel, zarfsız, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Astrovirüsler insanlarda, kuzu, domuz, buzağı ve ördeklerde astroviral ishalleri neden olmaktadır. Enfeksiyonunun inkübasyon süresi 3-4 gün olan astrovirüs

vakalarında ishal, ateş, halsizlik, bulantının yanı sıra bazen de kusma meydana gelebilir. Astrovirüsün 8 serotipi mevcuttur ve bunlar içinde gıda kaynaklı ishal vakalarında en çok tespit edilen HAsV-1 serotipidir. Astrovirüs vakalarında 5-6 gün süreli ishal görülür bazen süreli ishalle beraber kusma, karın ve baş ağrısı da meydana gelebilmektedir (Greening, 2006). Gıda kaynaklı ishal vakalarının %7-8'inde astrovirüsler tespit edilmiştir (Conner ve Raming 1997). Çoğunlukla kurumsal tesislerde görülen astrovirüs salgınlarında ishal 2-3 gün devam ederken virüsün dışkı ile saçılması yaklaşık 14 gün sürebilmektedir. Gıda ve su kaynaklı olan astrovirüsler dışkı-ağız yoluyla kontamine olup ishal salgınlarına kimi zaman hastaneye yatırılmaya kadar da gidebilir (Yamashita & ark., 1991; Walter & Mitchell, 2000; Vasikova & ark., 2005). Astrovirüsün gıda ile kontamine olduğuna dair epidemiyolojik veriler sınırlı iken enfeksiyonların kirli su ve kabuklu deniz ürünlerinden kaynaklandığı saptanmıştır (Oishi & ark., 1994; Appleton, 2001). Kabuklularda astrovirüs dahil patojenik enterik virüsler RT-PCR ve hibridizasyon metoduyla tespit edilmiştir (Le Guyader & ark., 2000). İnsani astrovirüsler dünya çapında yaygın olmakla beraber çocuklarda akut ve bakteriyel olmayan ishal hastalarının %2-9' u ile yakından ilişkili ve gerçek insidans oranı yaklaşık % 61'e ulaşabilmektedir (Maldonado & ark., 1998; Bosch & ark., 2014).

Enterovirüs

28-30 nm çapa sahip enterovirüsler virüs genomu düz, ikosahedral simetrik ve tek iplikli RNA virüsleridir. Sık görülen virüsler grubunda yer alan insani enterovirüsler enterik yolla bulaşmaktadır (Acha ve Szyfres, 2003; Cliver, 2000). Poliovirüs ve Echovirüsler enterovirüs grubunda yer alan ve gıda kaynaklı enterite neden olan virüslerdendir. Enterovirüslerin morfolojik ve kimyasal özelliklerini gösteren poliovirüsler oda sıcaklığında günlerce, +4°C'de haftalarca ve -20°C'de birkaç yıl canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Pastörizasyon işlemine dayanıklı olabilmekle beraber süt, krema ve dondurma gibi ürünlerde hayatta kalabilirler (Ustaçelebi, 1999). Bu virüsler çocuklarda ve bebeklerde birçok hastalığa yol açmaktadır (Acha & Szyfres, 2003; Cliver, 2000). Çevre şartlarına dayanıklı olan bu virüsler haftalarca canlılıklarını koruyabilirler. Ayrıca asidik ortama (pH: 3-5) dirençli olduklarından mide suyuna direnç gösterirler (Votava & ark., 2003). Dışkı-ağız yoluyla bulaşan enterovirüslerin belirli türleri aerosol yolla da bulaşabilmektedir (Bednar & ark., 1999). Konakçısına bulaşık su ve gıda ile girip sindirim yolunda çoğalan bu virüs diğer organlara da geçip aseptik menenjitin yanı sıra bazen de paraliz gibi ölümcül hastalıklara yol açabilmektedir (Lees, 2000). Doku kültür metotlarının gelişmesinin ardından tanımlanan echovirüslerin fiziksel ve epidemiyolojik özellikleri poliovirüslerle benzer olduğundan Enterovirüs grubu içerisinde yer almıştır fakat bu virüsler laboratuvar hayvanları için patojen olmamaları ve serolojik farklılık göstermeleri enterovirüslerden farklıdır. Bu virüsler bağışıklık sistemi yetmezliği olan kişiler ve yaşlılarda ciddi hastalıklara yol açabilirler. Echovirüs 18 ve Echovirüs 20 başta olmak üzere bu virüsler bebeklerde diyareye sebep olmaktadır (Ustaçelebi, 1999; Şimşek, 2007).

Tick- Borne Encephalitis (TBE)

Tek zincirli RNA virüsü olan Tick- Borne Encephalitis (TBE) ortalama olarak 40-60 nm çapa sahiptir (Gomara & ark., 2007; Kapikann, 1996). Antijenik olarak farklılık gösteren ve yetmiş yakın virüs içeren Flaviviridae ailesi içinde yer almaktadır (Porterfield, 1980). Avrupa, Sibirya ve Uzak Doğu olmak üzere üç tipi bulunan bu virüs ilk olarak 1937 yılında izole edilmiştir (Labuda & Randolph, 1999). İnsanların TBE virüsünü taşıyan keneler tarafından ısırılmasıyla ya da süt hayvanlarının keneler tarafından ısırılıp virüsün süte geçmesinin ardından kontamine sütün pastörizasyon işlemine tabi tutulmadan tüketilmesi sonucunda enfeksiyon meydana gelmektedir (Gomara & ark., 2007; Kapikann, 1996). Klinik seyri bifazik olan TBE virüsünün inkübasyon süresi 7-14 gün arasında değişmektedir. Inkübasyon süresinin ardından tipik olmayan influenza gibi hastalıklarla beraber ateş, baş ağrısı, yorgunluk, myalji

gibi belirtiler meydana gelir ve ardından santral sinir sistemi etkilenmeye başlar (Kaiser, 1999). Enfeksiyonun ikinci aşamasında ateş tekrarı ve menenjit belirtileri devam eder. Ekstrapiramidal ve serebellar semptomlar iyileşmenin ardından aylarca devam eden ve encephalitis belirtilerinin en önemli semptomlarıdır. İncelenen bazı salgınlarda virüsün mortalitesi %1-5 arasında farklılık göstermektedir (Schoub & ark.,2004).

Koronavirüsler

Bir asra yakın geçmişi olan Coronavirüs ailesine ait virüsler ilk olarak tavuklardan izole edilmiştir. (Weiner, 1987). Başta memeli hayvanlar ve kuş türleri olmak üzere birçok canlıda solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna neden olan sağlık problemleri oluşturmaktadırlar. (Perlman & Netland, 2009; Li & ark., 2006). Morfolojik olarak zarf ve sarmal bir kapside sahip RNA genomu içeren tek zincirli, pozitif anlamlı mikroorganizmalardır. Morfolojik görüntüleri içerisinde özellikle zarf üzerinde yer alan taç şeklinden dolayı “coronavirus” olarak isimlendirilmişlerdir. (Maier & ark., 2015; González & ark., 2003). Genetik materyali nükleokapsid, zarf ve zar proteinleri tarafından oluşturulan küreye benzer bir yapının içinde bulunur. Dikensi çıkıntılar ise virüsün hasta edebileceği hücreleri belirler ve hücrelerdeki reseptörlere bağlanır (Evren & ark., 2020). Coronavirüsler (Coronaviridae) Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus olmak üzere 4 grupta incelenmektedir. (Cui & ark., 2019; Jackwood ve De Wit, 2020). İnsan ve hayvanları enfekte eden grup Alfa ve beta coronavirüsler içerisinde yer alırken gamma ve kanatlı hayvanları etkileyen coronavirüsler ise delta grup içerisinde yer almaktadır (Decaro & ark., 2020). Fakat hayvansal bazı coronavirüsler insanları enfekte ederek salgınlara yol açabilmektedir. Ara konakçıları misk kedisi ve deve olan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) ve Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) virüslerinin rezervuarının ise yarasa olduğu bilinmektedir (Bin Salem & ark., 2020; Çöl & ark., 2020). Bu virüsler mutasyona kolay uğrayabildiklerinden dolayı diğer virüsler arasında önemli bir yere sahiptirler. Mutasyonlar sonucunda virüslerin virulansı, organ affinitesi ve konakçı çeşitliliğine neden olması sonucu birçok farklı virüs tiplerinin oluşumuna neden olmaktadır (Decaro & ark., 2020). Bu mutasyonlardan alfacoronavirüslerden 229E, NL63; betacoronavirüslerden HKU1, OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV’ler insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır (Jackwood ve De Wit, 2020; Venkatesan & ark., 2010). Bu mutasyonlar içerisinde Betacoronavirüsler SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi insanlarda kuvvetli virulans gösteren tipleri içerisinde barındırmaktadır (Fehr & Perlman, 2015; Feyzioğlu, 2020; Hasöksüz & ark., 2020). Genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan coronavirüslerin ortamın rutubeti, ısısı ve kontamine yüzeyin dokusu gibi faktörlere bağlı olarak değişen bir dayanıklılık süreleri söz konusudur (Çöl & ark., 2020; Hasöksüz & ark., 2020).

SARS CoV-2 ve Tanımlanması

Yeni bir coronavirüsün mutasyonu dünya çapında hızla yayılmış ve binlerce insanı enfekte ederek küresel bir salgına dönüşmüştür. Ocak 2020'nin sonunda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) -World Health Organization (WHO) pandemi olarak tanımlamış ve tüm dünyada küresel bir acil durum ilan etmiştir. Yeni coronavirüs; new/ novel CoV - nCoV olarak adlandırılan virüs ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde izole edilmiştir. Yapılan biyo informatik analizlerle 2003 yılında ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu enfeksiyon virüsü (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS) ile olan benzerliğinden (%79-80 genomik benzerlik) (Zhou & ark., 2020) dolayı onun ikinci nesil mutasyonu anlamında SARS-related coronavirus (SARSrCoV) veya SARS CoV-2 olarak adlandırıldı. (Lu & ark., 2020). WHO bu enfeksiyonu 2019'un son zamanlarında ortaya çıkmasından dolayı COVID-19 olarak adlandırmıştır (Huang & ark., 2020).

Gıda ile Kontaminasyonu

İnsanları enfekte eden virüslerin çoğu hayvan kökenlidir. Geniş bir yayılma spektrumuna sahip olan zoonotik virüsler doğrudan veya dolaylı araçlarla insanlara bulaşabilirler (Rodríguez-Lázaro & ark., 2012). SARS ve MERS gibi daha önceki koronavirüs salgınları ile ilgili kayıtlar, insanların gıda aracılığıyla koronavirüsle enfekte olmadığını göstermektedir (Sun & ark., 2020; WHO, 2020a). Soğuk algınlığına yol açan ve insandan insana bulaşan koronavirüslerin SARS etkeninin ortaya çıkmasıyla birlikte zoonotik virüs olduğu görülmüştür (Evren & ark., 2020). Gıda endüstrisinin bu tip virüslere karşı gerekli tedbirleri alması gerekmektedir (Rodríguez-Lázaro & ark., 2012). Gıdalar ile insanların COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma oranının düşük olmasının nedeni Cov-19 virüsünün de diğer virüsler gibi gıdalarda çoğalamaması ve virüsün gıda ürününün yüzeyinde bulunması durumunda bulaşıcı viryon sayısının zaman içerisinde azalmasıdır. (Anelich & ark., 2020). Bu durum teorikte böyle olsa bile bir kişinin gıda kontaminasyonu sonucunda Covid-19 virüsüne yakalanma riskinin daha da azalması için gıdanın pH'sı, su aktivitesi, ısıl işlem uygulamaları ve tüm bu önlemleri kontrol etmeye yönelik prosedürlerin daha etkin bir şekilde kullanılması gerekmektedir (Tayar, 2010). Zarflı bir virüs olan koronavirüs yağlı bir zar ile çevrili olduğundan sabun ya da etkin bir elde yıkama bulaşık deterjanı, virüsü uzaklaştırmada oldukça etkilidir. Pişirme işlemi gerektirmeden tüketime sunulan taze meyve ve sebze gibi ürünler su ile yıkanmalıdır. Gerekli durumlarda, az miktarda su ve sabun ile sebze fırçası yardımıyla yüzeyleri ovalanarak yıkanabilirler. Ancak miktarı ne kadar az olursa olsun sabun ile yıkanmış meyve ve sebzeler çok iyi bir şekilde durulanmadan kesinlikle tüketime sunulmamalıdır. Aynı zamanda bakteri ve virüsleri öldürmede sirke gibi popüler evsel uygulamaların etkinliği de tam olarak bilinmemektedir (Anonim, 2020a). Gıdalarda çoğalamayan koronavirüslerin; çoğalabilmeleri için mutlaka bir hayvan ya da insanın ev sahipliği yapması gereklidir (Shariatifar & ark., 2019). Söz konusu viral hastalıklar olunca hedef “gelişme” değil, gıdanın viral hastalık etmeninden korunmasıdır (Bosch & ark., 2018). Koronavirüsün gıda aracılığıyla bulaştığına dair sonuçlar olmasa da, bulaşma riskinin minimize edilebilmesi için gıda güvenliği uygulamalarına mevcut durumdan daha çok önem verilmelidir (WHO, 2020b). Eller düzenli olarak yıkanması, pişmiş ve çiğ gıdaların ayrı tutulması, pişirme işlemi için yüksek sıcaklık uygulamaları ve gıdaların buzdolabında muhafazası gibi hijyen kurallarına uymak son derece önem taşımaktadır (Eslami & ark., 2020). Bu kuralların yanı sıra, işyerlerinde el yıkama ve dezenfeksiyon için belirli noktalar bulunmalıdır (Tayar, 2010; WHO, 2020). Gıda endüstrisinde koronavirüs inaktivasyonu amacıyla, dezenfektan kullanımı (serbest klor ve türevleri, alkol, ozon, kuaterner amonyum bileşikleri), UV ışınlar, yüksek sıcaklık ve basınç uygulamaları gibi yöntemler kullanılmaktadır (Anelich & ark., 2020; Jawed & ark., 2020; Shariatifar ve ark., 2019; Quevedo-león & ark., 2020). Gıda sektörü; gıda güvenliğini sağlamak, gıdanın üretildiği, işlendiği ve teslim edildiği ortamlarda SARSCoV-2'yi tespit etmek, yüzeyleri ve çalışma ortamlarını uygun şekilde sterilize etmek gibi birçok zorlukla karşılaşmıştır. Tedarik zincirinin son kademelerinde daha fazla insan dahil olduğundan daha fazla önlem gerektirmektedir (Rizou & ark., 2020). Gıda endüstrisi için geçici rehberlik, sık ve etkili el yıkamanın, sanitasyonun gıda işleme, üretim ve pazarlamanın her aşamasında uygulanması gerektiği önerilmiştir. İlk olarak, gıda ile temas eden ellerin, yüzeylerin ve tüm kapların yıkanması, dezenfekte edilmesi veya uygun işleme sıcaklıklarının uygulanması gibi patojen kontaminasyonunu önlemek için zaten bilinen ve kullanılan gıda güvenliği prosedürleri uygulanmalıdır. Preseptomatik ve asemptomatik insanlar virüsün yayılmasında bir araç konumunda olduklarından gıda endüstrisindeki personel sağlıklı olmalı ve SARS-CoV-2 açısından test edilmelidir (Chodak & ark., 2020). Gıda sektöründeki öncelik gıda endüstrisinde ve gıda tedarik zincirinin bağlı alanlarında görev alan personelin, işleme ve hazırlama tesislerindeki fiziksel mesafeleri göz önünde bulundurularak sağlıklı kalmalarıdır. Virüsün bulaştığı personele evde izole kalması için imkân verilmelidir (Olaimat & ark., 2020; Shadidi,

2020). Geçmiş yıllarda meydana gelen SARS-CoV ve MERS-CoV günümüzde de SARS-CoV-2' nin neden olduğu salgını konu alan raporlarda, koronavirüslerin gıdaların tüketilmesi sonucu hastalığa sebep olduğuna ilişkin bir kanıt saptanmamış fakat hayvansal çığ gıdaların bu virüslere karşı oldukça hassas olduğu ve aynı zamanda bu gıdaların virüsün bulaşmasında taşıyıcı olarak rol alabildikleri tespit edilmiştir (Desai ve Aronoff, 2020).

Gıda Ambalajlarıyla Kontaminasyonu

COVID-19 virüsü için gıda, gıda işleyicileri ve gıda paketleri hastalık için risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (WHO, 2020a). Ancak virüsün yüzeyler üzerindeki birkaç saat ile birkaç gün arasındaki sürekliliğine dayanarak, temizlik ve dezenfeksiyon virüsü kontrol etmenin en iyi yolu olarak önerilmiştir (Eslami & ark., 2020; Türk Standartlar Enstitüsü, 2020). Son çalışmalarda, farklı yüzeylerde COVID-19 virüsünün canlı kalma süresi değerlendirilmiş olup virüsün plastik ve paslanmaz çelikte 72 saat bakırda dört saat ve kartonda 24 saate kadar canlı kalabileceği tespit edilmiştir (Ong & ark., 2020; WHO, 2020a). Koronavirüslerin ortamlarda çok uzun süreler canlı kalabileceğini bildiren çalışmalar virüsten korunmak için genel hijyen kurallarına uyulmasına mutlaka dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (Eslami & ark., 2020; van Doremalen & ark., 2020; WHO, 2020a). Çalışmalar, SARS ve MERS gibi diğer koronavirüsler gibi SARS-CoV-2'nin de oda sıcaklığında metal, cam ve plastik gibi cansız yüzeylerde canlılığını koruduğunu göstermiştir (Kampf & ark., 2020). Yapılan bazı çalışmalar SARS-CoV-2'nin 56 °C'lik bir sıcaklıkta 90 dakikada ya da 67 °C'lik bir sıcaklıkta 60 dakikada inaktif olabileceğini öne sürmektedir (Henwood, 2020). Kampf & ark., (2020), yaptıkları çalışmada virüsün, cam ve banknot gibi yüzeylerde 22 °C sıcaklıkta ve %65 bağıl nemde 4 gün boyunca, çelik ve plastik gibi pürüzsüz yüzeylerde ise 7 gün stabil kaldığını tespit etmişler. Kumaş ve ahşap benzeri pürüzlü yüzeylerde ise 2 güne kadar canlı kalabileceği de belirtilmiştir (Chin & ark., 2020). Koronavirüs grubundan SARSCoV ve MERS-CoV ile ilgili yapılan çalışmalar sıcaklık, rutubet ve ışık gibi değişkenlere bağlı olarak farklı yüzeylerde hayatta kalabileceklerini göstermiştir (Ong & ark., 2020). Gerekli hijyen kurallarının uygulanması ile virüslerin gıdalara bulaşmasının engellenebileceği saptanmıştır (Shariatifar & ark., 2019). Koronavirüsler uygulanan pişirme sıcaklıklarına (70°C) duyarlı olduklarından az pişmiş ve çığ ürünlerin tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Ayrıca çapraz kontaminasyon da hem bakteri hem de gıda kaynaklı viral etmenler açısından mutlaka engellenmelidir (Pressman & ark., 2020; Shariatifar & ark., 2019). Tüm bulaşıcı hastalık salgınları sırasında olduğu gibi COVID-19 salgını sırasında da insan sağlığının korunması amacıyla güvenli su, sanitasyon ve hijyenik koşullarının sağlanması gerekmektedir. COVID-19 pandemisi de dahil olmak üzere, enfeksiyon hastalıklarla mücadelede güvenli su temini etkili bir hijyen sağlamak amacıyla insan sağlığını desteklemede önemli bir rol oynamaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020a; Odih & ark., 2020; Tayar, 2010; WHO, 2020b).

Gıdalarda Bulunan Virüslerin Tespit Yöntemleri

Hücre kültüründe çoğalma yoluyla bulaşıcı virüslerin tespiti veya moleküler teknikler (PCR gibi) ile viral genomların saptanması ilkeleri virüslerin tespit edilebilmesi için iki ana kuraldır. Temel olarak hücreye zarar veren etkilerin oluşumuna dayanan hücre kültürü ile tespit metodu; virüslerin plak tayini ve en muhtemel sayı tespiti ile yapılmaktadır. Gerçek zamanlı PCR tespitleri yüksek hız, hassaslık, tekrarlanabilirlik ve kirliliğin minimum düzeye indirgenebilmesi özelliklerinden dolayı son dönemlerde önem kazanmıştır. Sürekli olarak geliştirilen bu yöntemler gıda virolojisi alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bosh & ark., 2011; Hennechart Collette & ark., 2015; Marti & Barardi 2016). Gıdalardaki virüslerin saptanmasında ekstraksiyon, genomik materyalin saflaştırılması ve moleküler yöntemler ile belirleme (RT-qPCR- revers transkriptaz kantitatif PCR) olmak üzere 3 kademe vardır (Summa & ark., 2012). Gıdalardaki virüs bulaşmalarının düşük olduğu durumlarda virüsün daha büyük

hacimde yer aldığı elüsyon tamponunda ilk önce konsantre hale getirilmesi gereklidir. Konsantrasyon metodunun belirlenmesi, gıda matrisi ve eluant'a bağlıdır. Ultrafiltrasyon ve ultrasantrifüjleme, immunomanyetik ayırma ve presipitasyon (polietilen glikol (PEG) ile) teknikleri en çok kullanılan konsantrasyon yöntemleridir (Bosch & ark., 2011; Summa & ark., 2012).

Gıdalarda Bulunan Virüslerin İnaktivasyonu ve Önlenmesi

İnsanlara su veya gıda ile bulaşan virüsler genellikle enfekte insanların bağırsaklarından kaynaklanmaktadır. İnsan dışkıında bulunan virüslerin kontamine olduğu üç ana yer vardır. Bu yerler; yıkanmamış ellerle temas edilen gıda ya da çevre yüzeyi, dışkının arıtılmadan direkt toprak ya da suya kontamine olmasının ardından atık suyun yetersiz şekilde dönüştürülmesinden meydana gelmektedir. Bu kontaminasyon kaynaklarına bağlı olarak yeterli düzeyde el hijyeninin sağlanması kontamine ellerle gıda ya da çevre yüzeylerine virüsün kontamine olma riskini büyük ölçüde azaltmaktadır (Bosch & ark., 2016; Cliver, 2009). Bunun yanında meyve ve sebzeler hasat öncesinde kontamine sulama suyu ya da organik gübre ile kontamine olabilirler ayrıca virüsün kirli sulardan kabuklu deniz hayvanlarına bulaşma potansiyeli de mevcuttur (Lees, 2000). Bu nedenle taze ürünler ve kabuklu deniz ürünleri yüksek riskli gıdalar sınıfında yer almaktadır (Beart ve Uyttendaele, 2009). Fiziksel yöntem olarak pişirme gibi ısı işlem uygulamaları virüslerin inaktivasyonu için etkili yöntemdir. Virüs inaktivasyonu ısı ya da dondurularak kurutulmuş gıdalarda uygulanabilmektedir (Cliver, 1990). Ancak soğutma veya dondurma işlemleri virüslerin inaktivasyonunda aynı etkiye sahip değildir (Cliver, 2015; Croci & ark., 2005). UV yöntemi gıdanın iç gıda ambalajlarında virüslere karşı etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. İyonize radyasyon virüslere karşı etkin bir yöntem değildir. Ancak virüs sayısı düşükken, kabuklu deniz ürünleri gibi gıdalarda virüslerin inaktivasyonunda bu yöntem pişirme işleminden daha etkilidir (Cliver, 1990). Fiziksel yöntemlerden olan bir diğer metot da kurutmadır. Ancak sıkça uygulanan bu yöntem bazı enterik virüsleri rahatlıkla inaktive edebilirken Hepatit A ve Norovirüs inaktivasyonu için etkili bir yöntem değildir. Klor, ozon gibi güçlü oksitleyicilerin bakterilerin yıkımlanması amacıyla geliştirilmiş olmalarının yanı sıra virüslere karşı da dezenfeksiyon işleminde etkili olabilmektedir (Deng & Cliver, 1995; Cliver, 2015). Gıdalar asitlik yönünden kıyaslandıklarında düşük pH'ya sahip gıdalar, nötrale yakın pH'ya sahip gıdalara oranla, farklı depolama sıcaklıklarında virüs bulundurma yönünden daha düşük orana sahiptirler.

Sonuç

Yaptığımız literatür taramaları sonucunda koronavirüsün gıdalarla bulaşma riskinin olmadığı tespit edilse de çevresel koşullar altında yüksek dirençlilik gösteren gıda kaynaklı virüsler sağlığımızı tehdit etmektedir. Gıda kaynaklı virüslerin çevresel şartlarda canlılıklarını sürdürmeleri, ısı, ortamın tuz dengesi, organik asitlerin varlığı gibi unsurlara bağlıdır. Gıda kaynaklı virüslerin çoğu serbest klor ve hipokloritlere duyarlıdır ancak düşük pH'ya deterjanlara ve lipid çözücülere dirençlidirler. Böyle virüsler temel olarak fekal-oral yol ile ve gıdalar vasıtasıyla yayılmakta, gastroenterit ve ishal gibi birçok hastalığa yol açmaktadır. Virüslerin çoğu donmuş ve soğuk muhafaza koşullarında uzun süre enfektif olma özelliklerini korurlar. Dolayısıyla donmuş gıdaların çiğ olarak tüketilmeleri sonucunda da enfeksiyon gelişebilmektedir. Gıda kaynaklı virüslerin gıdalar ile bulaşmasını engelleyebilmek için aşağıdaki kuralları benimsemek gerekmektedir.

- Personel hijyenine uyulmalı, doğru el hijyeni uygulamaları sağlanmalı,
- Gıda işleme bölümünde çalışan personel gerekli şekilde eğitilmeli ve mevcut durum hakkında bilgilendirilmeli,

- İçme ve kullanma suları “İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmeliğe” uygun olmalı, &
- Başta kabuklu deniz hayvanları olmak üzere su ürünlerinin bulunduğu yerlere kanalizasyon suları akıtılmamalı,
- Gıda üretiminde kullanılan pastörizasyon işlemlerinde sıcaklık-süre normlarına dikkat edilmeli,
- Gıdalara uygulanan ısıtma, kurutma, kimyasal maddelerle muamele gibi işlemler virüslerin inaktive olmasında etkili olan metotlardır, bu metotlar uygun şekilde uygulanmalı,
- Fekal kontaminasyon engellenmeli, Çapraz kontaminasyon önlenmeli,
- Virüs kontaminasyonunda rol alan sinek, böcek ve diğer haşerelerle etkin bir şekilde mücadele edilmeli,
- Enfekte kişiler ile aynı ortamda bulunulmaktan kaçınılmalı, Maske takmaya özen gösterilmeli,
- Hastalık semptomu gösteren kişilerden en az 2 m uzak durulmalı, Gerekli bütün tedbirler benimsenmeli ve uyulmalıdır.

KAYNAKÇA

Acha, P.N. & Szyfres, B., (2003). Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals. 3rd ed. Pan American Health Organization, Washington.

Ackermann, HW. (2007). 5500 Phages examined in the electron microscope. *Arch Virol*, 152, 227- 243.

Ackermann, HW. (2011). Phage or Phages. *Bacteriophage*, 1(1), 52-53. Allard, A., Girones, R., Juto, P., Wadell, G., (1990). Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 28, 2659-2667.

Andreoletti, O. (2009). EAPM. "The use and mode of action of bacteriophages in food production. Scientific opinion of the panel on biological hazards - Endorsed for public consultation 22 January 2009 - Public consultation 30 January - 6 March 2009", *The EFSA Journal*, 1076, 1-26.

Anelich, L.E.C.M., Lues, R., Farber, J.M. & Parreira ,V.R. (2020). SARS-CoV-2 and risk to food safety. *Frontiers in Nutrition*, 7:580551, doi: 10.3389/fnut.2020.580551.

Anonim. (2020a). Food safety, nutrition, and wellness during COVID-19. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/2020/03/25/food-safety-nutrition-and-wellnessduring-covid-19/>

Ansari, S.A., Springthorpe, V.S. & Sattar, S.A. (1991). Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Reviews of Infectious Diseases*, 13, 448-461.

Appleton, H., (2001). Norwalk virus and the small round viruses causing foodborne gastroenteritis, in: *Foodborne Disease Handbook: Viruses, Parasites, Pathogens and HACCP*. 2nd ed., vol. 2 (Y. H. Hui, S. A. Sattar, K. D. Murrell, W.-K. Nip, and P. S. Stanfield, eds.) (pp 77-97). New York. Marcel Dekker

Baert, L., Uyttendaele, M., Van Coillie, E. & Debevere, J. (2008). The reduction of murine norovirus 1, B-fragilis HSP40 infecting phage B40-8 and E-coli after a mild thermal pasteurization process of raspberry puree. *Food Microbiol* 25:871-4.

Baert, LJ. & Uyttendaele, DM. (2009). The efficacy of preservation methods to inactivate foodborne viruses. *Int J Food Microbiol.*, 131: 83–94.

Bajole, O. & Chippaux-Hyppolite, C., (1998). Rotavirus and other viruses of diarrhea. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 91, 432-437.

Bednar, M., Frankova, V., Schindler, J., Soucek, A. & Vavra, J., (1999). *Medical Microbiology* (in Czech). 1st ed. (Reissue). Publisher Marvil, Prague. 558 pp.

Bhardwaj, N., Bhardwaj, SK., Deep, A., Dahiya, S. & Kapoor, S. (2015). Lytic Bacteriophages as Biocontrol Agents of Foodborne Pathogens. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(11). 708-723.

Bidawid, S., Bosch, A., Cook, N., Greening, G., Taylor, M. & Vinje, J. (2009) Editorial. *Food and Environmental Virology*, 1, 1–2.

Bin Salem, S. & Jagadeesan, P. (2020). COVID-19 from Food Safety and Biosecurity Perspective, *The Open Food Science Journal*, 12,1-2.

Bosch, A., (1998). Human enteric viruses in the water environment: a minireview. *Internal Microbiology*, 1, 191-196.

Bosch, A., Abad, F.X. & Pinto, R.M. (2005). Human Pathogenic Viruses in the Marine Environment. Chapter 5. Ed. Belkin S, Colwell RR; Oceans and Health: Pathgens in the Marine Environment. ISBN: 978-0-387-23709-1.

Bosch, A., Gkogka, E., Le Guyader, F. S., Loisy-Hamon, F., Lee, A. & van Lieshout, L., (2018). Foodborne viruses: Detection, risk assessment, and control options in food processing. *International Journal of Food Microbiology*.285, 110–128.

Bosch, A., Pinto, R. M. & Guix, S. (2016). Foodborne viruses. *Current Opinon in Food Science*. 8, 110-119.

Bosch, A., Sánchez, G. & Abbaszadegan, M. (2011). Analytical methods for virus detection in water and food. *Food Anal Methods.*, 4(1): 4-12. DOI: 10.1007/s12161-010-9161-5

Bresee, J. & Glass, R., (1999). Astrovirus, enteric adenovirus and other enteric viral infections, in: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice* (R. L. Guerrant, D. H. Walker, and P. F. Weller, eds.), Churchill Livingstone (pp.1145-1153). New York.

Brüssow, H. & Kutter, E. (2005). Phage ecology. In E. Kutter, A. Sulakvelidze (Eds.), *Bacteriophages: Biology and applications* (pp. 129-163). Florida Boca Raton CRC Press.

Carter, MJ. (2005). Enterically infecting viruses: pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection. *J Appl Microbiol* 98:1354

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2020 a). Water Transmission and COVID19. Erişim tarihi ve adresi 15.05.2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>.

Cevrioglu, A.S., Altindis, M., Tanir, H.M. & Aksoy, F.(2004). Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey. *J Obstet Gynaecol Res*, 1, 48-52.

Chaitanya, K. V. (2019). Structure and Organization of Virus Genomes. *Genome and Genomics: From Archaea to Eukaryotes*, 1–30.

Chin, AW., Chu, JT., Perera, MR., Hui, KP., Yen, H-L. & Chan, MC. (2020) Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020.

Christopher, J., Burrell Colin, R., Howard Frederick, A. & Murphy, Y (2017). *Virus Replication enner and White's Medical Virology* (Fifth Edition) Chapter 4, Sayfa 39-55 Australia.

Cliver, D.O. (2000). Viruses - detection. In: Robinson R.K. (Ed). *Encyclopaedia of Food Microbiology*, Vol. 3. Academic Press, London. 2274-2279.

Cliver, D.O., (1997). Virus Transmission via Food, *Food Technology*, VOL. 51, NO. 4:71-78.

Cliver, DO. (1990). Food virology. *Biotechnol Biotechnol Equip.*, 4 (5-6): 35-39. <https://doi.org/10.1080/13102818.1990.10818617>

Cliver, DO. (2009). Control of viral contamination of food and environment. *Food Environ Virol.*, 1, 3–9. DOI 10.1007/s12560-008-9005-2. Cliver, DO. (2015). Viral foodborne diseases. *Fava-Oie Joint Symposium On Emerging Diseases*.

Coflkun, MY. (2003). Bakteriyofaj Tedavisi. *Bilim ve Teknik*. 474 (5). 82-85

Connner, M.E. & Raming, R.F.. Ed. Nathanson N, Ahmed R, Scarano FG. Griffin DE, Holmes KV, Murphy FA, Robinson HL. (1997) Viral enteric diseases Viral Pathogenesis. ISBN: 0-7817-- 0297-6.

Cook N. & Rzezutka A., Motarjemi, Y., Adams, M. (Ed) (2005). Hepatitis viruses. In:., Emerging Foodborne Pathogens. Woodhead Publishing Limited, Cambridge. In press.

Cook, N., Bridger, J., Kendall, K., Gomara, M.I., El-Attar, L. & Gray, J. (2004). The zoonotic potential of rotavirus. *Journal of Infection*, 48, 289-302.

Crance, J.M., Gantzer, C., Schwartzbrod, L. & Deloince, R., (1998). Effect of temperature on the survival of hepatitis A virus and its capsidal antigen in synthetic seawater. *Environmental Toxicology*, 13(1), 89-92.

Croci, L., Medici, D., Pasquale, S. & Toti, L. (2005). Resistance of hepatitis A virus in mussels subjected to different domestic cookings. *Int J Food Microbiol.*, 105:139-144. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2005.04.008.

Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 181– 192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9.

Cuthbert JA (2001): Hepatitis A: Old and new. *Clin. Microbiol. Rew.*, 14(1), 38 -58.

Çöl, M. & Güneş, G. (2020). COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış, V Editors. COVID-19. 1 st ed. Ankara, Turkey: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020. pp. 1–8.

Decaro, N., Martellaa, V., Saif L. J., & Buonavogliaa, C. (2020). COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught. *Research in Veterinary Science*, 13, 121-123. doi:10.1016/j.rvsc.2020.04.009.

Deng, MY. & Cliver, DO. (1995). Persistence of inoculated hepatitis A virus in mixed human and animal wastes. *App Environ Microbiol.*, 87-91.

Dennehy, P.H. (2000). Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19, 103-105.

Desai, A.N., MD, MPH, Aronoff, D.M., MD. (2020). COVID-19 is an infectious disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Jama*, 323(19), 1-1, doi:10.1001/jama.2020.5877

Divizia, M., Gabrieli, R., Donia, D., Macaluso, A., Bosch, A., Guix, S., ... & Bino, S. (2004). Waterborne gastroenteritis outbreak in Albania. *Water Science and Technology*, 50(1), 57-61.

Docea, AO., Tsatsakis, A., Albulescu, D., Cristea, O., Zlatian O, Vinceti M, Moschos SA, Tsoukalas D, Goumenou M, Drakoulis N. & Drakoulis N. (2020). A new threat from an old enemy: Reemergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med* 45: 1631-1643

Dubois, E., Agier, C., Traore, O., Hennechart, C., Merle, G., Cruciere, C. & Laveran, H. (2002). Modified concentration method for the detection of enteric viruses on fruits and vegetables by reverse transcriptase-polymerase chain reaction or cell culture. *Journal of Food Protection*, 65, 1962-1969.

Duda-Chodak, A., Lukasiewicz, M., Ziec, G., Florkiewicz, A. & Filipiak-Florkiewicz, A. (2020). Covid19 pandemic and food: Present knowledge, risks, consumers fears and safety. *Trends in Food Science & Technology*, 105, 145-160, doi:10. 1016/j.tifs.2020.08.020.

Enriquez, C.E., Hurst, C.J. & Gerba, C.P., (1995). Survival of enteric adenoviruses 40 and 41 in tap, sea, and waste water. *Water Research Journal*, 29, 2548-2553.

- Ergüllü, E. (1982). Bakteriyofaj ve Süt Teknolojisinde Yarattığı Sorunlar. *Gıda*, 7(5): 239-245
- Ertürk, M., Aydın, K. & Köksal, İ.(2003) HEV enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler), *Viral Hepatit*, Ankara, 253-268.
- Eslami, H. & Jalili, M. (2020). The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19) *AMB Express*. 2020; 10: 92.
- European Food Safety Authority (EFSA) 2014.The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in EFSA J 2015;13:4329.
- Evren, E., Us EO, S., Genç, V Editors. (2020). COVID-19 Etkeni, COVID-19. 1 st ed. Ankara, Turkey: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020. pp. 9–16.
- FAO/WHO [Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization], (2008). *Viruses in Food: Scientific Advice to Support Risk Management Activities: Meeting Report*. Foodborne viral illness - burden of disease and viruses of concern, 2: 5-11.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*; 1282, 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1/
- Feyzioğlu, B. (2020). SARS-CoV-2 Kökeni, *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*.;1(Özel Sayı),1-9./
- Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D. & Zaratti, L., (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*, 4(3), 68-73 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v4/i3/68.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v4.i3.68>.
- Frazier, WC. & Westhoff, DC.(1988). *Food Microbiology*. New York. Mc Graw-Hill Company. Gomara IM, Gallimore CL, Gray J (2007): Gastroenteric Viruses. Chapter 8. Ed. Simjee S. *Foodborne Diseases*. ISBN: 978-1-597-501-5
- Gomara, I.M., Gallimore, C.L. & Gray, J. (2007). Gastroenteric Viruses. Chapter 8. Ed. Simjee S. *Foodborne Diseases*. ISBN: 978-1-597-501-5
- González, J. M., Gomez-Puertas, P., Cavanagh, D., Gorbalenya, A.E., & Enjuanes, L. (2003). A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Archives of Virology*, 148, 2207–2235. doi:10.1007/s00705-003-0162-1.
- Grayson, P & Molineux IJ 2007. Is phage DNA 'injected' into cells-biologists and physicists can agree. *Curr. Opin. Microbiol*, 10: 401-409.
- Green, K.Y., Ando, T. & Balayan, M.S. (2000). et al. Taxonomy of the caliciviruses. *Journal of Infectious Diseases* Vol 181, pp. 322-330.
- Greening, G.E., (2006). *Human and Animal Viruses in Food (Including Taxonomy of Enteric Viruses)*. Guest Editor Goyal, S.M., *Viruses in Foods (Chapter 2: 5-42.)*. ABD: Nature Publishing Group
- Grünwald, K. & Cyrklaff, M. (2006). Structure of complex viruses and virus-infected cells by electron cryo tomography. *Elsevier*, 437-44.
- Gülsaçan, M. (2003). Virüsler. *Bilim ve Teknik Dergi*, 56-59.

Gümüştas, A., (2015). Laktik Asit Bakterileri ve Bakteriyofajlarının Çeşitli Kaynaklardan İzolasyonu ve Karakterizasyonu. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi.

Hasöksüz M, Kılıç S. & Saraç F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2, Turk J Med Sci 50: 549- 556.

Hennechart-Collette, C., Martin-Latil ,S., Guillier, L. & Perelle, S.(2015). Determination of which virus to use as a process control when testing for the presence of hepatitis A virus and norovirus in food and water. Int. J. Food Microbiol., 202: 57–65.

Henwood, AF. (2020). Coronavirus disinfection in histopathology Journal of Histotechnology, 43:2, 102-104.

Holzmann, H., Aberle, S. W., Stiasny, K., Werner, P., Mischak, A., Zainer, B. & Heinz F. X., Tickborne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. Emerg Infect Dis 2009;15.10:1671.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J. & Hu, Y. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395:497-506.

Hulo, C., De Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. Nucleic acids research, 39(suppl_1), D576-D582.

Hutin, Y.J.F., Pool, V., Cramer, E.H., Nainan, O.V., Weth, J., Williams, I.T., Goldstein, S.T., & Margolis, H.S., (1999). A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. The New English Journal of Medicine, 340: 595-602.

Jackwood, M. W., & De Wit J. J. (2020). Infectious Bronchitis. David E. Swayne (Ed.), Diseases of Poultry, (pp. 167-188). 14th ed, John Wiley and Sons Inc. (2020). ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>

Jacobsen, K.H. & Wiersma, S.T., (2010). Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine, 28, 6653-6657.

Jawed, I., Tareen, FR., Cauhan, K. & Nayeem, M. (2020). Food safety and COVID-19: Limitations of HACCP and the way forward, The Pharma Innovation Journal 2020; 9(5): 01-04.

Kaiser, R. (1999). The clinical and epidemiological profile of tickborne encephalitis in Southern Germany 1994-1998 - A prospective study of 656 patients. Brain 1999; 122: 2067-2078.

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 104:246–251.

Kapikann, A.Z. (1996). Overview of viral gastroenteritis. Ed. Chiba S, Estes MK C. Viral Gastroenteritis. ISBN: 3-211-82947-4

Khuroo, M.S., Kamili, S. & Jameel S. (1995). Vertical transmission of hepatitis E virus. Lancet 345, 1025.

Koopmans, M. (2005). Food-borne norovirus outbreaks: nuisance or more than that? Wien Klin Wochenschr. 117/23-24: 789-791.

Koopmans, M. & Duizer, E., (2004). Foodborne viruses: an emerging problem. International Journal of Food Microbiology, 90, 23-41.

Kutter, E. and Sulakvelidze, A. (2005). Basic phage biology. In: Bacteriophages: Biology and Applications, E Kutter (ed). Florida, CRC Press, 375-405. Labuda, M., Randolph, SE. (1999). Survival of tick-borne encephalitis virus: cellular basis and environmental determinants, *Zentralbl Bakteri* 1999;289(5- 7):513-24.

Lakna, P. (2017). Difference between bacteria and virus. [<http://pediaa.com/differencebetweenbacteriaandvirus>] (Erişim tarihi: 2 Mart 2017).

Le Guyader, F., Haugarreau, L., Miossec, L., Dubois, E. & Pommepuy, M., (2000). Three-year study to assess human enteric viruses in shellfish. *Applied and Environmental Microbiology*, 66, 3241-3248

Lees, D., (2000). Viruses and bivalve shellfish. *International Journal of Food Microbiology*, 59. 81- 116.

Li, W. H., Wong, S. K., Li, F., Kuhn, J. H., Huang, I., Choe, H., & Farzane, M. (2006). Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *Journal of Virology*; 80, 4211–4219. doi:10.1128/JVI.80.9.4211-4219.

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wue, H. & Wenjie Tan. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, 565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

Maier, H.J., Mickerton, E., & Britton, P. (2015). *Coronaviruses Methods and Protocols*, Springer Science and Business Media, New York.

Maldonado, Y., Cantwell, M., Old, M., Hill, D., Sanchez, M.L., Logan, L., Millan-Velasco, F., & Matsui, S. (1998). Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *Journal of Infectious Disease*, 178, 334-339. <http://dx.doi.org/10.1086/515625> Bosch, A., Pinto, R.M. and Guix, S., (2014). Human Astroviruses, A Review. *Clinical Microbiology Reviews*, pp. 1048-1074.

Marti, E. & Barardi, CRM. (2016). Detection of human adenoviruses in organic fresh produce using molecular and cell culture based methods. *Int J Food Microbiol.*, 230: 40–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.04.018>.

Matson, D.O. & Szucs, G., (2003). Calicivirus infections in children. *Current Opinions in Infectious Diseases*, 16, 241-246.

Matson, D.O., Oryan, M.L., Jiang, X.I. & Mitchell, D.K. (2000). Rotavirus, enteric adenoviruses, caliciviruses, astroviruses and other viruses causing gastroenteritis. Ed. Specter A, Hodinka RL, Young SA. *Clinical virology manual*. ISBN: 1- 55581-173-6.

Matsumoto, K., Hatano, M., Kobayashi, K., Hasegawa, A., Yamazaki, S., Nakata, S., Chiba, S., & Kimura, Y., (1989). An outbreak of gastroenteritis associated with acute rotaviral infection in schoolchildren. *Journal of Infectious Diseases*, 160, 611-615.

Ming, HX., Zhu, L. & Zhang, Y. (2011). Rapid quantification of infectious enterovirus from surface water in Bohai Bay, China using an integrated cell culture-qPCR assay. *Mar. Pollut. Bull.*, 62: 2047-2054.

Moser, L.A. & Cherry, S.S. (2005). Pathogenesis of Astrovirus Infection. *Viral Immunology*. 18 (1), 4-10

Mutson, D.O., Oryan, M.L., Jiang, X.I. & Mitchell, D.K. Ed. Specter A, Hodinka RL, Young, SA. (2000) Rotavirus, enteric adenoviruses, caliciviruses, astroviruses and other viruses causing gastroenteritis. *Clinical virology manual*. ISBN: 1- 55581-173-6.

Nada, M., Fukuila, S. & Nishio, O. (2008). Statistical analysis of attack rate in norovirus foodborne outbreaks. *Int J Food Microbiol.* 122, 216-220

Odihi, E., Afolayan, A.O., Akintay, O.I. & Okeke, I.N. (2020). Could Water and Sanitation Shortfalls Exacerbate SARS-CoV-2 Transmission Risks? *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 00(0), 2020, pp. 1–4.

Oishi, I., Yamazaki, K., Kimoto, T., Minekawa, Y., Utagawa, E., Yamazaki, S., Inouye, S. & Glass, R. I., (1994). A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka. *Journal of Infectious Disease*, 170, 439-443. Japan.

Olaimat, A.N., Shahbaz, H.M., Fatima, N., Munir, S. & Holley, R.A. (2020). Food safety during and after the era of covid-19 pandemic, *Front. Microbiol.*, 11:1854., doi: 10.3389/fmicb.2020.01854.

Ong, S.W., Tan, Y.K., Chia, P. Y., Lee, T.H., Ng, O.T. & Wong, M.S. (2020). Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020; 323(16):1610- 1612.

Pebody, R.G., Leino, T., Ruutu, P., Kinnunen, L., Davidkin, I., Nohynek, H. & Leinikki, P., (1998). Foodborne outbreaks of hepatitis A in a low endemic country: an emerging problem? *Epidemiological Infections*, 120, 55-59.

Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7, 439-450. doi:10.1038/nrmicro2147.

Porterfield, J.S. (1980). Antigenic characteristic and classification of Togaviridae. In: RW Schelesinger (ed.), *The togaviruses: biology, structure, replication.* (pp. 13-46). Academic Press, Inc., New York, N.Y.

Pressman, P., Satyanarayan, Naidu, A. & Clemens, R. (2020). COVID-19 and Food Safety Risk Management and Future Considerations *Nutrition Today: Volume 55 - Issue 3 - p 125- 128.*

Quevedo-león, R., Bastías-Montes, J.M., Espinoza-Tellez, T., Ronceros, B., Balic, I. & Munoz, O. (2020). Inactivation of Coronaviruses in food industry: The use of inorganic and organic disinfectants, ozone, and UV radiation. *Scientia Agropecuaria*, 257- 266, DOI: 10.17268/sci.agropecu.2020.02.14

Richards, G.P., (2001). Enteric virus contamination of foods through industrial practices: a primer on intervention strategies. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 27, 117-125.

Rizoua, M., Galanakisa, L. M., Aldawoudb, T.M.S. & Galanakis, C.M. (2020). Safety of foods, food supply chain and environment within the COVID-19 pandemic. *Trends in Food Science & Technology*, 293-299, doi.org/10.1016/j.tifs.2020.06.008

Rodriguez-Lazaro, D., Cook, N., Ruggeri, F.M., Sellwood, J., Nasser, A., Nascimento, M.S.J., D'Agostino, M., ... van der Poe, W.H.M., (2011). Virus hazards from food, water and other contaminated environments, Review article. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Microbiology Review*, 36, 786–814.

Rzezutka, A. & Cook, N., (2004). Survival of human enteric viruses in the environment and food. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Microbiology Review*, 28, 441-453.

Schoub, BD., Blackburn, NK. & Flavivirus K. (2004). In: Principles and Practice of Clinical Virology, West Sussex, England, Fifth Edition, pp.531-555.

Shahidi, F. (2020). Does COVID-19 affect food safety and security? International Society for Nutraceuticals and Functional Foods. Shariatifar, N., Molaee-aghaee, E. (2019). A Novel coronavirus 2019 (COVID-19): important tips on food safety. J. Food Safety Hygiene 5, 58–59.

Sobsey, M.D., Shields, P.A., Hauchman, F.H., Hazard, R.L. & Caton, L.W. III, (1989). Survival and transport of hepatitis A virus in soils, groundwater and wastewater. Water Science and Technology, 10, 97-106.

Springthorpe, V.S., Loh, C.L., Robertson, W.J. & Sattar, S.A. (1993). In situ survival of indicator bacteria, MS-2 phage and human pathogenic viruses in river water. Water Science and Technology, 27, 413-420.

Summa, M., Bonsdorff, CR., & Maunula, L. (2012). Evaluation of four virus recovery methods for detecting noroviruses on fresh lettuce, sliced ham, and frozen raspberries. J VirolMet., 183:154- 160.

Sun, J., He, WT., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, MA., Tian, J., Zhou, J., Veit, M. & Su, S. (2020). COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. Trends Mol Med. 2020 May;26(5):483-495.

Svensson, L. (2000). Diagnosis of foodborne viral infections in patients. International Journal of Food Microbiology, 59, 117-126.

Şimşek, G. (2007). Viral Enfeksiyonlar. [Dış Hekimliğinde Bitirme Tezi], İzmir, Ege Üniversitesi.

Tallon, L.A., Love, D.C., Moore, Z.S. and Sobsey, M.D., (2008). Recovery and sequence analysis of hepatitis A virus from spring water implicated in an outbreak of acute viral hepatitis. Applied and Environmental Microbiology, 74, 6158-6160.

Taremi, M., Khoshbaten, M., Gachkar, L., EhsaniArdakani, M. & Zali, M.(2005). Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: a seroepidemiological survey in Iran. BMC Infect Dis 5, 36.

Tayar, M. (2010). Gıda güvenliği, Marmara Belediyeler Birliği, Ekosan matbaacılık, İstanbul.

Teunis PFM, M« CL, Liu P, Millo- SE, Lindamith L. & ıric RS, Pendu JL, Caldmm RL (2008)J: Norrnınlk Virus: How Infectious is it? /oumııl uf Medical Virology 80:1468-1476.

Türk Standartlar Enstitüsü (TSE) 2020. Covid-19 Hijyen, Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Kılavuzu-[https://statik.tse.org.tr/upload/ tr/dosya/dokuman/yonetimi/113/ 2005 2020112631-1.pdf](https://statik.tse.org.tr/upload/tr/dosya/dokuman/yonetimi/113/20052020112631-1.pdf)

Ushijima, H. (2002). Molecular epidemiology of Norwalk virus. Japanese Journal of Clinical Medicine, 60, 1143-1147.

Ustaçelebi, Ş. (1999). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara. Güneş Kitapevi.

Van Doremalen, N., Bushmaker, T. & Morris, D H. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV1. N Engl J Med. 2020 Apr 16; 382(16):1564-1567.

Vasikova, P., Dvorska, L., Lorenkova, A. & Pavlik, I., (2005). Viruses as a cause of foodborne diseases: a review of the literature. *Veterinary Medicine - Czech*, 50, 2005 (3): 89-104.

Ve Cisak, E., Wójcik-Fatla, A., Zajac, V., Sroka, J., Buczek, A. & Dutkiewicz, J. (2010) Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med* 17(2). 83-86.

Velebit, B., Radin D., & Teodorovic V. (2015). Transmission of common foodborne viruses by meat products. *Procedia Food Sci*, 5, 304-307.

Venkatesan, G., Balamurugan, V., Gandhale, P. N., Singh, R. K., & Bhanuprakash, V. (2010). Viral Zoonosis: A Comprehensive Review. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 5(2), 77-92.

Vinje, J. & Koopmans, P.G., (1996). Molecular detection and epidemiology of small round-structured viruses in outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *Journal of Infectious Diseases*, 174, 610-615.

Votava, M., Cerhnohorska, L., Heroldova, M., Hola, V., Mejzlikova, L., Ondrovicik, P., Ruzicka, F. & Zahradnicek, O., (2003). *Special Medical Microbiology*, Neptun, Brno. 237-365.

Walter, J.E. & Mitchell, D.K. (2000). Role of astroviruses in childhood diarrhea. *Current in Opinion Pediatrics*. 12. 275-279.

Weiner, L.P. (1987). Coronaviruses: a Historical Perspective, *Advances in Experimental Medicine and Biology*; 218,1-5.

White, HE., Sherman, MB., Brasilès, S., Jacquet, E., Seavers, P., Tavares, P. & Orlova, EV. (2012). Capsid Structure and Its Stability at the Late Stages of Bacteriophage SPP1 Assembly. *Journal of Virology*, 86(12): 6768-6777.

World Health Organization (WHO) (2020 a). COVID-19 and food safety: guidance for food businesses. Erişim adresi <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331705/WHO-2019>.

WHO. (2020b). Q&A on coronaviruses (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses> (Erişim Tarihi: 3 Mayıs 2020).

Wu, Y., Liu, X., Chen, Q., Liu, H., Dai, Y., Zhou, Y. & Chen, Y. (2018). Surveillance for foodborne disease outbreaks in China, 2003 to 2008. *Food Control*, 84: 382-388.

Yamashita, T., Kobayashi, S., Sakae, K., Nakata, S., Chiba, S., Ishihara, Y. & Isomura, S., (1991). Isolation of cytopathic small round viruses with BS-C-1 cells from patients with gastroenteritis. *Journal of Infectious Diseases*. 164, 954-957.

Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhanget, W. & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579, 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.

Prf'nin Skar Tedavisinde ve Revizyonunda Kullanımı

Meltem Ayhan Oral
Tunahan Berk Başol

Giriş

Skar, travma veya cerrahi insizyon sonucu cildin derin dermis tabakasındaki hasara bağlı olarak fonksiyonel cilt katmanlarının yerine bağ dokunun gelmesi sonucu oluşan durumdur. Biz doktorlar için yara iyileşmesinin son aşamasını temsil ederken, hastalar için bunun çok ötesinde bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda yara izlerinin varlığı, depresyon, öfke, kaygı ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikolojik sorunlarla ilişkilendirilmiştir¹. Bir skar fonksiyonel, estetik ve psikolojik izler oluşturur.

Skarın Gelişimi

Skar gelişimi üç aşamaya ayrılır: inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme. İlk faz olan inflamatuvar faz 72. saate kadar devam eder. Bu aşamada platelet aktivasyonu - agregasyonu gerçekleşir ve ardından sitokinler, patojenler ve/veya büyüme faktörleri aracılığı ile gelen bağışıklık hücrelerinin yanıtı sonucu fagositoz başlar. 72. saatten sonra inflamatuvar hücreler yerlerini fibroblastlara bırakarak proliferasyon aşamasına geçilir. Bu aşamada ekstrasellüler matriksin (ESM) yeniden oluşturulması başlatılır. ESM'nin sentezi başta TGF-β ve PDGF olmak üzere büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Son aşama olan yeniden şekillenme aşaması haftalar - aylar süren en uzun aşamadır. Bu aşamada skarın gerim gücü zaman içerisinde artar ve yaralanmamış cilt ile kıyaslandığında yaklaşık olarak %80'lik bir düzeye ulaşır². Matür skar düzensiz bir şekilde çapraz bağlanmış tip 1 (%80-90) ve tip 3 kollajenden oluşur ve deri eklerini içermez³.

Yara İyileşmesi Sınıflaması ve Yara İyileşme Bozuklukları

Normal iyileşme sürecinde dermis onarımı ve epitelizasyon sağlandığında yara iyileşmesi yavaşlar, ancak hipertrofik skar ve keloid durumlarında bu yavaşlama gerçekleşmez ve aşırı miktarda kollajen sentez ve depolanması görülür. Kollajen sentezinin artışından sorumlu patogenezele aşağıdaki gibidir⁴;

- Travma
- Anormal artmış fibroblast aktivitesi (Keloidde kollajen, elastin, fibronektin, proteoglikan üretimlerinde de artış vardır)
- Büyüme faktörü ve sitokin seviyelerinde artma (Keloidlerde artmış seviyelerde bulunurlar).
- Apoptozda azalma:

İdeal skar; düz, kırıksıklık çizgilerine paralel, renk ve kontur olarak çevreyle benzer, cilt ile aynı seviyedeki skar olarak tanımlanabilir⁵. Skar Yönetiminde Uluslararası Danışma Paneli klinik bulgulara bağlı olarak bir sınıflandırma tanımlamıştır⁶.

1- Matür Skar: açık renkli, ciltle aynı seviyede skarlardır.

2- İmmatür Skar: Kırmızı renkli, kaşıntılı ve ağrılı olabilen, hafif kabarık skarlardır. Çoğu zaman içinde normal olarak olgunlaşır, cilt ile aynı seviyeye gelir ve etraftaki deriye benzer bir pigmentasyon alırlar; soluk veya biraz daha koyu olabilirler.

3- Lineer hipertrofik skar: Kırmızı renkli, ciltten kabarık, kaşıntılı olabilen ve cerrahi sınırları aşmamış skarlardır. Genellikle cerrahi sonrası haftalar içinde oluşur. 3-6.aya kadar boyutta artma sonrasında stabil faza girerler ve ardından gerileme gösterirler. Tam maturasyon 2 yıla kadar uzayabilir.

4- Yaygın hipertrofik skar: Kırmızı renkli, ciltten kabarık, kaşıntılı olabilen ve yaygın görünümlü skarlar olup genelde yanık gibi yaralanmalarda izlenir ve yanık sınırı ile sınırlanmıştır.

5- Minör keloid: Fokal, ciltten kabarık ve kaşıntılı skarlar olup travma bölgesinden normal dokuya doğru yayılım gösterirler. Yaralanma sonrası 1 yıla kadar gelişebilir ve kendiliğinden regrese olmaz. Basit cerrahi eksizyonu sonrası sıklıkla rekürrens gösterir. Genetik anormallik olabilir. Tipik olarak kulak memesinde görülür.

6- Major keloid: Geniş, kabarık (0,5 cm den fazla), kaşıntılı, ağrılı skarlar olup travma bölgesinden normal dokuya doğru yayılım gösterirler. Sıklıkla minör travma sonrası oluşur ve yıllarca yayılabilir. Gerçek keloid skarlar yaygın olmamakla birlikte baskın olarak siyahi ırkta otozomal dominant olarak görülür.

Fizik Muayene

Hasta değerlendirilirken etiyoloji, etiyolojik olayın gerçekleştiği zaman, çevre dokular (özellikle çevredeki estetik ünitelere etkileri), boyutu, rengi, dokusu hem not edilmeli hem de fotoğraflanmalıdır. Hastanın beklentileri dinlenmeli ve hekim tarafından gerçekçi hedefler detaylıca açıklanmalıdır.

Skar sınıflamasında en çok kullanılan yöntem esasen yanık skarlarının değerlendirilmesi için geliştirilen Vancouver Skar Skalası (VSS)'dir (*Tablo 1*) ve skarları 4 parametre üzerinden değerlendirir: pigmentasyon, vaskülerite, esneklik ve yükseklik⁷. Daha yeni skar değerlendirme ölçeklerinde bulunan hastanın kendi görüşü, ağrı ve kaşıntı kriterlerinin bulunmaması önemli dezavantajlarıdır.

<i>Tablo 1. Vancouver Skar Skalası</i>	
Pigmentasyon	
0	Normal (vücudun geri kalanı ile kıyaslanır)
1	Hipopigmente
2	Hiperpigmente
Vaskülerite	
0	Normal (vücudun geri kalanı ile kıyaslanır)
1	Pembe
2	Kırmızı
3	Mor
Esneklik	
0	Normal
1	Elastik: minimum dirençle esnek
2	Yumuşak: baskıyla direnci yenilebilir
3	Sert: esnek değildir, kolayca hareket ettirilmez, manuel basınca dayanıklıdır
4	Bantlaşma: skar sınırlarını aşan açık renkli ip benzeri doku
5	Kontraktür: Skarın kalıcı olarak kısalması, deformite veya distorsiyona neden olması
Yükseklik	
0	Normal: düz
1	<2 mm
2	2-5 mm
3	>5 mm

Skar Tedavisi ve Revizyonunda Seçenekler

Plastik cerrahlar günümüzde cerrahi dışı, cerrahi ve bunların kombine edildiği stratejiler geliştirmişlerdir; eksizyon, silikon örtüler, kortikosteroidler, lazer, radyoterapi, basınç terapileri, kriyoterapi, interferon yaygın kullanılan tedavi modaliteleridir⁸. Hipertrofik skar ve keloid tedavisi için başvuran hastalarda tedaviye başlanmadan önce mutlaka nüks olabileceği ve nüks gelişmesi halinde skarın daha da kötü olabileceği hakkında bilgi verilmelidir.

Skar revizyonu için zamanlamanın belirlenmesinde düzenli kontroller ile birlikte skar maturasyonunun izlenmesi anahtardır. Matürizasyonun geciktiği veya şüpheli olduğu durumlarda 18 aya kadar beklenebilir⁵. Bu süreçte cerrahi dışı tedaviler (basınç terapileri, silikon örtüler vb.) uygulanabilir.

Hipertrofik skarların tedavisinde re-eksizyon ve primer onarım, basınç uygulayan korseler, silikon örtüler, kortikosteroidler ve lazer tedavileri mevcut seçeneklerdir. İnsizyon hattında dehissans veya enfeksiyona sekonder gelişen hipertrofik skarlarda primer onarım ilk seçenektir. Ancak adjuvan olarak diğer tedaviler yöntemleri ile kombine edilmediği sürece uygun cerrahi teknikler kullanılmasına rağmen gelişen hipertrofik skarlarda skarın eksizyonunun etkisi sınırlıdır. Adjuvan tedavilerde silikon örtüler birinci sırada, intralezyonel kortikosteroidler ikinci sırada yer alırlar⁹.

Keloid tedavisi için ise izlem veya adjuvan tedaviler ile birlikte eksizyon uygulanabilir. Lezyonun tam eksizyonu ardından defektin primer kapatılması genellikle tam nüks ile sonuçlanmaktadır. Adjuvan tedavilerde birinci sırada intralezyonel kortikosteroidlerdir ve lazer, radyoterapi ve kriyoterapi ile sinerjetik olarak kullanılabilirler⁹.

Platelet konsantreleri hastanın kendi kanından elde edilmesi, ekonomik olması ve içerdiği yüksek konsantrasyonlardaki büyüme faktörlerinin hedef bölgeye direkt olarak uygulanabilmesiyle skar tedavisinde öne çıkmaktadır. Birinci ve ikinci sıra tedavi seçeneklerine dirençli hipertrofik skar ve keloidlerde, aynı zamanda atrofik skarlarda kullanılabilir.

İlk jenerasyon platelet konsantresi olarak tanımlanan platelet-zengin plazma (PRP) skar yönetiminde uzun yıllardır kullanılmış olup, halen literatürde kullanımının arkasındaki kanıtları ortaya koyan bir rapor bulunmamaktadır¹⁰. PRP, aktivasyon için dışarıdan antikoagülan kullanılması nedeniyle bir dizi dezavantajlara sahiptir. Kullanılan antikoagülana bağlı hipersensitivite, büyüme faktörlerinin salınımı koagülasyon kaskadının işlemesine bağlı olduğu için antikoagülan kullanımında büyüme faktörlerinin salınımının negatif yönde etkilenmesi, büyüme faktörlerinin aktivasyon için antikoagülan eklenmesinin hemen ardından hızlı bir şekilde salınması dezavantajları olarak sayılabilir¹¹.

Platelet-zengin fibrin (PRF), ikinci jenerasyon platelet konsantresi olarak geliştirilmiş olup PRP'nin hazırlanmasında kullanılan antikoagülana gereksinim duymaması ile yukarıda bahsedilen dezavantajlarını gidermeyi amaçlar. Fibrin matriks yapısının büyüme faktörlerinin yavaş ve uzamış şekilde salınımı sağladığı gösterilmiştir¹².

Hazırlanış şekline göre farklı PRF'ler tanımlanmıştır: platelet ve beyaz kan hücreleri içeren Lökosit-zengin PRF (L-PRF), büyüme faktörü yönünden zengin gelişmiş PRF (A-PRF) ve son olarak jel formundaki diğer PRF'lerden farklı olarak PRP gibi sıvı formda olmasıyla öne çıkan enjektabl PRF (I-PRF)¹².

I-PRF Hazırlanması ve Uygulanması

I-PRF hazırlanması öncesinde kullanılacak miktar yaklaşık olarak hesaplanmalıdır, 10 cc venöz kandan yaklaşık 1 cc I-PRF elde edilebilmektedir¹³. Hastadan uygun miktarda venöz kan alındıktan sonra steril sentrifüj tüplerine eklendi. Santrifüjün daha homojen olabilmesi için tüpler tam karşılıklı olacak şekilde yerleştirildi ve 800 devir/dakikada hızda, 4 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün üst kısmında yer alan sarı-turuncu renkli sıvı I-PRF olarak elde edildi. Herhangi bir antikoagülan kullanılmadığı için I-PRF koagüle olma eğiliminde olduğu ve 15-20 dakika içinde koagüle olmadan kullanılması gerektiği unutulmamalıdır¹³.

Kendi uygulamalarımızda yüzde atrofik akne skarlarında, cerrahi veya travma sonrası gelişen hipertrofik skar/keloidlerde eksizyonu takiben veya eksizyon yapılmadan toplamda 18 hastaya I-PRF uygulandı.

Bunların beşini kulakta küpe takılmasına sekonder gelişen kulak kepçesinde keloidler oluştuyordu. Yaşları 13-24 arasında değişen bu grupta eksizyonu takiben I-PRF uygulandı. İşlem öncesi VCSS'na göre 7-9 puan alan hastaların işlem sonrasında VCSS değerlerinin 3-5 puan aralığına gerilediği görüldü.

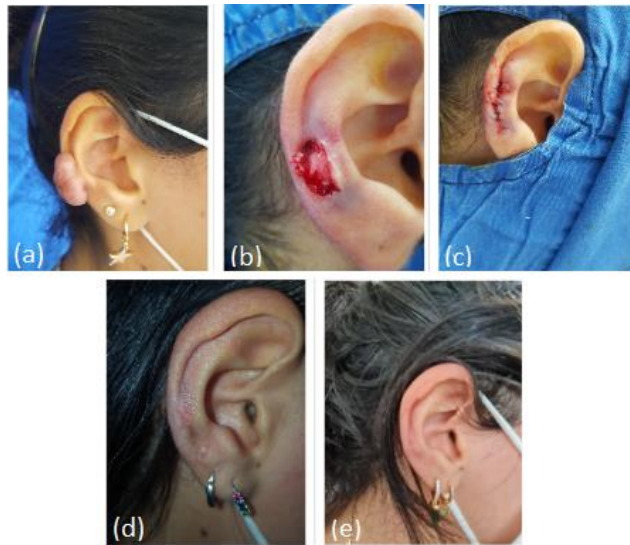
Dokuz hasta operasyona veya travmaya bağlı hipertrofik skar/keloidler ile başvurdu. Yaşları 21-69 arasında değişen bu grupta eksizyona uygun olmayacak kadar geniş hipertrofik skar/keloidi olanlara eksizyon yapılmadan, uygun hastalara eksizyonu takiben I-PRF uygulandı. İşlem öncesi VCSS'na göre 6-10 puan alan hastaların işlem sonrasında VCSS değerlerinin 5-8 puan aralığına gerilediği görüldü.

Kalan dört hasta ise yüzde atrofik akne skarı olan gruptu. Bu grupta skarlar Goodman ve Baron¹⁴ tarafından geliştirilen küresel akne skarı sınıflamasına göre puanlandı. İşlem öncesi skar puanı 8-15 arasında değişen hastaların işlem sonrası 2-6 puan aralığına gerilediği görüldü.

Tüm gruplarda I-PRF koagülasyondan kaçınmak amacıyla I-PRF'in elde edilmesinin hemen ardından 32G insülin şırıngaları ile intradermal olarak uygulandı. Tüm hastalar en az iki, en çok dört defa olmak üzere aylık olarak I-PRF enjeksiyonlarına ve sonrasında aylık olarak kontrollere çağırıldılar.

Vaka 1

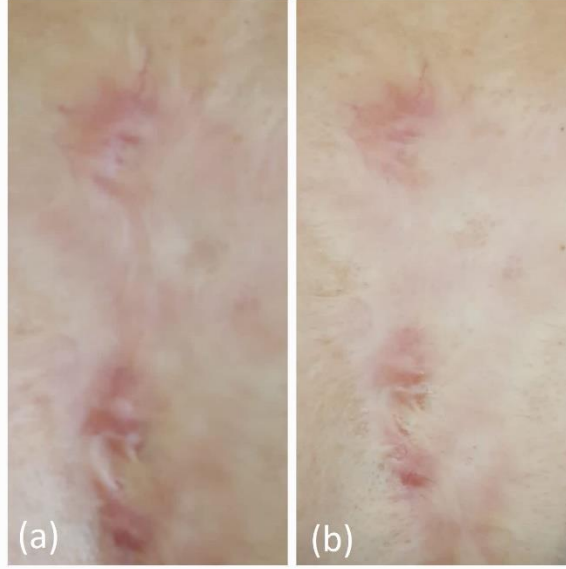
24 yaşında kadın hasta, sağ kulağını deldirmesinin ardından yaklaşık 2 sene içerisinde gelişen keloid ile başvurdu. Hastaya 6 seans kortikosteroid enjeksiyonu önerildi ve hasta düzenli olarak tedavilerini aldı. Kortikosteroid tedavisinin ardından görsel olarak tatmin olmayan hasta ileri tedaviler için başvurduğunda eksizyon ve I-PRF uygulaması önerildi. Operasyon sırasında keloid kıkırdak üzerinden total eksize edildi ve kesi hattı primer onarıldı. Onarımın ardından I-PRF uygulaması yapıldı ve kalan 3 seans I-PRF uygulaması için aylık olarak kontrollere çağırıldı. *Şekil 1* 'de ameliyat öncesi (a), ameliyat sırasında (b-c), ameliyat sonrası 1. ay (d) ve ameliyat sonrası 6. ay (e) fotoğraflar görülebilir. VCSS'na göre hastanın keloidinin skar puanı 9'dan 3'e gerilediği görüldü.



Şekil 1. ameliyat öncesi (a), ameliyat sırasında (b-c), ameliyat sonrası 1. ay (d) ameliyat sonrası 6. ay (e)

Vaka 2

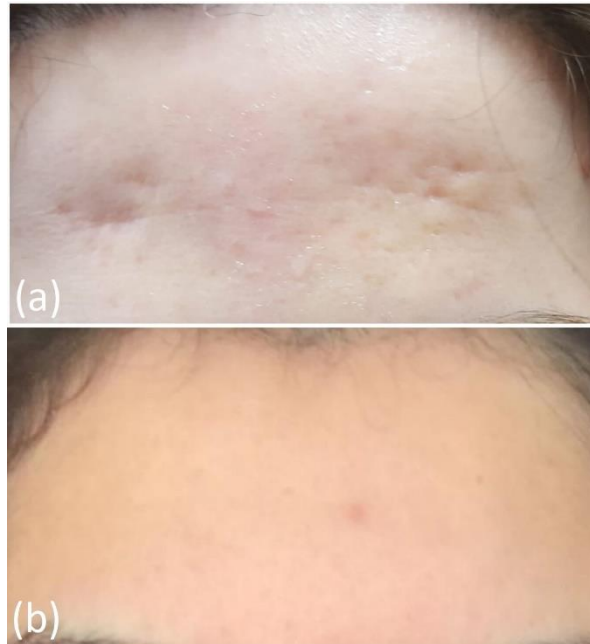
62 yaşında kadın hasta, sternotomi ardından yaklaşık 10 senedir mevcut olan, kızarıklık, kaşıntılı keloid ile başvurdu. Hastanın geniş skarı nedeniyle eksizyon uygulanmadan I-PRF uygulaması önerildi. Hastaya aylık olarak 4 seans I-PRF uygulandı ve 1 sene boyunca aylık kontrollere çağırıldı. VCSS'na göre hastanın keloidinin skar puanı 9'dan 7'ye gerilediği görüldü. (Şekil 2)



Şekil 2. I-PRF uygulaması öncesi (a), takiplerin 1. yılı (b)

Vaka 3

23 yaşında kadın hasta, alın bölgesinde atrofik akne skarları nedeniyle başvurdu. Hastanın geniş skarı nedeniyle eksizyon uygulanmadan I-PRF uygulaması önerildi. Hastaya aylık olarak 2 seans I-PRF uygulandı ve 1 sene boyunca aylık kontrollere çağırıldı. Küresel akne skarı sınıflamasına göre puanının 8'den 1'e gerilediği görüldü. (Şekil 3)



Şekil 3. I-PRF uygulaması öncesi (a), takiplerin 1. yılı (b)

Sonuç

Standart tedavilere dirençli hipertrofik skar/keloid varlığında platelet konsantreleri uzun zamandır kullanılmaktadır. İkinci nesil platelet konsantresi olağan I-PRF, daha önce skar revizyonunda PRP'nin kullanıldığı her endikasyon için kullanılabilir. Otolog elde edilmesi nedeniyle neredeyse hiç hipersensitivite riskinin olmaması, eksternal antikoagülan kullanılmaması, büyüme faktörlerinin daha fazla miktarda ve uzamış salınımı ile PRP'den daha avantajlı görünümündedir. Literatürde atrofik akne skarları üzerinde yapılan bir çalışmada PRP ve I-PRF karşılaştırılmış olup, hasta memnuniyeti açısından I-PRF'nin anlamlı derecede daha olumlu sonuçlar verdiği ortaya konmuştur. Aynı çalışmada Goodman ve Baron global skar derecelendirme sistemine göre I-PRF'nin sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, PRP'den daha iyi olduğu gösterilmiştir¹².

Tartışma

Trombosit konsantreleri skar tedavisinde henüz etkinliği kanıtlanmamış tedavi seçenekleridir. Bu seçeneklerden hipersensitivite ihtimalinin neredeyse olmaması, büyüme faktörlerinin yavaş ve uzamış şekilde salınımı ile I-PRF öne çıkmaktadır. I-PRF kendi klinik pratiğimizde özellikle kulaktaki keloid skarlarında ve atrofik akne skarlarında olumlu sonuçlar vermektedir. Ekstremiteler ve gövde yerleşimli hipertrofik skar/keloidlerde ise hasta memnuniyeti açısından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Kaynaklar

1. Ngaage M, Agius M. (2018) The Psychology of Scars: A Mini-Review. *Psychiatr Danub.* 30(Suppl 7):633-638.
2. Thorne, Charles (2013) H. Grabb and Smith Plastic Surgery. 7th Edition : Lippincott Williams & Wilkins.
3. Monaco JL, Lawrence WT. (2003) Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg.* 30(1):1-12. doi: 10.1016/s0094-1298(02)00070-6.
4. Berman B, Maderal A, Raphael B. (2017) Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* Jan;43 Suppl 1:S3-S18. doi: 10.1097/DSS.0000000000000819.
5. Garg S, Dahiya N, Gupta S. (2014) Surgical scar revision: an overview. *J Cutan Aesthet Surg.* Jan;7(1):3-13. doi: 10.4103/0974-2077.129959.
6. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; (2002) International Advisory Panel on Scar Management. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* Aug;110(2):560-71. doi: 10.1097/00006534-200208000-00031.
7. Baryza MJ, Baryza GA. (1995) The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil.* Sep-Oct;16(5):535-8. doi: 10.1097/00004630-199509000-00013.
8. Ward RE, Sklar LR, Eisen DB. (2019) Surgical and Noninvasive Modalities for Scar Revision. *Dermatol Clin.* Jul;37(3):375-386. doi: 10.1016/j.det.2019.03.007.
9. Rubin, J.P. and Neligan, P.C. (2017) Plastic Surgery Volume 1:Principles. Elsevier Health Sciences.
10. Alser OH, Goutos I. (2018) The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burn Heal.* Nov 18;4:2059513118808773. doi: 10.1177/2059513118808773.
11. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. (2017) Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol.* Jan;88(1):112-121. doi: 10.1902/jop.2016.160443.
12. Diab NAF, Ibrahim AM, Abdallah AM. (2023) Fluid Platelet-Rich Fibrin (PRF) Versus Platelet-Rich Plasma (PRP) in the Treatment of Atrophic Acne Scars: A Comparative Study. *Arch Dermatol Res.* Jul;315(5):1249-1255. doi: 10.1007/s00403-022-02511-3.
13. Shashank B, Bhushan M. (2021) Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. *J Cosmet Dermatol.* May;20(5):1421-1426. doi: 10.1111/jocd.13742.
14. Goodman GJ, Baron JA. (2006). Postacne scarring--a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol.* Mar;5(1):48-52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x.

Akut Bakteriyel Menenjitler

Mustafa UĞUZ

Giriş

Santral sinir sistemi enfeksiyonları (SSSE) diğer sistemik enfeksiyöz durumlara göre daha nadir saptanmasına rağmen hızlı yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesi nedeni ile hızlı tanı ve tedavi yönetimine ihtiyaç duyar. SSSE’nda prognoz tanı koyma süresi ve uygun tedavi rejimi ile ilişkilidir. Mortalite hatsaneye yatışı takip eden ilk 48 saatte en yüksek orandadır. Bu süre kültür üremeleri ve etkenin tespiti için gereken sürenin altında olup menenjit tanısının Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği alınarak doğrulanması sonrası BOS bulguları, anamnez ve fizik muayene bulguları ile olası etkenler irdelenerek tedavi ampirik olarak ve olabildiğince hızlı başlanmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonları akut bakteriyel menenjitler, Aseptik ve viral menejitler, tüberküloz menenjit, mantar menejit, epidural abse ve subduralş ampiyem, mantar menenjitleri ensefalit, nörit gibi başlıklar altında sınıflandırılabilir. Bu yazımızda akut bakteriyel menejitlerin; klinik özellikleri, etken tespiti, tedavi algoritmaları ve komplikasyon yönetim şekilleri tartışılacaktır.

Ara Başlık

Menejit kliniği ; leptomenikslerin beyin ve beyni çevreleyen dokuların enflamatuar cevabı olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel menenjitler, hem subaraknoid boşlukta hem de serebral ventriküllerde araknoid mater ve BOS'un enfeksiyonunu yansıtır.(1) hastalarda akut dönemde; ateş halsizlik, kusma, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi klinik bulgular saptanırken tanıda yapılacak lomber ponksiyon ile alınan BOS’da lökosit varlığı ayırıcı tanıda menenjit aklı getirmelidir.

Patogenez

Menenjit tablosunda klinik yanıtın nedeni BOS’ taki mikroorganizmalara karşı konakçı savunmanın verdiği reaksiyondur. BOS’ a mikroorganizmalar en sık hematogen yol ile ulaşırken paranazal sinüs gibi odaklardan komşuluk yol ile ve nadiren de BOS’u direk inokulasyonu ile de BOS’un enfekte olması mümkündür. Etken mikroorganizmaların Kan Beyin bariyerini koroid pleksus ve serebral kapiller endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere tutunarak geçtiği kabul edilmektedir.(2) Mikroorganizmaların BOS’a geçişini takiben polimorfonükleer lökositler de BOS a ulaşarak pürülan rengi oluşturur. Ayrıca bakterilerin hücre duvar yapıları ve lipopolisakkarit gibi yapıları ile BOS sıvısında IL-1, IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinlerin salınmasına neden olur ve kliniği oluşturan kaskat tamamlanmış olur.

Klinik:

Akut bakteriyel menejitin klasik klinik bulguları ateş yüksekliğine eşlik eden baş ağrısı ve meninks irritasyon bulguları olarak kabul edilebilir.(4) Prodromal dönem akut bakteriyel menenjitlerde kısa süreli olup asemptomatik olabilir ancak klinik saatler içerisinde klinik tablo oturmaktadır. İleri yaşta özellikle 60 yaş üzerinde klinik daha hızlı ve alevli seyretmektedir. Lokal belirti ve bulgular, meninks irritasyon bulgularına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır ve ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky beliritileri ve ek olarak babinski benzeri patolojik refleksler

izlenebilir. (5) Çocukluk döneminde kusma ve ateş yüksekliği iken ilerleyen dönemlerde ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı veya anlamsız konuşma ve hareketler ön plana çıkmaktadır. Kernig bulgusu; hasta sırt üstü yatarken kalça fleksiyona getirildiğinde diz fleksiyon hareketine getirildiğinde diğer dizde fleksiyon olması ve bacak pasif ekstansiyona getirildiğinde fleksiyondaki dizin normal postur için direnmesidir. Brudzinski ise ensenin pasif fleksiyonunda kalça ve dizin fleksiyona gelmesidir.(6) Kernig ve Brudzinsky bulguları birlikte saptanabildiği gibi tek tek de gözlenebilir. Ancak son yayınlarda duyarlılıkları%5'in üzerine çıkmamaktadır. Ense sertliği ise %30 oranında duyarlı kabul edilmektedir. (7,8) Bu nedenle fizik muayenede bu bulguların yokluğu menenjit ön tanısını ekarte etmek için yeterli değildir. Klinik değerlendirme detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrası yapılacak LP işlemi ile sonuçlandırılmalıdır. Akut bakteriyel menenjit kliniğinde meninks tutulumuna bağlı olarak %20-50 oranında epileptik nöbetler başvuru anında saptanırken özellikle çocukluk dönemi olgularında oran daha yüksektir. Ayrıca kranial sinir tutulumuna bağlı fokal nörolojik bulgular %15 oranında tespit edilebilmektedir.(9) Ayrıca meningokok menenjitinde vücutta aniden gelişen ve hızla yayılım gösteren purpura ve peteşi tarzındaki döküntüler klinisyen için güçlü ipuçlarıdır.

Labaratuvar bulguları ve ayırıcı tanı

Bakteriyel menenjit tanısı konulabilmesi için lomber ponksiyon ile BOS sıvısının mikroskopik incelenmesi zorunludur. Alınacak BOS sıvısından uygulanacak kültür yöntemi ile mikroorganizmanın tespiti ise tanıda altın standart olarak kabul edilir. Ayrıca kültür yöntemi ile etken mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılıklarını da elde etmek mümkündür.(10) BOS örneklemesinden yapılacak olan gram boyama incelemesi, latex aglutinasyon testi ve Polimeraz Zincir Yöntemi etken tespitinde ve menenjit tanısının desteklenmesinde kullanılabilecek diğer yöntemlerdir. Özellikle gram boyama yöntemi kültür sonuçlarının beklenmeden olası etkenler hakkında klinisyene bilgi verecektir.

Akut bakteriyel menenjit varlığında BOS incelemesinde ilk basamağı LP esnasında BOS basıncını ölçümü oluşturmaktır. Basınç hava-su manometresi ile kolaylıkla ölçülebilir. Normal BOS basıncı 180 mm H₂O olarak bilinmekte iken akut bakteriyel menenjit kliniğinde BOS basıncı artmaktadır ve 350 mmH₂O aralığına kadar yükselebilmektedir (11). BOS basıncını manometre dışında bir yöntemle değerlendirmeye çalışmak BOS akışı, hasta pozisyonu, iğne kalınlığı gibi sebeplerden dolayı hatalı sonuçlar verebilecektir. BOS'un normalde görünümü berraktır ve BOS'ta bakteri varlığı, protein artışı, lökosit varlığı gibi durumlarda şeffaflığını kaybederek bulanık bir hal almaktadır. ABM kliniğinde; BOS'ta lökosit varlığı, BOS glukoz seviyesinde düşüklük ve BOS proteinin artışı beklenen bulgulardır(10). Normal sağlıklı bireylerde BOS'ta beklenen beyaz küre sayısı 0-5/mm³ ve lenfosit, monosit olarak hücre saptanabilmektedir. BOS bulgularında lökosit sayısının mm³ de 10 hücreden fazla olması ve BOS glukoz konsantrasyonunun 40 mg/dL altında olması, BOS serum glukoz oranının ≤0.4 şeklinde olması ve BOS protein konsantrasyonunun >200 mg/dL olması bakteriyel menenjit tanısı için güçlü bulgulardır.(12,13) Bir çalışmada; BOS glukoz değerinin 34mg/dl nin altında olması, protein konsantrasyonunun 200 mg/dl nin üzerinde olması, beyaz küre sayısının 2000/microL üzerinde veya nötrofil sayısının 1180/microL üzerinde olması halinde %99 oranında bakteriyel menenjit varlığı ile karakterize olduğu belirtilmektedir (14). Ancak septik şok varlığı gibi durumlarda BOS'ta lökosit sayısının beklenenden az tespit edileceği de akılda tutulmalıdır.

Alınan BOS örneğinin gram boyama ile incelenmesi; mikroorganizma tespiti halinde kültür sonuçları çıkana kadara tanıda en değerli bulgulardan birisidir(15). Gram boyama ile tespit edilecek gram pozitif diplokok varlığı Streptokokal enfeksiyonlar, Gram negatif diplokoklar meningokokal enfeksiyonlar, pleomorfik gram negatif kokobasil varlığı *Haemophilus*

influenzae enfeksiyonları, gram pozitif çomak ve kokobasiller ise *listeria* enfeksiyonları için güçlü ipuçlarıdır. Gram boyamanın sensitivitesi %50-90 aralığında iken spesifitesi %100 olarak kabul edilmektedir (16). Yine kültür negatif bakteriyel menenjitlerde özellikle LP önces,i antibiyotik kullanımı durumlarında gram boyama ile %10-15 oranında pozitiflik elde edilebilmektedir. Kültür sonuçlarının geç çıkması ve gram boyama ile her zaman olası atkenin tespit edilememesi nedeni ile polimeraz zincir reaksiyonu (ZR) yöntemi ile etken mikroorganizmanın tespiti hem tanı da faydalı olmakta hem de doğru ve erken tedavi konusunda klinisyene yardımcı olmaktadır. Bir çok çalışmada; PZR yönteminin *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*,ve *H. influenzae* tip b için sensitivite ve spesifitesinin %100 olduğu gösterilmiştir (17).

Menenjit tanısında radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tanısal olarak çok yeri olmamakla birlikte ayırıcı tanı ve LP öncesi kontrendikasyonların değerlendirilmesi için uygulanmalıdır.

Tedavi:

ABM'ler erken tanı ve tedavi gerektiren gerçek bir acil durumdur. Tedavideki gecikmeler prognoz üzerine oldukça etkili olup dakikaların bile önemi vardır. Ölümünün çoğu hastane yatışını takip eden ilk 48 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Tedavi edilmemiş *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* menenjitleri %100 mortal seyretmektedir. Bu nedenle menenjit ön tanısı düşünülen tüm hastalara yapılacak LP sonrası labaratuvar ve BOS incelemesini takiben kültür sonuçlarını beklemeden hızlıca SSS'ne geçen bakterisidal etkili antibiyotikler başlanmalıdır. (18) ABM'e neden olabilecek bir çok etken var iken *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* erişkin menenjitlerinde en sık tespit edilen etken mikroorganizmalardır. (19)

Streptococcus pneumonia

Geçmişte pnomokokal menenjit tedavisinde penisilin tek başına yeterli bir tedavi rejimi olarak kabul edilmekte iken pnomokoklarda artan penisilin dirensi nedeni ile günümüzde tek başına penisilin preparatları tedavide yetersiz kalmaktadır(20). Kültür sonucu ile penisilin direnci tespit edilen ancak üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı olduğu tespit edilen suşlarda (MİK 0.12 to 1.0 mcg/mL) üçüncü kuşak sefaosporinlerden seftriakson ve sefotaksim tedavi için uygun ve yeterlidir. MİK DEĞERİ ≥ 0.12 MCG/mL olan değerlerde ise beta laktam direnci varlığı kabul edilerek alternatif tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Bu durumda tedavi böbrek fonksiyonları normal ise 15 to 20 mg/kg IV her 8 saatte bir şeklinde uygulanmalı ve tedavi üçüncü kuşak sefalosporin ile kombine edilmelidir. Pnomokok menenjitinde önerilen tedavi süresi 14 gündür (21)

Pnomokokal menenjitler de erken dönemde başlanacak steroid tedavisinin özellikle de dexametazonun mortalite üzerine ve işitme kaybı ve diğer nörolojik komplikasyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(21)

Neisseria meningitidis

Penisilin duyarlı *N. Meningitidis* (MİK<0,1) Penisilin G veya ampisilin ile tedavi edilebilir (20). Alternatif tedavi yöntemi olarak ise üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson ve sefotaksim) kullanılabilir. Tedavi süresinin 7 gün olarak planlanması yeterlidir.

Haemophilus influenzae

Üçüncü kuşak sefalosporinler tedavi seçenekleri arasında ilk sıradadır. Ancak penisilin direnci saptanmayan hastalar da ampisilin de tedavi de düşünülebilir (22).

Listeria monocytogenes

Özellikle ileri yaş grubunda, gebelikte ve altta yatan immün süpresyon durumlarında L. Monocytogenes önemli bir menenjit etkenidir (23) Diğer etkenlerden farklı olarak SSS dokusuna yüksek affinitesi nedeni ile serebral abse gelişimi sık rastlanılan bir komplikasyondur (24). Listeria tedavisinde ilk seçenek ampisilin veya Penisilin G olup

Beta laktam antibiyotikler listeria ya karşı bakteriyostatik etkili olup alternatif tedavi seçeneği olarak kabul edilmezler. Sinerjik etki için gentamisin tedaviye eklenebilir. Tedavi süresi 21 gün olarak kabul edilmektedir. Sinerjik etki için eklenen gentamisin tedavi süresi ise 1 hafta ile sınırlanmalıdır. (24)

Streptococcus agalactiae,

Daha nadir tespit edilen etkenlerden birisi olan streptokok suşlarında ampisilin ve penisilin G önerilen tedavi rejimidir. Tedaviye sinerjik etki amacı ile aminoglikozit eklenmelidir tedavi süresi ise 14-21 gün aralığı olarak kabul edilmektedir (23)

Sonuç

Akut bakteriyel menenjitler dünya genelinde uygulana aşılama programlarına rağmen özellikle sosyokültürel düzeyin geri kaldığı bölgelerde halen toplum sağlığını tehdit eden ve yüksek mortalite ile seyreden acil bir klinik durumdur. Mortalitenin ilk 48 saatte pik yaptığı göz önünde bulundurulursa tanı ve tedavide klinisyenin dakikalar ile yarışması gerekmektedir. Özellikle ayırıcı tanıda menenjit kliniği düşünüldüğünde lomber ponksiyon gibi tanısal işlemler hızlıca tamamlanarak gram boyama veya kültür sonucunda bakteri identifiye edilinceye kadar olası etkene yönelik doğru ampirik tedavi başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Erdem H, Ozturk-Engin D, Cag Y, Senbayrak S, Inan A, Kazak E, Savasci U, Elaldi N, Vahaboglu H, Hasbun R; ID-IRI study group. Central nervous system infections in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis. *Int J Infect Dis*. 2017 Dec;65:107-109. doi: 10.1016/j.ijid.2017.10.011. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29081366.
2. Wall, Emma C.^{a,b}; Chan, Jia Mun^b; Gil, Eliza^b; Heyderman, Robert S.^b. Acute bacterial meningitis. *Current Opinion in Neurology* 34(3):p 386-395, June 2021. | DOI: 10.1097/WCO.0000000000000934
3. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849-59. doi: 10.1056/NEJMoa040845. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):950. PMID: 15509818.
4. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Oct;54(10):1500-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00878.x. PMID: 17038066.
5. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 1;35(1):46-52. doi: 10.1086/340979. Epub 2002 Jun 5. PMID: 12060874.
6. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Feb;105(1):46-49. doi: 10.1136/archdischild-2018-315428. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692129.
7. Tracy A, Waterfield T How to use clinical signs of meningitis *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* 2020;105:46-49.
8. TÜLEK, N.,FIŞGIN TASDELEN, N. 2008, Akut Bakteriyel Menenjitler, AyşeWilkwTOPÇU, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi,3. Baskı, 1390-1422, Nobel Tıp kitabevleri
9. DEMİRTURK, N., & DEMİRKIRKAN, M. K. (2002). Akut bakteriyel menenjit. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3(2).
10. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09. PMID: 20610819; PMCID: PMC2901656
11. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):339-47. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00430-2. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26652862.
12. Dubos, F., B. Korczowski, D. A. Aygun, A. Martinot, C. Prat, A. GalettoLacour, J. Casado-Flores, E. Taskin, F. Leclerc, C. Rodrigo, A. Gervaix, S. Leroy, D. Gendrel, G. Breart, and M. Chalumeau. 2008. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in

- children: a European multicenter case cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 162:1157–1163
13. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16074.
 14. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262:2700.
 15. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980; 2:725.
 16. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:191.
 17. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2251.
 18. de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549.
 19. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:467.
 20. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267.
 21. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1988.
 22. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322:141.
 23. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992; 14:815.
 24. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:300.

Sağlık Hizmetlerinde Mobil Sağlık Uygulamalarının Bibliyometrik Analizi

Serpil EMİKÖNEL¹
Engin TEKİN²

Giriş

Gelişen teknoloji ve teknolojik araçların hizmet kollarında kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte, modern yaşamda çalışanlar ve işverenlerin teknolojiye ve onun geliştirdiği dijitalleşme çağına ayak uydurmaları bir zorunluluk halini almıştır. Bu durum modern iş yaşamında çalışanların iş güvencesi korkusu yaşamasına sebep olurken (Kaya vd., 2022), hizmeti kullananlar açısından birçok kolaylık sağlamaktadır. Teknolojiye ayak uyduramayan hizmet kollarında gerek çalışanların hizmetin sürekliliğini sağlaması gerekse bu hizmetlerin alıcıya ulaştırılmasında sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu doğrultuda sağlık hizmetlerinin sunumu ve kullanımına teknolojinin entegre edilmesi, bu hizmetlerinin sunumunun ve tüm toplum kesimlerinin sağlık hizmetlerine erişiminin kolaylaşmasına yardımcı olacaktır. Mobil sağlık uygulamaları sağlıkta dijitalleşmenin en önemli adımlarından biri olarak öne çıkmaktadır.

Mobil uygulamalar sağlık sektöründe de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dünya genelinde mobil sağlık uygulamalarının pazar hacminin 2021 yılında 50,7 milyar dolar olduğu belirtilmişken, 2030 yılında pazar büyüklüğünün %11 büyümeye ile 130,6 milyar dolara ulaşacağı bildirilmektedir.

Mobil sağlık, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “sağlık uygulamalarının cep telefonu, hasta takip araçları, kişisel dijital asistanlar gibi teknolojilerle desteklenmesi olarak tanımlanmaktadır” (Tekin & Emikönel, 2023).

2000’li yıllardan itibaren akıllı mobil telefonların kullanımı yaygınlaşmıştır. Mobil telefonlarda kullanılmak üzere sağlık uygulamaları geliştirilmiş ve bunun sonucu olarak insanlar sağlık durumları konusunda bilinçlenmiş ve farkındalıkları artmıştır. Sağlık hizmetleri sunumunda en önemli unsur olan hastaneler, insanlar tarafından karmaşık yapıları ve erişim zorlukları sebebiyle korkulan bir yer olarak algılanmaktadır (Kaya & Türkmen, 2022). Ancak mobil sağlık uygulamaları ile birlikte toplumlar, doktorlar ve sağlık kuruluşları ile daha yakın olmaya başlamıştır (Tezcan, 2016). Bu durum bireylerin sağlık hizmetleri kullanımını, hizmetlere erişimini ve katılımını kolaylaştırmaktadır.

Oluşturulan mobil sağlık uygulamaları sayesinde, hastaların fizyolojik durumları uzaktan takip edilmeye başlanmıştır. Mobil sağlık uygulamaları, bireylere kendi sağlık bilgilerini takip edebilme imkanı sağlamıştır, insanlar mobil sağlık uygulamaları sayesinde, sağlık uzmanları ve sağlık kuruluşları ile sürekli iletişim halinde olabilmektedir (Güler & Eby, 2015).

Mobil sağlık uygulamaları genel olarak “beslenme takibi, kilo vermek, fiziksel aktiviteyi takip etmek, yaşam tarzından değişiklikler yapmak ve kronik hastalıkları yönetmek gibi amaçlar için kullanılmaktadır” (Kopmaz & Arslanoğlu, 2018).

¹ Öğr. Gör., Uşak Üniversitesi

² Öğr. Gör. Dr., Uşak Üniversitesi

Dünyada ve Türkiye’de yaşlı birey sayısı hızla artmaktadır. Türkiye’de 65 yaş üstü birey sayısı artmaktadır. Türkiye artık orta yaşlı bir nüfusa sahiptir ve kronik hastalıklar artış göstermektedir. Kronik hastalıklar Türk ve Dünya Sağlık Sistemleri için büyük yük oluşturmaktadır (İleri Sağlık Teknolojileri II, Araştırma Raporu-2019). Kronik hastalıkların azaltılmasında mobil sağlık uygulamalarının katkısı büyüktür.

Mobil sağlık uygulamalarının kullanımının yaygınlaşması, hastalık tedavi ve bakım hizmetlerine katkı sunacak, kronik hastalıklar azaltılmış olacak ve maliyet yükünü de azaltacaktır.

Bibliyometrik analiz, bilimsel verinin araştırılması ve analiz edilmesi amacıyla tercih sebebi olan pratik ve popüler bir yöntemdir. Bibliyometrik analiz tekniği, herhangi bir çalışma alanında yapılan araştırmaların gelişim seyrini ortaya çıkarır ve bilimsel çalışma alanlarındaki ortaya konulan yenilikler hakkında da bilgi vermektedir (Koç, 2022).

Web of Science (WoS), Scopus, Google Scholar, Scival ve InCites gibi bibliyografik veritabanları sayesinde bibliyometrik analizler kolaylıkla üretilebilmekte, farklı disiplinlerin analizleri yapılabilen ve bilimsel çalışma bağlantıları değerlendirilebilmektedir (Koç, 2022).

Son yıllarda sağlık hizmetlerine erişim ile ilgili yaşanan problemler ve sağlık hizmetlerinin kullanımı ile ilgili sorunlar sağlık hizmetlerinde önemli eşitsizlik sorunları yaratmaktadır. Bu minvalde sağlıkta eşitsizlik konulu yapılan araştırmalarda sağlık hizmetlerine erişim ve hizmetin adil kullanımına yönelik vurgular bulunmaktadır (Kaya & Güngör, 2022). Bu doğrultuda mobil sağlık uygulamaları sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmakta ve bireylere sağlık hizmetleri kullanımında kolaylık sağlamaktadır.

Dijital sağlık uygulamalarının kullanımı nüfusun yaşlanması, kronik hastalıkların artması, maliyetlerin yükselmesinin yanısıra teknolojinin üstel gelişmesi, hastaların bilinçlenmesi gibi nedenlerle kullanılması zorunlu hale gelmektedir. Ayrıca dijital sağlık uygulamaları erişim, yer, zaman ve maliyet avantajı sağlamaktadır. Ancak dijital sağlık sistemlerinden fayda elde edilebilmesi için dijital sağlık ekosisteminde yer alan her bir aktörün (hükümetler, yasal aktörler, teknolojik aktörler, sağlık örgütleri, kullanıcılar) işbirliği yapması ve dijital sorumlulukları üstlenmesi gerekmektedir. Böylece hem mobil sağlık hizmeti veren sağlık profesyonellerinin hem de mobil sağlık hizmeti alan hastaların endişeleri giderilebilir (Türkmen & Sardoğan, 2023).

Mobil sağlık uygulamaları, sağlık hizmetlerinde halk sağlığını desteklemek ve iyileştirmek için kullanılmaktadır. Mobil sağlık uygulama programları, sağlıklı yaşamı desteklemek, kronik hastalıkları yönetmek ve azaltmak, tıbbi durumların önüne geçmek için tüm mobil cihazlarda çalışabilmektedir (Mustafa, 2022).

Mobil sağlık (mHealth), yani sağlık hizmetlerinde mobil iletişim teknolojilerinin kullanılması, tıbbi bakım sağlanmasında, sağlık izlemede ve sağlığın yönetilmesinde önemli bir role sahiptir. Pandemi döneminde, dünya genelinde Covid-19 vakalarındaki ani artışlar nedeniyle karantina ve tecrit uygulamaları yapıldığında, mobil sağlık uygulamaları sağlık hizmeti sunumu için kritik öneme sahip olmuştur (To, 2023).

2020-2023 yılları arasında hemen hemen tüm dünyayı karantinaya alınmasına neden olan Covid-19 pandemisinin, başta uzaktan sağlık teknolojileri olmak üzere mobil sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasında tetikleyici etkisi olmuştur (Türkmen, 2021).

Bu bağlamda, bu araştırmada, Mobil Sağlık Uygulamaları üzerine yapılan bilimsel çalışmaların, Web of Science Veri Tabanına dayalı bibliyometrik analizinin yapılması, konu ile

ilgili genel bir çerçeve sunulması ve mobil sağlık konusunda çalışmalar yapacak araştırmacılara rehber sunulması amaçlanmaktadır.

Yöntem

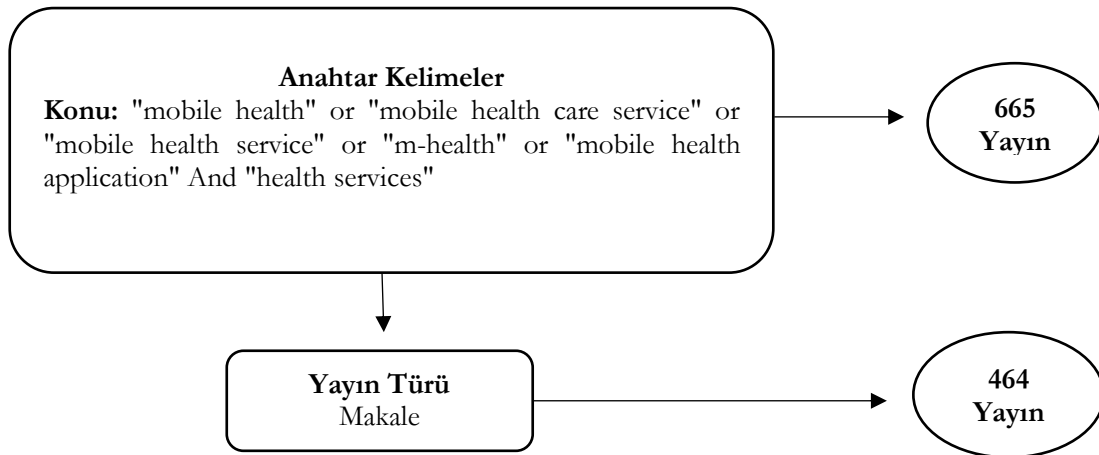
Bu çalışmada, mobil sağlık uygulamaları konusunda yapılmış bilimsel araştırmaların, bibliyometrik verilerden yararlanarak incelenmesi amacıyla bibliyometrik analiz tekniği kullanılmıştır. “Bu analiz tekniği ile yayınlara ait yayın yılı, yayın yeri, alıntılar, yazarlar, ülkeler ve yayın yapan dergiler açısından değerlendirmeler yapılabilmektedir” (Tekin, Emikönel & Kaya, 2023). Bu kapsamda;

- 1: Konu ile ilgili en çok makale yayınlayan dergiler nelerdir?
- 2: Konu ile ilgili en çok yayın yapan yazarlar hangileridir?
- 3: Konu ile ilgili en çok yayın yapılan ülkeler hangileridir?
- 4: Konu ile ilgili makalelerde en çok tekrar eden anahtar kelimeler nelerdir?

Sorularına cevap aranmıştır.

Araştırmada kullanılan bibliyometrik veriler, 10.05.2023 tarihinde Web of Science (WOS) veri tabanında yapılan tarama sonucu elde edilmiştir. Verilerin elde edilmesi amacıyla WOS veri tabanında konu (topic) başlığında; "mobile health" or "mobile health care service" or "mobile health service" or "m-health" or "mobile health application" And "health services" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmıştır. Tarama sonucunda mobil sağlık uygulamaları konulu 665 yayının bulunduğu tespit edilmiştir.

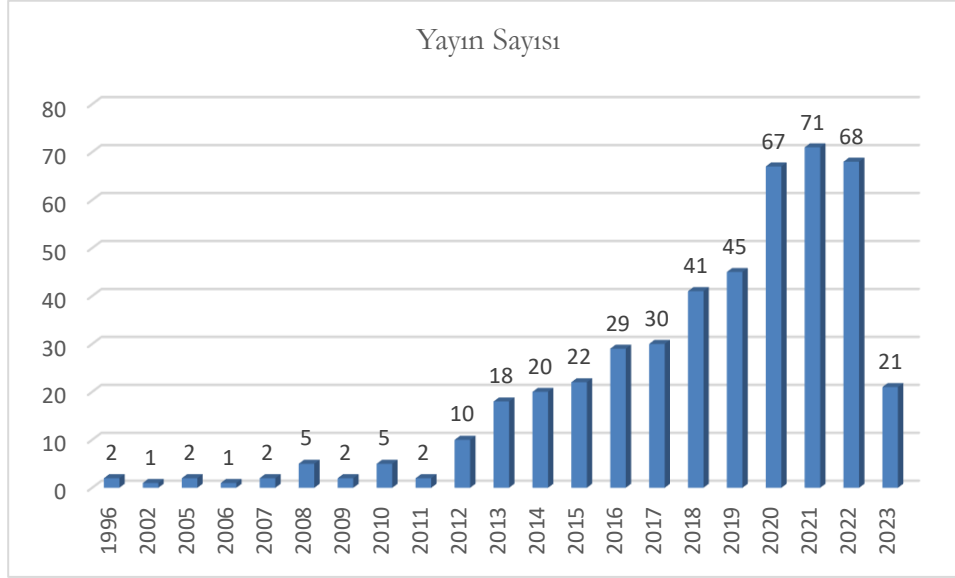
Araştırmanın analizinde VOSviewer bibliyometrik analiz ve görselleştirme programından faydalanılmıştır. Araştırmada aşağıda yer alan kriterler çerçevesinde taramalar gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri

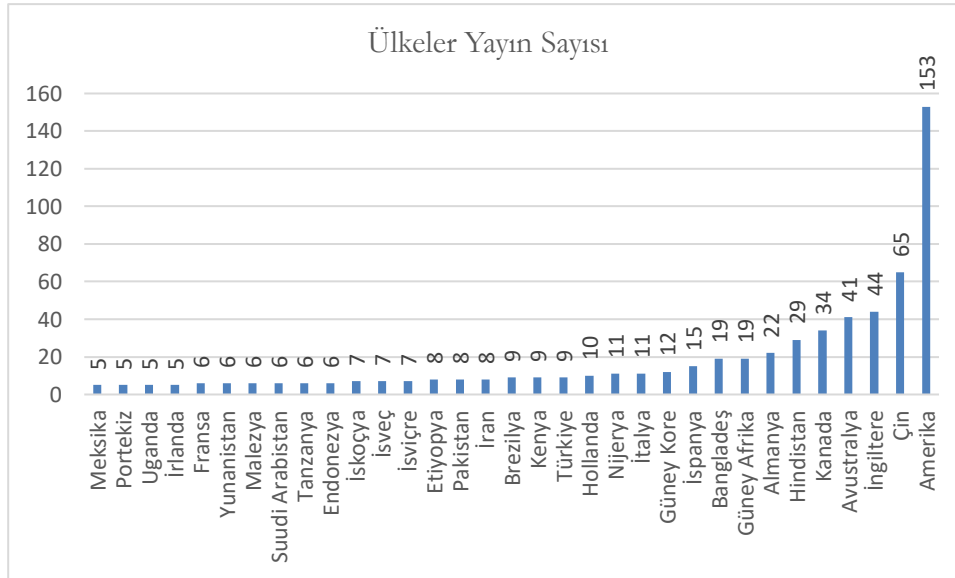
Bulgular

Araştırmaya dahil edilen makaleler yıllara göre incelendiğinde, 2000’li yıllardan itibaren popüler olan mobil sağlık konusunda en fazla yayının 2021 yılında yapıldığı tespit edilmiştir. Yayınların yıllara göre dağılımı Şekil 2’de verilmektedir.



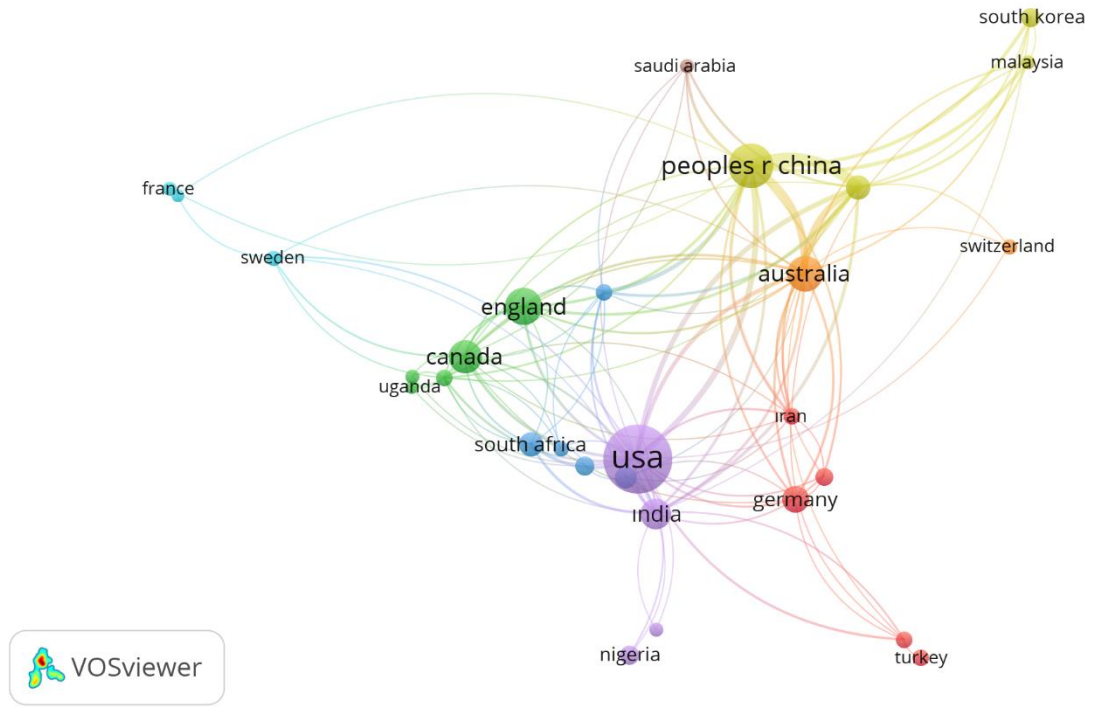
Şekil 2. Makale sayısının yıllara göre dağılımı

Araştırmaya dahil edilen makaleler ülkeler açısından incelendiğinde, en az 5 makale yapılan 33 farklı ülkeden yazarın mobil sağlık uygulamaları üzerine yayınlarının olduğu tespit edilmiştir. Mobil sağlık ile ilgili en az 5 makalesi olan ülkeler Şekil 3’de verilmektedir.



Şekil 3. Makale Sayısının Ülkelere Göre Dağılımı (makale sayısı ≥ 5)

Dünyanın güçlü ekonomilerinden olan ABD’nin 153 makale ile açık ara ilk sırada olduğu görülmektedir. ABD’yi 65 yayın ile Çin ve 44 makale ile İngiltere takip etmektedir. Ülkelere göre yayın sayısı ve atıf bağlantıları Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Ükelere göre makale sayısı ve atıf bağlantıları

Şekil 4’deki atıf bağlantılarına göre, ABD, Çin ve Avustralya’da yapılan çalışmaların çok sayıda atıf aldıkları görülmektedir.

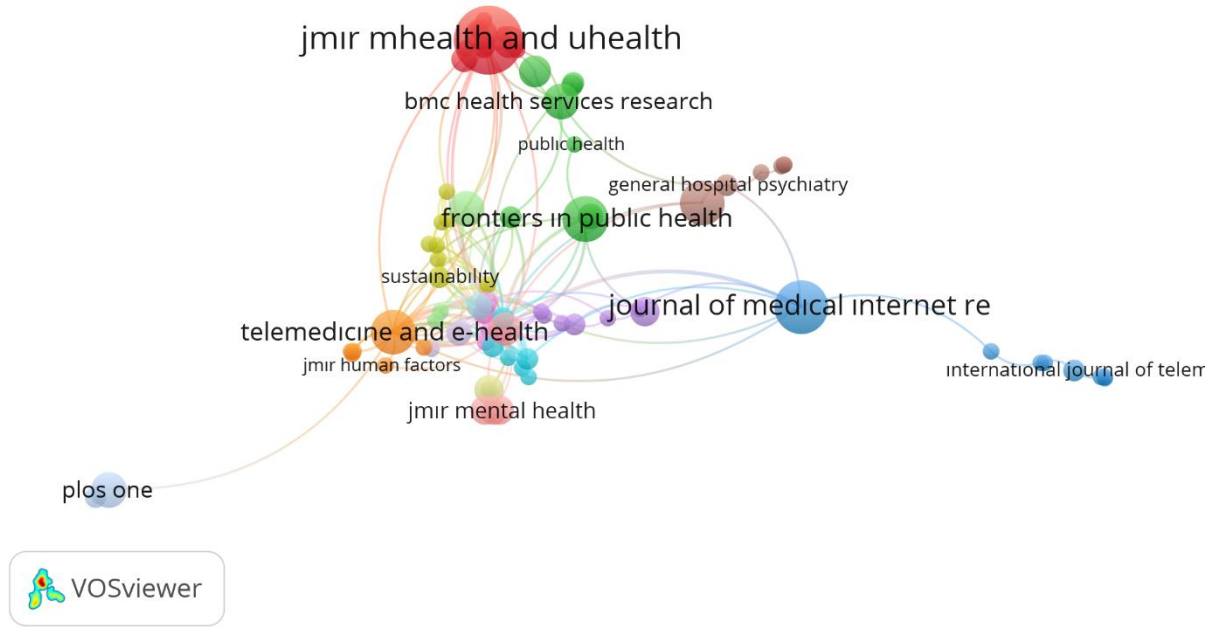
En çok makale yayınlayan ve mobil sağlık konusunda en az 8 atıfı ve 5 makale yayınlayan 15 dergi Tablo 1’de listelenmiştir.

Tablo 1. Dergilere göre makale ve atıf sayıları (atıf sayısı ≥ 8).

No	Dergi Adı	Makale Sayısı	Atıf Sayısı
1	Jmir Mhealth and Uhealth	38	571
2	Journal of Medical Internet Research	20	340
3	Frontiers in Public Health	13	59
4	Jmir Formative Research	12	8
5	Telemedicine and e-health	12	438
6	Bmc Health Services Research	7	161
7	Bmc Medical Informatics and Decision Making	7	162
8	Jmir Research Protocols	7	37
9	Plos One	7	51
10	Bmc Public Health	6	92
11	Trials	6	32
12	International Journal of Medical Informatics	6	744
13	Bmc Pregnancy and Childbirth	5	29
14	Bmj Open	5	12
15	Reproductive Health	5	108

Tablo 1’ye göre, “JMIR Mhealth and Uhealth” dergisi 38 makale sayısı ile ilk sırada yer almaktadır. Atıf sayısında ise “International Journal of Medical Informatics” dergisi ilk

sıradadır. “Journal of Medical Internet Research” ve “Telemedicine and e-health” dergileri de makale ve atıf sayısı yüksek olan dergilerdir. Dergilere ait yayın sayıları ve atıf bağlantılarını gösteren harita Şekil 5’de verilmektedir.



Şekil 5. Dergilere göre makale ve atıf bağlantıları

Dergilere göre makale ve atıf bağlantıları incelendiğinde, atıf bağlantılarının en fazla yöneldiği derginin JMIR Mhealth and Uhealth dergisi olduğu görülmektedir.

Mobil sağlık konusunda en çok yayın yapan ve en çok atıf alan yazarlar incelendiğinde, Xitong Gou 705 atıf sayısı ile ilk sıradadır. Zeyu Peng 431 atıf ile ikinci, Yongqiang Sun 347 atıf ile üçüncü sıradadır. Xitong Gou aynı zamanda yaptığı 13 makale ile de ilk sıradadır. Makale sayısı en az 3 olan yazarların makale sayıları ve bu makalelere ilişkin atıf sayıları Tablo 3’de yer almaktadır.

Tablo 2. En çok makale yayınlayan yazarlar ve atıf sayıları (Makale Sayısı ≥ 3).

Sıra No	Yazarlar	Atıf Sayısı	Makale Sayısı	Sıra No	Yazarlar	Atıf Sayısı	Makale Sayısı
1	Sun, Yongqiang	347	3	16	Vouyioukas, Demosthenes	28	3
2	Hu, Wang	190	3	17	Lara, Juanita	20	3
3	Torous, John	114	3	18	O'donoghue, John	14	3
4	Chung, Kyungyong	91	3	19	Alam, Mohammad Zahedul	190	4
5	Park, Roy C.	91	3	20	Nisha, Nabila	62	4
6	Hoque, Md Rakibul	78	3	21	Rifat, Afrin	62	4
7	Bahuguna, Pankaj	53	3	22	Iqbal, Mehree	62	4
8	Gupta, Aditi	53	3	23	Araya, Ricardo	44	4
9	Nimesh, Ruby	53	3	24	Rangel Gomez, Maria Gudelia	20	4
10	Prinja, Shankar	53	3	25	Lai, Kee-Hung	153	5

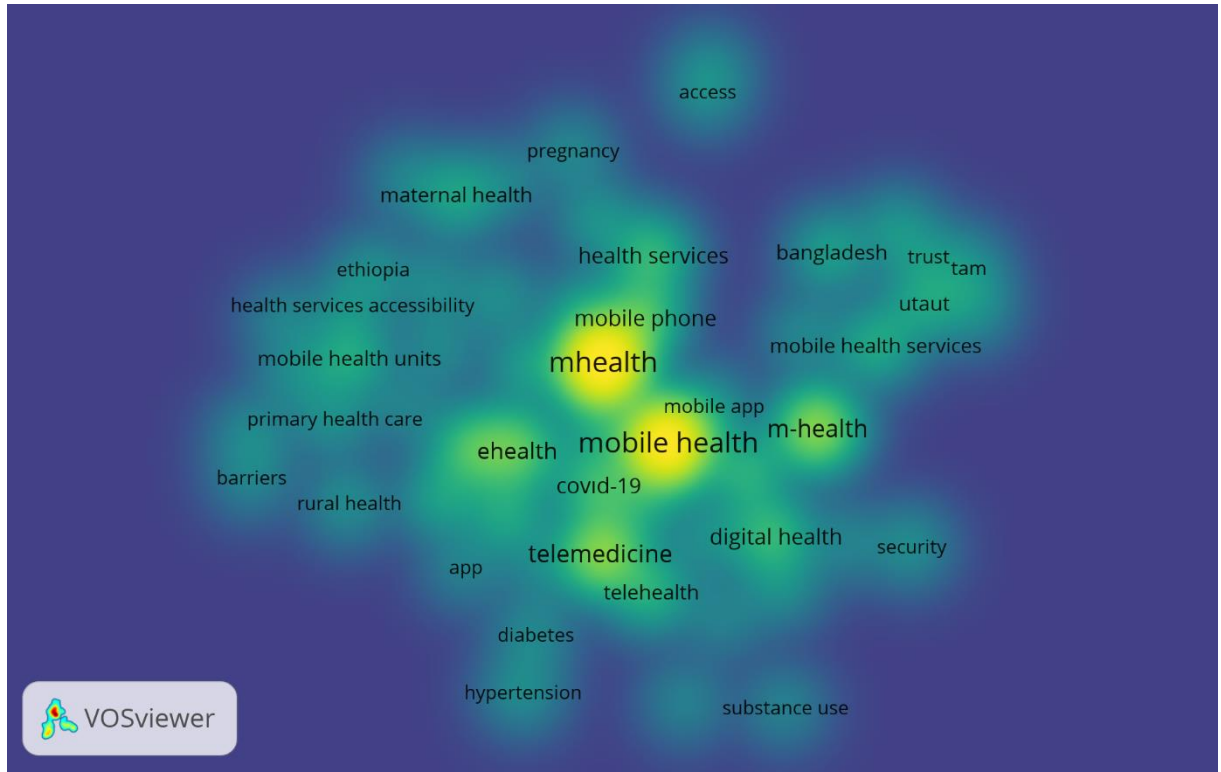
11	Diez-Canseco,			26			
	Francisco	44	3		Meng, Fanbo	173	6
12	Naslund, John A.	40	3	27	Peng, Zeyu	431	7
13	Idrish, Sherina	39	3	28	Zhang, Xiaofei	295	7
14	Silva, Bruno M. C.	37	3	29	Guo, Xitong	705	13
15	Maglogiannis, Ilias	28	3				

Bilimsel yayınlarda kullanılan anahtar kelimeler yayınların konu içeriği ve odak noktaları hakkında bir fikir oluşturmaktadır. Özellikle pandemi döneminde yapılan çalışmaların artış gösterdiği mobil sağlık konusuna yönelik makalelerin anahtar kelimeleri irdelenmiştir. Yapılan analiz sonucuna göre, mhealth (115), mobile health (108) ve m-health (40) anahtar kelimelerinin en çok tekrar eden kelimeler olduğu belirlenmiştir. En az 5 kez kullanılan anahtar kelimeler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. En çok tekrar eden anahtar kelimeler (n ≥ 5)

Sıra No	Anahtar Kelimeler (keyword)	Sayı	Sıra No	Anahtar Kelimeler (keyword)	Sayı
1	mhealth	115	30	primary health care	7
2	mobile health	108	31	qualitative research	7
3	m-health	40	32	rural health	7
4	telemedicine	39	33	security	7
5	ehealth	26	34	tam	7
6	mobile phone	24	35	technology acceptance	7
7	mental health	23	36	diabetes	6
8	covid-19	19	37	ethiopia	6
9	digital health	19	38	global health	6
10	health services	19	39	health services accessibility	6
11	e-health	16	40	hiv	6
12	telehealth	16	41	mobile apps	6
13	mobile health services	14	42	pregnancy	6
14	mobile health units	14	43	randomized controlled trial	6
15	depression	13	44	screening	6
16	maternal health	12	45	access	5
17	bangladesh	11	46	app	5
18	health services research	11	47	barriers	5
19	smartphone	11	48	child health	5
20	utaut	11	49	cloud computing	5
21	mobile applications	10	50	community health workers	5
22	public health	9	51	mobile application	5
23	technology	9	52	mobile health (mhealth)	5
24	adoption	8	53	mobile health unit	5
25	developing countries	8	54	rural health services	5
26	china	7	55	sms	5
27	hypertension	7	56	substance use	5
28	maternal and child health	7	57	text messaging	5
29	mobile app	7	58	trust	5

En çok tekrar eden anahtar kelimelerin yaygınlığını gösteren ısı haritası Şekil 6’da gösterilmektedir.



Şekil 6. En çok tekrar eden kelimeler ısı haritası.

Sonuç ve Öneriler

Mobil sağlık uygulamaları sayesinde, sağlık hizmetlerinin kullanımında ve toplumun geneline yaygınlaştırılmasındaki engel ve sorunlar azaltılmaya başlamıştır. Artık insanlar hastaneye gitmek ve teşhis konusunda zaman kaybı yaşamamaktadırlar (Yalman F & Filiz M, 2022).

Yapılan bibliyometrik inceleme sonucunda, en çok kullanılan anahtar kelimelerin “mhealth”, “mobile health”, “m-health”, “telemedicine” ve “ehealth” olduğu tespit edilmiştir. Buradan hareketle, araştırmalarda dijitalleşme, elektronik ve teletıp alanındaki gelişmelerin sağlıkta kullanımına yönelik vurguların yapıldığını söylemek mümkündür.

Yıllara göre makale sayısına bakıldığında, en çok makalenin 2020-2022 yılları arasında yapıldığı görülmektedir. Bu dönem Covid-19 pandemisi dönemini kapsamaktadır. Pandemi döneminde mobil sağlık konusunun önemi ortaya çıktığından, bu dönemde mobil sağlık uygulamaları üzerine yapılan makale sayısının çok olması beklenen bir sonuçtur.

En çok yayın yapan ve en çok atıf alan dergilerin belirtilmesinin, konu ile ilgili çalışmalarını yayınlamak isteyen yazarlar için bir yol gösterici niteliğinde olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda, mobil sağlık uygulamaları konusunda en çok yayın yapan 5 derginin “JMIR Mhealth and Uhealth, Journal of Medical Internet Research, Frontiers in Public Health, JMIR Formative Research, Telemedicine and E-Health” olduğu tespit edilmiştir. Bu dergilerin, mobil sağlık konusunda çalışma yapmayı planlayan araştırmacılar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

En çok yayın ve atıf yapan yazarlar kategorisinde, Xitong Gou 13 makale ile 705 atıf alma başarısı göstermiştir. Mobil sağlık uygulamaları üzerine yapılan araştırmalar kapsamında,

yapılacak okumalarda Xitong Gou ve makale ve atıf sayısı yüksek olan diğer yazarlara ve yayınlarına yer vermenin önemli olduğu düşünülmektedir.

Mobile sağlık konusunda en çok makale yapan ülkelerin ABD, Çin, İngiltere, Avustralya ve Kanada olduğu tespit edilmiştir. İngiltere'nin mobil sağlık uygulamaları konusunda en başarılı ülke olduğu belirtilmiştir (Tekin & Emikönel, 2023). Ancak İngiltere'deki mobil sağlık konusundaki makale sayısı beklenenden düşük kalmıştır. Pandeminin merkezi olmasına ve pandemide mobil sağlık uygulamalarının öneminin artmasına rağmen, Çin makale sayısında ABD'nin çok gerisinde kalmıştır.

Bu araştırmada, Hindistan'ın mobil sağlık konusundaki makale sayısında 6. sırada olduğu belirlenmiştir. Hindistan yazılım, bilişim ve yapay zeka konularında önde gelen ülkelerdendir. Bu nedenle, Hindistan'da yapılan makale sayısının daha fazla olması beklenirdi. Bir araştırmada, Hindistan'daki mobil sağlık alanındaki bilimsel çalışmaların bibliyometrik analizi yapılmıştır. Scopus veri tabanının kullanıldığı çalışmanın sonuçlarına göre, Hindistan'da yapılan çalışmalarda en çok atıf sayısına sahip dergiler Plos One ve Lancet dergileridir (Pai, 2021).

Türkiye'de mobil sağlık konusunda, Web of Science indeksli dergilerde yayınlanan makale sayısının 9 olduğu belirlenmiştir. Bu makale sayısı ile Türkiye oldukça geri sıralarda kalmıştır. Türkiye için Sağlık Bakanlığı, mobil sağlık konusunda yazılım ve ürün geliştiren firmalar ve üniversitelerin iş birliği ile mobil sağlık konusunda daha fazla bilimsel çalışmaların yapılması büyük önem arz etmektedir. Türkiye, 2020 yılında Avrupa'da mobil sağlık uygulamalarının akıllı telefonlara indirilme sayısında 3. olmuştur (Tekin & Emikönel, 2023). Bu durum da Türkiye'de mobil sağlık konusunda daha fazla makale üretilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmayla benzerlik gösteren bir araştırmada, mobil sağlık ile ilgili 2000-2020 yılları arasında yayınlanan çalışmaların bibliyometrik analizi yapılmıştır. JMIR mHealth ve uHealth, Journal of Medical Internet Research ve JMIR Research Protocols dergilerinin yayın sayısı bakımından en iyi 3 dergi olduğu ve ABD'nin mobil sağlık alanındaki makale sayısında yine açık ara önde olduğu bildirilmiştir (Cao, 2021).

Diğer bir araştırmada, bibliyometrik analiz tekniği ile Covid-19 salgını sırasında mobil sağlık kullanımına ilişkin dergi makaleleri, incelemeler ve konferans makaleleri Scopus veri tabanı ile belirlenmiştir. Tespit edilen 1125 yayının 1042'sinin makale olduğu ve makalelerin 335'inin ABD, 119'unun İngiltere ve 79'unun Çin'de yapıldığı bildirilmiştir (To, 2023).

Bu araştırmada, mobil sağlık konusunda yapılan çalışmaların bibliyometrik analizi yapılarak, bu alanda çalışacak araştırmacılara bir rehber sunulmaya çalışılmıştır. Türkiye'de ve dünyada mobil sağlık alanında daha fazla bilimsel yayın yapılması büyük önem arz etmektedir.

Kaynakça

- Cao, J., Lim, Y., Sengoku, S., Gou, X., Kodama, K. 2021. Exploring the Shift in International Trends in Mobile Health Research From 2000 to 2020: Bibliometric Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 9 (9): e31097.
- Güler, E., & Eby, G. (2015). Akıllı Ekranlarda Mobil Sağlık Uygulamaları. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 4(3), 45-51.
- İleri Sağlık Teknolojileri II. (2019). Türk Sağlık Sisteminde Dijitalleşme Sürecinin Karşılaştırmalı Analizi. Thinktech STM Teknolojik Düşünme Merkezi, Araştırma Raporu.
- Kaya, R. R., Özyıldız, K. H., Alkan, A. (2022). Modern İş Yaşamının Korkutan Yönleri. R. Erdem, K. Sezer Korucu (Ed.). *Modern İş Yaşamının Eleştirisi*. Nobel Yayınevi: Ankara.
- Koç, Okan & Aydın, Özlem. (2022). Tıp ve Sağlık Bilimlerindeki Bilimsel Araştırmalara Bibliyometrik Bir Bakış, *Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar* 6, (301-312 ss.).
- Kopmaz, B., & Arslanoğlu, A. (2018). Mobil Sağlık ve Akıllı Sağlık Uygulamaları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 251-255.
- Kaya, R. R., Türkmen, İ. (2022). Hastanelere Yönelik Metaforik Algıların Analizi, IV. International Ankara Multidisciplinary Studies Congress 29-31 July 2022. Bildiriler kitabı içinde (1397-1405 ss.). Ankara.
- Kaya, R. R., Güngör, S. (2023). Covid-19 Döneminde Sağlık Hizmetlerinde Eşitsizlik: Web Of Science Veri Tabanına Dayalı Bibliyometrik Analiz. 4. International Scientific Research And Innovation Congress. 24-25 Aralık 2022, Bildiriler kitabı içinde (1220-1230 ss.). İstanbul.
- Mustafa AS, Ali N, Dhillon JS, Alkawsı G, Baashar Y. (2022). User Engagement and Abandonment of mHealth: A Cross-Sectional Survey. *Healthcare (Basel)*, 10(2), 221
- Pai, R. R., Alathur, S. 2021. Bibliometric Analysis and Methodological Review of Mobile Health Services and Applications in India. *International journal of medical informatics*. 145: 104330.
- Tekin, E., Emikönel, S. (2023). Comparison of Mobile Health Application Examples in Turkey and the World. In *Handbook of Research on Quality and Competitiveness in the Healthcare Services Sector* (pp. 223-236). IGI Global.
- Tezcan, C. (2016). *Sağlığa Yenilikçi Bir Bakış Açısı Mobil Sağlık*. İstanbul: TÜSİAD.
- Türkmen, İ. (2021). The Catalyst Impact of the Covid-19 Pandemic on the Digital Transformation of Businesses. In M. Z. Çöğenli (Ed.), *Digitalization in Organizations* (pp. 24–43). Cambridge Scholars Publishing.
- Tekin, E., Emikönel, S., Kaya, R. R., (2023). Sağlık Hizmetlerinde Tıbbi Atıklar ile İlgili Araştırmaların Bibliyometrik Analizi. Ases IV. International Scientific Research Conference 13-14 May 2023. Bildiriler kitabı içinde (341-350 ss.). İstanbul.
- Türkmen, İ., & Sardoğan, B. (2023). A Holistic View of Remote Health Care Digital Health Ecosystem. In U. Akküçük (Ed.), *Handbook of Research on Quality and Competitiveness in the Healthcare Services Sector* (pp. 208-222). Hershey, Pennsylvania, USA: IGI Global.
- To, W-M., Lee, P. K. C. 2023. mHealth and COVID-19: A Bibliometric Study. *Healthcare (Basel)*. 11 (8): 1163.

Yalman, F., Filiz, M. 2022. Sağlık Hizmetlerinde 4.0 Uygulamaları ve Sağlık Yönetimine Yansımaları. Sağlık ve Toplum. 32 (1): 53-63.

Asellüler Yara Örtülerine Translasyonel Bakış

Hülya YILMAZ¹

Giriş

Yara iyileşmesi, bütünlüğü bozulmuş yapısını ve işlevini yitirmiş derinin tedavi sonrasında sağlıklı deriye dönüştüğü biyolojik bir süreçtir (Kim DW & ark., 2015; Thu, Zulfakar & Ng, 2012). Akut ve kronik yara ve yara bakımı, karmaşık etiyolojisi, uzamış hastalık süresi, çok yüksek tedavi maliyetleri, tıbbi kaynakların tükenmesi ve toplum için önemli bir yük olan yaşam kalitesinin düşmesi nedeniyle genellikle maliyetlidir (Jiang & ark., 2011; Sen & ark., 2009). Klinikte iyileşme sürecini desteklemek üzere nemli bir ortam sağlamak için filmler, süngerler, hidrojel, hidrokolloidler ve aljinatlar gibi yara örtüleri, yara bakımında ana tedavi stratejileri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Broussard & Powers, 2013; Simões & ark., 2018). Modern yara bakımı yaklaşımları ve doku mühendisliğindeki yenilikler, hücre ve/veya doku bazlı ürünler gibi biyoaktif örtülerin gelişimini hızlandırmıştır (Romano & ark., 2015). Son zamanlarda, yara yönetiminin potansiyel kullanımında doku mühendisliği yoğun olarak çalışılan bir alandır (Kim JH & ark., 2015). Bu alandaki en büyük zorluk doku ile ilgili birçok hastalığı, basit ve etkili biçimde tedavi edebilmektir. Uygun tedavi yöntemiyle tedavi edilmeyen çok basit bir kesğin veya yanığın bile kronik yara haline dönüştüğü tıbbi durumlar söz konusudur. Bu kötü durumun önüne geçebilmek için farklı yara örtüleri üzerinde çalışılmakta ve ticari olarak piyasaya sürülmektedir. Yara örtüleri yaranın tamamen kapanmasına kadar olan süreçte aktif rol oynamaktadır (Romano & ark., 2015).

Biyoaktif yara örtüleri, kök hücre bazlı terapötikler, plasental yara örtüleri, biyo baskılı pansumanlar ve hücreli dermal ikameler olarak çeşitlendirilebilir. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food Drug Administration - FDA) tarafından kategorize edilen biyoaktif yara örtüleri; yara bölgesini nemli tutarak yara oluşumunun önlenmesi ve hızlı iyileşme için gerekli olan büyüme faktörleri gibi çeşitli biyolojik ajanlar içerebilir (Chang & Kazemzadeh-Narbat, 2021; Chermnykh & ark., 2018; Stupin & ark., 2018). Bu biyolojik ajanlar, ksenogeneik, allojenik ve otolog kaynaklardan türetilir. Allojenik veya otolog kaynaklardan elde edilen trombositler, diğer kırmızı kan hücrelerine göre nispeten küçük moleküller olmalarına rağmen, granül adı verilen çeşitli faktörleri salgılayabilen salgı kesecikleri ile yara iyileşmesini başlatan ve temel reaksiyonları düzenleyen birçok protein, sitokin ve büyüme faktörlerini içerirler (Langer & Mahajan, 2014; Foster & ark., 2009). Yara iyileşmesinin hücre fazında, a-granüllerinden salgılanan polipeptit büyüme faktörleri yara bölgesinde birikerek hücrelerin kemotaksisini, farklılaşmasını, mitogenezini ve salgı proteinlerini aktive eder ve iyileşmeyi başlatır (Gholami, Mohammadi & Abrishami, 2014).

Yara bakımı için arzu edilen yara örtüsü formülasyonları şu özelliklere sahip olmalıdır (a) nem ve oklüzyon sağlama, (b) kirlilik ve enfeksiyonlardan koruma ve (c) yara örtüsü ile ilgili

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
University of Alberta, College of Health Sciences, Faculty of Nursing, Edmonton Clinic Health Academy (ECHA), Canada
ORCID:0000-0003-4729-1987

travmayı önleyerek kolay uygulama ve çıkarma (Singer & Dagum, 2008; Thu & ark., 2012). Çoğu hücre bazlı yara örtüleri hücreleri beslemek için bir matris veya yapı iskelesi kullanır. İskele tasarımı, yara örtüsünün konak doku ile bütünleşmesinde kritik bir rol oynar, optimum iyileşme ortamı sağlayarak hücre büyümesini ve farklılaşmasını kolaylaştırır. Ek olarak, hücreler ayrıca granülasyon dokusu oluşumunun başlamasını da teşvik eder (Pourmoussa & ark., 2016). Günümüzde, gelişmekte olan eklemeli üretim sürecine sahip biyobaskılama, standart bakımda kullanılan yara örtülerinin eksikliklerini gidermek için mikro mimarinin ve malzeme özelliklerinin uyarlanmasına ve ayrıca hastaya özel baskılı biyoaktif yara örtüleri oluşturmak için biyomalzemelerin ve hücrelerin stratejik olarak bir araya getirilmesine olanak tanır. Ksenogeneik ve allojenik kaynaklardan türetilen çeşitli hücre ve hücresiz biyoaktif yapılar, hasarlı hücre dışı matrisi (ECM) onarmak ve yeniden yapılandırmak ve kronik yaraları tedavi etmek için kavramsallaştırılmıştır (Arrizabalaga & Nollert, 2018).

Bu derlemenin amacı, hem klinik olarak doğrulanmış hem de ticari olarak uygulanabilir ve klinik değerlendirme sonucu ortaya çıkan yeni tedaviler dahil olmak üzere kronik iyileşmeyen yaralar için endike olan asellüler yara örtülerini inceleyerek translasyonel bakış sunmaktır. Kronik iyileşmeyen yaralarda kullanılabilecek biyoaktif yara ürünlerindeki en son teknoloji ve standart bakıma kıyasla nerede durdukları da burada sunulmuştur. Ayrıca, yara bakım pratisyenlerinin kronik yara bakımı stratejileştirmesine yardımcı olacak, pazarda mevcut asellüler biyoaktif yara örtüleri kategorisi klinik deneme referanslarıyla birlikte tablo biçiminde özetlenmiştir.

Asellüler Biyoaktif Yara Örtüleri

Derinin epidermal ve dermal katmanlarının ECM ve kolajen, elastin, proteoglikanlar ve hyaluronik asit gibi bileşenleri yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Sonuç olarak, bozulmuş ECM'yi onarmak veya yeniden yapılandırmak için hem ksenojenik hem de allojenik kaynaklardan biyoaktif asellüler deri ikameleri kullanılmıştır (Tablo 1). Bu greftler, kolajen, fibronektin ve elastin gibi yapısal ECM biyomoleküllerinden oluşan bir iskele sağlar ve hücre göçü, bağlanmayı ve çoğalmayı destekler. İyileşme sırasında konakçı hücrenin yeniden popülasyonunu teşvik edebilen matriks yapısının ve kurucu proteinlerin biyoaktivitesini ve işlevselliğini engellemeden immünojenite risklerini önlemek için çeşitli hücresizleştirme yöntemleri tasarlanmıştır. Bunlar asellüler dermis ve asellüler amniogreft şeklinde sıralanabilir.

Asellüler Dermal Matris

Asellüler dermal matrix (ADM) kronik yaralar için alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır. Asellüler dermal pratiği spor hekimliği uygulamaları, baş ve boyun plastik ve rekonstrüktif cerrahi, karın duvarı rekonstrüksiyonu ve uzuv rekonstrüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Asellüler matriksin tam kat yanık yaralarının tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (Guo, Mu & Gao, 2017). Bu ürünler, çeşitli donör hayvanlardan (at, domuz veya sığır) dermis dokusu toplanarak üretilmiştir. Hücre çıkarılmasından sonra, büyük ölçüde kolajen matrisi kalır. Bu nedenle, bu ürünler ya tam bir doku yapısı (örn. Unite® BioMatrix Collagen yara Örtüsü, Synovis) ya da dokuyu sentetik bir malzemeyle birleştiren kompozit bir ürün (örn. INTEGRA® çift katmanlı matris yara örtüsü, Integra LifeSciences)(Reynolds, & ark., 2018) içerebilir. Bazı ürünler insan kadavra derisi allogreftleri örneğinde olduğu gibi hücresizleştirme ve patojen deaktivasyon prosedürlerinden geçtikten sonra geliştirilmiştir (örn. AlloDerm®, Lifecell; GraftJacket®, Wright Medical)(Couto, 2020; Mohebichamkhorami & Alizadeh, 2017).

Tablo 1. Kronik iyileşmeyen yaralar için ticari olarak temin edilebilen asellüler dermal matris bileşenli yara örtüler

Ürün	Bileşen	Greft tipi	Kullanım endikasyonları	Klinik kanıt	Referans
Integra® Dermal Regeneration Template (Integra Lifesciences-ABD)	Asellüler dermis (sığır kolajen ve kondroitin-6-sülfat GAG; epidermal analog-silikon polimer polisiloksan)	Xeno ve sentetik greft	Enfeksiyonsuz tam kalınlıkta kronik yaralar	Çok merkezli RCT, (n=307) Dahil edilme kriterleri: ✓ tip I veya II DM, ✓ HbA1C ≥ %12, ✓ 18 yaş ve üstü hastalar, ✓ malleolün distalinde yer alan tam kalınlıkta nöropatik diyabetik ayak yarası, ✓ yara süresi ≥30 gün, ✓ yara alanı 1–12 cm ²	Driver & ark., 2015
Matriderm® (Dr Suwelack Skin & Healthcare Ag-Almanya)	Sığır çapraz bağlanmamış liyofilize kolajen + elastin hidrolizati	Xenogreft	Kronik yaralar ✓ basınç yaraları ✓ venöz ülserler ✓ diyabetik yaralar	Prospektif araştırma, (n=60) Dahil edilme kriterleri: ✓ kronik ayak yarası olan tip 2 DM, ✓ süre ≥ 4 hafta, ✓ boyut ≥1 cm ²	Jeon & ark., 2013
Matristem™ Wound Care Matrix (ACELL Inc./Medline)	Domuz idrar kesesi matrisi	Xenogreft	✓ diyabetik ayak yaraları	Prospektif, paralel, randomize, tek merkezli araştırma, (n=17) Dahil edilme kriterleri: ✓ 18-85 yaş, ✓ Tip 1 veya 2 DM ✓ evre I yara ile ayağın plantar yüzeyinde olmalıdır (Texas Üniversitesi Sınıflandırma Sistemine göre) ✓ yara süresi > 2 ay	Alvarez & ark., 2017
Biopad® (Euroresearch)	kolajen yara örtüsü (at fleksör tendonundan çıkarılan heterolog liyofilize tip I doğal kolajen)	Xenogreft	Basınç yaraları ✓ venöz ülserler ✓ diyabetik yaralar	Uygulanabilir değil	Tati & ark., 2018
SIS, OASIS® Wound Matrix (Smith & Nephew, Fort Worth, TX)	Domuz ince bağırsak submukozası	Xenogreft	✓ Tam kalınlıkta yaralar, ✓ basınç ülserleri ✓ venöz ülserler ✓ kronik vasküler ülserler ✓ diyabetik yaralar	1. Çok Merkezli RCT, (n=120) Dahil edilme kriterleri: ✓ yaş ≥18, ✓ yara süresi >1 ay, ✓ yara boyutu 1-64 cm ² 2. RCT, (n=130) Dahil edilme kriterleri: ✓ yaş ≥18 ✓ yara boyutu 1-64 cm ² , ✓ Evre III veya Evre IV basınç yaraları	Mostow & ark., 2005 Brown-Etris & ark., 2019

Driver ve arkadaşları (2015) diyabetik ayak yarasına sahip katılımcıları 14 günlük alıştırma aşamasına almıştır. Hastalar standart bakım (%0,9 sodyum klorür) artı ikincil bir pansuman ve basınç boşaltıcı (ağırlığı dağıtmaya ve kemik çıkıntıları üzerindeki baskıyı hafifletmeye yardımcı olan özel yastıklar, şilteler ve kaplamalar) ya da basınç koruyucu (fiziksel bir bariyer veya yastıklama etkisi sağlayarak cildi sürtünme, kayma ve basınçtan korumak için kemikli alanların üzerine yerleştirilen köpük dolgu, jel ped veya pansumanlar) cihazlarla tedavi edilmiştir. Alıştırma fazından sonra ayak yaralarında %30'dan daha az reepitelizasyon olan hastalar, tedavi fazına randomize edilmiştir. Katılımcılar, kontrol tedavi grubuna (%0.9 sodyum klorür jeli; n=153) veya aktif tedavi grubuna göre - Integra® Dermal Regeneration Template (IDRT; n=154) randomize edilmiştir. Tedavi süreci 16 hafta veya tam yara kapanmasına (yara yüzeyinin %100 yeniden epitelizasyonu) kadar sürmüştür. Tedavi aşamasını takiben tüm denekler 12 hafta boyunca takip edilmiştir. Tedavi aşamasında on altı hafta süre sonunda tam diyabetik ayak yara kapanması, IDRT grubunda (%51) kontrol grubuna (%32; p=0.001) göre anlamlı derecede daha yüksekti. Diyabetik ayak yaralarının tam kapanmasını tamamlamak için medyan süre, IDRT grubu için 43 gün ve kontrol grubu için 78 gündü. Yara boyutunda küçülme oranı, IDRT grubunda haftada %7,2 iken kontrol grubunda haftada %4,8 idi (p=0,012)(Driver & ark., 2015). Bu bulgulara göre kronik diyabetik ayak yaralarının tedavisi için, IDRT hakkında yaranın kapanma süresini kısaltıp, yara kapanma oranını arttırarak, hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve standart bakıma kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Jeon ve arkadaşları (2013) yürüttükleri çalışmada, diyabetik ayak yaralarının tedavisinde Matriderm'in etkinliğini greftleme ile karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bu prospektif çalışmaya diyabetik ayak yarası olan 60 hasta dahil edilmiştir. Uygulama grubundaki hastalara Matriderm ve yarım kalınlıkta cilt grefti uygulanırken, kontrol grubundakilere sadece yarım kalınlıkta cilt grefti uygulanmıştır. Uygulama grubu, kontrol grubuna göre daha kısa hastanede kalış süresi (7.52 hafta) ve tam iyileşme için daha kısa süre gerektirdi (8.61 hafta)(P<0.05). Uygulama grubunda etkilenen tarafın etkilenmeyen tarafa göre daha yüksek elastikiyet oranı gözlenmiştir (P<0.01)(Jeon & ark., 2013). Bu bulgular irdelendiğinde Matriderm, diyabetik ayak yaralarının tedavisinde etkili bir şekilde iyileşmeyi sağladığı ve elastikiyeti arttırdığı ifade edilebilir.

Alvarez ve arkadaşları (2017) yürüttükleri çalışmada, inatçı, nöropatik diyabetik ayak yaralarının tedavisinde, domuz idrar kesesinden elde edilen hücre dışı matriksin etkinliğini değerlendirmiştir. Bu prospektif, paralel, rastgele, tek merkezli çalışma, yara bakım merkezinde gerçekleştirilmiştir (n=17). Her bir katılımcı, MatristemTM Matrix artı tam temaslı dökme alçı ile tedavi veya standart bakım (yapışmayan pansuman artı tam temaslı dökme alçı) olmak üzere rastgele (2:1) gruplara ayrıldı. Tüm yaralar ayak tabanında bulunup, Texas Üniversitesi Yara Sınıflandırma Sistemi'ne göre 1-A derecesindeydi. Tüm hastalarda geleneksel tam temaslı dökme alçı kullanıldı ve bu, ayak tabanı ile alt bacağın tümüyle temasını sağlayan az dolgulu, iyi şekillendirilmiş ve rijit (alçı artı fiber cam) bir yapıydı. Çalışmanın bitirme noktaları, 12 ve 16 haftada yara iyileşmesi veya 1 yılda yaranın yeniden nüksü idi. Yara değerlendirmeleri haftalık olarak yapıldı ve yara yüzey alanı foto-dijital planimetri ile ölçüldü. Uygulama grubunda, 12 - 16 haftada yara iyileşme oranı sırasıyla %90 ve %100 iken, kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %33 ve %83.3 idi (P=.062). Uygulama grubu ile tedavi edilen grupta ortalama iyileşme süresi 62.4 gün iken, kontrol grubunda bu süre 92.8 gün olarak bulundu (P=.031). 1 yılda yaranın nüks oranı MatristemTM Matrix ile tedavi edilen grupta %10 (1/11) iken, kontrol grubunda bu oran %50 (3/6) idi (Alvarez & ark., 2017). Bu bulgular irdelendiğinde diyabetik ayak yaralarının MatristemTM Matrix ile tedavisinin iyileşme süresini önemli ölçüde azaltabileceği ve nüks oranını iyileştirebileceği saptanmıştır.

Tati ve arkadaşları (2018) yürüttükleri çalışmada, altı kolajen içeren yara örtüsünün (Biopad®) granülosit proteazları, plazmin, insan nötrofil elastazı (HLE) ve matriks metalloproteazları (MMP)-1, 2, 8 ve 9'u absorbe etme ve etkisiz hale getirme yetenekleri üzerindeki etkilerini, immünoelektron mikroskobu da içeren entegre bir yaklaşımla incelemiştir.

Kronik yara patofizyolojisi, doku hasarını ileten yüksek proteaz seviyeleri nedeniyle proteolitik dengesizlik rol oynamaktadır. Bu nedenle, proteaz aktivitesini biyomalzeme arayüzünde doğrudan kontrol edebilen ve modüle edebilen uygun yara tedavileri tasarlamak önemlidir. Bu çalışmada, kolajen bazlı yara örtülerinin doku proteazlarını absorbe etme ve etkisiz hale getirme potansiyeline odaklanarak araştırma yürütülmüştür. Araştırmacılar plazmin, HLE ve MMP-1, 2, 8 ve 9'un proteolitik aktivitelerinde hem biyomalzeme yüzeyinde hem de insan kronik yara sıvısında azalma gözlemlenmiştir. En belirgin etki, dermis yapısını andıran doğal kolajen ağları içeren kolajen bazlı yara örtülerinde gözlenmiştir (Tati & ark., 2018). Bu bulgular Biopad® tedavi stratejisinin kronik yara ortamı için faydalı olabileceğini ve iyileşme sürecini hızlandırmaya potansiyel sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Mostow ve arkadaşları (2005) yara iyileşmesini tetikleyecek doğal doku kaynaklarından elde edilen domuz ince bağırsak mukoza altından elde edilen SIS (porcine small-intestine submucosa) biyomalzemesini kullanmıştır. SIS son zamanlarda, tam kat kalınlığındaki yaraları tedavi etmede etkili bir yöntem olarak umut vaat etmektedir. Yürüttükleri prospektif, randomize kontrollü çok merkezli bir araştırmada hastalar ya SIS yara matrisi ile kompresyon tedavisi (n=62) ya da sadece kompresyon tedavisi (n=58) olacak şekilde gruplara atanmıştır. En az bir kronik bacak yarası olan 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yara boyutu araştırmaya dahil edilme aşaması ve tedavi süresince haftalık olarak kayıt altına alınmıştır. İyileşme süreci 12 hafta boyunca haftalık olarak değerlendirilmiştir. 6 ay sonra tekrar yara bölgesi kaydedilmiştir. 12 haftalık tedavi sonrasında, SIS yara matrisi grubundaki yaraların %55'i iyileşirken, standart bakım grubunda bu oran %34'tür (P=0.0196). SIS yara matrisi ile tedavi edilen ve 6 aylık takipte iyileşen hastaların hiçbirinde yara nüksü görülmemiştir (Mostow & ark., 2005). Bu sonuçlar SIS yara matrisi standart bakım ile karşılaştırıldığında 12 hafta içinde kronik bacak yaralarının tamamen kapanma insidansını ve iyileşme hızını arttırdığını, yaranın yeniden nüksetme insidansını azaltabileceğini göstermektedir. Araştırma sonuçları mevcut standart bakım tedavisine ek olarak SIS yara matrisinin kullanılmasıyla önemli ölçüde hasta yararı elde edilebileceğini göstermektedir. Brown-Etris ve arkadaşları (2019) tam kalınlıkta basınç yaralarının tedavisinde SIS yara matrisinin klinik güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek ve standart bakım ile karşılaştırmıştır. III. veya IV. evre basınç yaralarına sahip toplam 130 yetişkin hasta rastgele olarak gruplara atanmış, SIS ile birlikte standart bakım olarak (n=67) veya sadece standart bakım (n=63) olarak tedavi edildi ve daha sonra basınç yarası değerlendirilmiştir. Yara boyutu tedaviye başlandığında ve tedavi süresince haftalık olarak kayıt altına alınmıştır. Katılımcıların basınç yarası takibi, 12 haftaya kadar değerlendirilerek, birincil sonuç ölçütü olarak tam iyileşme ve yara alanında azalma hedeflenmiştir. SIS grubundaki tam iyileşme oranı %40 iken, standart bakım grubunda %29 idi (p=0.111); yara yüzey alanında %90 azalma gösteren hastaların oranı SIS grubunda %55 iken, standart bakım grubunda %38 idi (p=0.037). Bu çalışmanın sonuçları, kapsamlı bir yara bakım programı ortamında, kronik basınç yaralarının haftalık olarak SIS yara matrisi ile tedavisinin, standart bakıma göre yara boyutunda %90 azalma gösterdiğini saptamıştır (Brown-Etris & ark., 2019).

Asellüler dermis için klinik kanıtlar içeren sayısız biyoaktif yara örtüsü çalışmaları mevcuttur. Prospektif, randomize kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, 80 diyabetik hastada (HbA1c <%12, 18 yaş üstü) insan retiküler asellüler dermal matrisi (HR-ADM), 3 aya kadar tek başına standart bakım ve standart bakım artı HR-ADM ile birlikte değerlendirilmiştir. En az 4 haftalık standart bakımın ardından iyileşmeyen kronik nöropatik diyabetik ayak yarası dahil edilme kriterlerini oluşturmaktaydı. Altıncı haftada HR-ADM grubu %68 oranında tam iyileşme gösterirken kontrol grubu %15 oranında iyileşme göstermiştir. On ikinci haftada iyileşen yaraların sayısı sırasıyla %80 ve %30 idi. HR-ADM ve kontrol grubu için ortalama iyileşme süresi sırasıyla 38 ve 72 gündü (Zelen & ark., 2018).

Altı randomize kontrollü çalışmada 632 diyabetik ayak yarasına sahip hastadan elde edilen bulgular meta-analiz olarak incelenmiştir. ADM'nin etkinliği standart bakım ile karşılaştırılmıştır. Dahil etme kriterleri, Wagner sınıflandırma sistemine göre ikinci derece veya Teksas Üniversitesi

sınıflandırma sistemine göre 1 ila 2. dereceye tekabül eden ve denemeden en az 6 hafta önce geleneksel tedaviden sonra önemli bir iyileşme göstermeyen tam kalınlıkta diyabetik ayak yarasına sahip olan hastaları kapsamıştır. ADM grubunda yara kapanma oranı, standart bakım ile karşılaştırıldığında hem 12. haftada (risk oranı 2.31, %95 güven aralığı 1.42 ila 3.76) hem de 16 haftada (risk oranı 1.57, %95 güven aralığı 1.28 ila 1.93) daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu meta-analiz sonuçlarına göre ADM, tam kalınlıkta enfekte olmayan diyabetik ayak yaralarının daha hızlı iyileşmesini sağlarken, daha az komplikasyon oluşturmuştur (Guo, Mu & Gao, 2017).

Asellüler dermal matris kullanmanın zorluğu, kullanılabilirliği ve biyomalzeme olarak aktif işlenebilir tekniklere dayanmasında yatmaktadır. Hücresizleştirme adımları, anormal iyileşmeyi düzeltmek için kilit oyuncu olan matrisin ilgili biyolojik varlıklarına zarar vermemelidir. Dermisin mikro yapısını korumak için tüm işleme yöntemleri biyolojik varlıklara zarar vermeden son derece hassas yürütülmelidir. Son olarak, herhangi bir enfeksiyon bulaşma riskini ortadan kaldırmak için dermal matrisin sterilize edilmesi gerekir.

Asellüler Amniyon Greftleri

Amniyotik membran rahim içi gelişim sırasında, doğal konfigürasyonunda fetüs için koruma sağlar. Amniyotik membran, plasentanın en içteki ince, kolajen açısından zengin ve şeffaf tabakasıdır. Histolojik olarak bu zar (0,02 ila 0,5 mm kalınlığında) beş katman içerir:

- epitel hücre tabakası,
- bazal membran (tip III, IV, V, VII, laminin-1, 5, fibronektin, transferrin, progesteron ve çeşitli büyüme faktörleri),
- kompakt tabaka (aselüler ve tip I, III, V ve VI kolajen, fibronektin içerir),
- fibroblast tabaka ve
- süngerimsi tabaka (Hilmy& ark., 2017).

Gebelik sırasında, metabolik olarak aktif amniyotik zar, büyüyen konseptusa uyum sağlamak için sürekli yeniden şekillenir. Büyüme faktörleri (epidermal büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü alfa ve beta), sitokinler ve düzenleyici faktörler gibi çeşitli biyoaktif elementler, zardaki endojen amniyotik hücreler tarafından üretilir (Koob & ark., 2104). Özetle, amniyon (yüzey alanı 1500 cm²) (Andonovska & ark., 2008) üç tip biyolojik yapıdan oluşur: hücreler, rejeneratif biyomoleküller ve yapısal kolajen ve ECM (Tan & ark., 2012). Amniyonun biyolojik özellikleri arasında inflamasyonun baskılanması, anti-bakteriyel etki, proapoptotik özellikler, epitelizasyonun teşviki ve fibrozis inhibisyonu yer alır (Manuelpillai & ark.,2011). Fiziksel özellikler arasında su emme kapasitesi, su buharı düzenlemesi ve ayrıca oksijen geçirgenliği yer alır (Hilmy& ark., 2017).

Normal yara onarım süreci, hem enflamatuar yanıtı hem de proliferasyon fazı veya epitelizasyon fazıyla biten bu inflamasyonun ardından çözülmesini gerektirir. Bu aşamalar boyunca, pro ve anti-inflamatuar mediyatörler arasında ince bir denge kalır (Singh & ark., 2017). Aksine, kronik yaralar, iyileşmenin sonraki evrelerinden sapmaya yol açan uzun bir inflammatuar evreye sahiptir. Ayrıca interlökin-6 (IL-6), interferon (IFN) – γ , doku nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) dahil olmak üzere sürekli bir proinflammatuar sitokin ekspresyonu ile karakterize edilirler. IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-b1, inflamasyonu azalttığı ve yeniden şekillenmeyi indüklediği görülen güçlü antienflamatuar sitokinlerdir. İyileşmeyen yaralarda bu sitokinlerin üretiminin çok düşük olduğu bulunmuştur (Vodovotz & An, 2021). Bu süreç, anti ve proinflammatuar sitokinler arasında bir dengesizliğe neden olur ve yara yatağına nötrofilleri, makrofajları ve mast hücrelerinin göçünü tetikler. Sonuç olarak ağırlaştırılmış reaktif oksidatif türler oluşumuna ve proteaz aktivasyonuna yol açar (Krzyszczczyk & ark., 2018; Zhang & ark., 2020). Bu bağlamda, çeşitli plasental ürünler, özellikle amniyotik membran, yara

bölgesindeki MMP inhibitörlerini artırmak, böylece inflamatuvar yanıtı baskılamak, hücre proliferasyonunu ve göçünü uyarmak ve anjiyogenezi teşvik etmek için donatıldıkları için kronik yaraların bakımında yönetim rejimine dahil edilmiştir (Frykberg &, 2017; McQuilling, Vines & Mowry,2017).

Taze amniyonun deride greft olarak uygulaması ilk 1910'da 'deki Johns Hopkins Hastanesi'nde yapılmıştır (Davis, 1910). Daha sonraki yıllarda, taze amniyotik membran yanık yaralarının tedavisinde yara örtüsü olarak kullanılmıştır (Stern, 1913). İlk oftalmolojik uygulama 1940 yılında oküler yanık yarasının tedavisi için yapılmıştır (De Rötth, 1940). Doku işleme ve koruma yöntemlerindeki ilerlemeler, kronik yara tedavisinde çeşitli plasental ürünlerin ticari olarak bulunmasına yol açmıştır. 2014 itibariyle, Amerika Birleşik Devletleri'nde 212 milyon dolardan fazla plasental biyomateryal (plasental hücre tedavileri ve kordon kanı hariç) satılmaktadır (Moore & ark., 2017). Membranın bileşimi ve biyoaktivitesi, çeşitli işleme yöntemlerinden etkilenir. Plasental membran ürünlerinin çoğu hücresizleştirilir. Ya kriyoprezerve edilmiş ya da liyofilize edilmişlerdir (Johnson & ark., 2017). Kurutulmuş amniyon oda sıcaklığında uzun süre saklanabilir, yani uzun bir raf ömrüne sahiptir (5-6 yıl), böylece özel saklama koşullarına olan ihtiyacı azaltır. Bu malzemelerin kurutulmuş ve liyofilize biçimleri, özellikle uzak yerlerde lojistiği basitleştiren, depolama ve nakliye kolaylığı nedeniyle daha büyük klinik ve ticari avantajlara sahiptir. Ek olarak, amniyon ile plasenta bileşenlerinin farklı kombinasyonları formüle edilmiştir. Göbek kordonlu amnion (NEOX CORD 1KTM, Amnio Medical), koryonla bağlantılı amnion (Revitalon®, Medline Industries) veya enjekte edilebilir amniyotik sıvıdan türetilen allograft (Flograft®) gibi örnekler de ticari olarak kullanıma sunulmuştur (Moore & ark., 2017). Bu örneklerden bazıları Tablo 2' de sunulmuştur.

Zelen ve arkadaşları (2013) diyabetik hastalarda prospektif, randomize, karşılaştırmalı ve paralel yürüttükleri bir çalışmada, standart tedavi edilen diyabetik ayak yaralarının iyileşme özelliklerini EpiFix (dehidrate insan amniyotik membran allograftları) ile karşılaştırmıştır. Hastalar yalnız standart bakım veya standart bakıma eklenmiş EpiFix ile yara bakımı alacak şekilde randomize edilmiştir. On iki hastaya standart bakım (Silvasorb ve Aquacel AG ile kompresyon bandajı) verilirken, on üç hastaya, dehidrate amniyotik membran ürünü olan EpiFix ile haftalık yara bakımı verildi. 4 ve 6 hafta sonra yara boyutu azalması ve tam iyileşme oranları değerlendirildi. Standart bakım grubunda (n=12) ve EpiFix grubunda (n=13) yaraların boyutu 4 hafta sonra sırasıyla ortalama $32,0 \pm 47,3$ ve $97,1 \pm 7,0$ azalmıştır ($P<0,001$), 6 haftada ise $1,8 \pm 70,3$ ve $98,4 \pm 5,8$ azalmıştır ($P<0,001$). EpiFix grubu, 4 ve 6 hafta tedavi sonrasında genel iyileşme oranı sırasıyla %77 ve %92 olarak gösterilirken, standart bakım grubu %0 ve %8 oranında yara iyileşmesi sağlamıştır ($P<0,001$). 6 hafta sonra, EpiFix ile tedavi edilen 13 hastanın 12'si, kontrol grubundaki 12 hastanın sadece 1'ine kıyasla tam iyileşme göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda standart bakıma ek olarak EpiFix kullanmanın yara iyileşmesi için etkili olduğu gösterilmiştir. EpiFix'in ayrıca uygulama ve erişim kolaylığı sağlayarak klinisyenlerin zamanını ve çabasını en aza indirdiği ifade edilmiştir (Zelen & ark., 2013).

Tablo 2. Kronik iyileşmeyen yaralar için ticari olarak temin edilebilen asellüler amniyon greftleri

Ürün	Bileşen	Greft tipi	Kullanım endikasyonları	Klinik kanıt	Referans
EpiFix® (MiMedx, Kennesaw, GA)	Dehydrate insan amniyotik membranları	Allogreft	Tüm nekrotik doku cerrahi debridmanı sonrası kısmi ve tam kalınlıkta yaralar ✓ diyabetik ayak yaraları, ✓ venöz bacak ülserleri, ✓ basınç yaraları, ✓ cerrahi yaralar, ✓ travmatik yaralar	Tek merkezli RCT, (n=25) Dahil edilme kriterleri: ✓ HbA1C < %12, ✓ klinik bulgu olarak enfeksiyon belirtisi olmayan, yara süresi ≥4 hafta, ✓ etkilenen bacağın ayak bileği-kol indeksi 0.7>ABI >1.2 arasında veya trifazik veya bifazik Doppler arter dalga biçimleri, ✓ 18 yaş ve üstü hastalar, ✓ yara alanı 1–25 cm ² , ✓ serum kreatinin < 3.0 mg/dl, ✓ TcPO ₂ ≥ 30 mmHg	Zelen & ark., 2013
AMNIOEXCEL (Derma Sciences Inc, Princeton, New Jersey)	Dehydrate insan plasenta amniyotik membranları	Allogreft	Kronik yaralar ✓ diyabetik ayak yaraları ✓ venöz bacak ülserleri	Çok merkezli RCT, prospektif araştırma, (n=29) Dahil edilme kriterleri: ✓ kronik 1 veya daha fazla ayak yarası olan tip 1/2 DM, ✓ HbA1C < %12, ✓ serum kreatinin < 3.0 mg/dl, ✓ ABI>0.7, ✓ 1 cm ² ≥boyut≥25cm ² ✓ 1 veya yüzeysel 2. sınıf Wagner sınıflamasına sahip yaralar, ✓ enfeksiyon/osteomyelit belirtisi olmayan	Snyder & ark., 2016
AmnioBand (Musculoskeletal Transplant Foundation [MTF], Edison, New Jersey)	Dehydrate insan amniyonu ve koryon membranları (dHACA)	Allogreft	Kronik yaralar ✓ diyabetik ayak yaraları ✓ venöz bacak ülserleri ✓ basınç yaraları,	Çok merkezli RCT, prospektif, paralel, randomize, (n=80) Dahil edilme kriterleri: ✓ Tip 1veya 2 DM, 18 yaş ve üstü hastalar, ✓ HbA1C < %12, ✓ serum kreatinin < 3.0 mg/dl, ✓ TcPO ₂ ≥ 30 mmHg ve 0.7>ABI >1.2 ✓ yara süresi ≥4 hafta, ✓ yara alanı >1cm ² , ✓ klinik bulgu olarak enfeksiyon belirtisi olmayan	DiDomenico & ark., 2018

Bu kısaltmalar Tablo 1 ve 2 için geçerlidir. RCT=Randomize kontrollü araştırma, DM=Diyabetes Mellitus, HbA1C=glikolize hemogloblin değeri, ABI=ayak bileği-kol indeksi, TcPo2=(dorsum transcuta neous oksijen testi, ekstremitelerde yeterli dolaşım olup olmadığını gösterir)

Kronik ayak yaralarının kapanması, diyabet hastalarında alt ekstremitte amputasyonuna yol açan ana faktörlerden biridir. Bu popülasyonda yara iyileşme hızını hızlandırmak için ürünler veya tedaviler için büyük talep vardır. Snyder ve arkadaşları (2016) Amerika Birleşik Devletleri'nde (8 klinik bölgede) çok merkezli, prospektif bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışma, kronik diyabetik ayak yaralarının kapanması için dehidre amniyotik membran allogrefti (AMNIOEXCEL, Derma Sciences Inc, Princeton, NJ) ile standart tedaviyi karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Hastalar yalnız standart bakım veya standart bakıma eklenmiş AMNIOEXCEL ile yara bakımı alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın sonlandırma noktası tam yara kapanması (% 100 epitelizasyon, drenaj veya pansuman ihtiyacı olmadan) olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, kronik diyabetik ayak yaralarının kapatılmasında AMNIOEXCEL+standart bakım kombinasyonunun standart bakıma göre istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağladığı gösterilmiştir. Uygulama grubundaki katılımcıların %45'i tam yara kapanması elde ederken, kontrol grubundaki katılımcıların %0'ı 6 hafta içinde tam yara kapanması sağlayamamıştır ($P=0.0137$). Ayrıca, bu yaralarda dehidre amniyotik membran allogrefti kullanımıyla ilişkili artmış bir advers olay görünmemektedir. Bu nedenle, diyabetik ayak yaraların tedavisinde dehidre amniyotik membran allogreftinin debridman, uygun yükten arındırma, bakteriyel yükün yönetimi ve yeterli perfüzyon gibi standar bakım ile birlikte kullanılması, tam yara kapanmasına daha olası bir şekilde yol açacak, yara kapanma hızını hızlandıracak ve standart bakıma kıyasla ek güvenlik riskleri sunmayacaktır (Snyder & ark., 2016).

Amniyon ve koryon allogreftleri, diyabetik ayak yaralarının iyileşmesinde büyük umutlar vadetmektedir. DiDomenico ve arkadaşları (2018) Amerika Birleşik Devletleri'deki ayaktan tedavi gören yara bakım merkezlerinde ($n=5$) Mart 2015 ile Ocak 2018 arasında yürüttükleri bir çalışmada diyabetik ayak yarasına sahip hastalarda standart bakım ile karşılaştırmalı olarak dehidrate insan amniyonu ve koryon allogreftlerini incelenmiştir. Diyabetik ayak yarasına sahip hastaların başarısız bir şekilde standart bakım ile tedavi edildiği 2 haftalık bir tarama süresinin ardından, hastalar ya yalnızca standart bakım ya da standart bakıma ek olarak haftada bir dehidre insan amniyonu ve koryon allogreftlerinin (AmnioBand) uygulandığı gruplara randomize edildi ve bu tedavi 12 hafta boyunca devam etti. 12 haftada, dehidrate insan amniyonu ve koryon allogreftleri ile tedavi edilen diyabetik ayak yaralarının %85'i (34/40) iyileşirken standart bakım grubu %33 (13/40) iyileşme gösterdi. 12 hafta içinde ortalama iyileşme süresi, dehidre insan amniyonu ve koryon allogreftleri ile tedavi edilen grup için (37 gün), kontrol grubuyla (67 gün) karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha kısaydı ($P=0,000006$). Yazarlar, aseptik olarak işlenen dehidrate insan amniyonu ve koryon allogreftlerinin 12 haftada standart bakıma kıyasla diyabetik ayak yaralarını önemli ölçüde daha hızlı iyileştirdiği sonucuna varmıştır (DiDomenico & ark., 2018).

Sonuç olarak, asellüler amniyon greftlerinin klinik araştırmalarla kanıtlanan yaraların epitelizasyon sürecine geçtiği, daha hızlı iyileştirdiği, uygulama ve erişim kolaylığı sağladığı klinisyenlerin zamanını ve çabasını en aza indirdiği gibi pozitif bulguların yanı sıra uygulama eksiklikleri de vardır. Amniyon oldukça incedir (yaklaşık 100 μm) ve zayıf mekanik özellikler göstererek yüzeysel yaralara uygulanmasını sınırlar.

KAYNAKÇA

Andonovska, D., Dzokic, G.J., Spasevska, L., Trajkovska, T., Popovska, K., Todorov, I., Petrovski, P., Kondov, G., Sapova, B., Marcikic, G. and Atanasova, E., (2008). The advantages of the application of amnion membrane in the treatment of burns. *Prilozi*, 29(1), 183-198.

Arrizabalaga, J. H., & Nollert, M. U. (2018). Human amniotic membrane: a versatile scaffold for tissue engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4(7), 2226-2236. doi:10.1021/acsbiomaterials.8b00015

Broussard, K. C., & Powers, J. G. (2013). Wound dressings: selecting the most appropriate type. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14(6), 449-459. doi: 10.1007/s40257-013-0046-4

Chang, C. J., & Kazemzadeh-Narbat, M. (2021). Innovation in wound care products: a FDA regulatory perspective. *Journal of Wound Care*, 30(Sup2), 3-4. doi:10.12968/jowc.2021.30.Sup2.S3

Chermnykh ES, Kiseleva EV, Rogovaya OS, Rippa AL, Vasiliev AV, Vorotelyak EA. 2018. Tissue-engineered biological dressing accelerates skin wound healing in mice via formation of provisional connective tissue. *Histology and Histopathology From Cell Biology to Tissue Engineering* 33:1189-1199.

Couto, S. R. (2020). A comparative study of wound healing of two commercial acellular dermal matrices, An In Vivo Study (Doctoral dissertation).

Davis, J. W. (1910). Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Medical Journal*, 15, 307-396.

De Rötth, A. (1940). Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Archives of Ophthalmology*, 23(3), 522-525. doi: 10.1001/archophth.1940.00860130586006

DiDomenico, L. A., Orgill, D. P., Galiano, R. D., Serena, T. E., Carter, M. J., Kaufman, J. P., ... & Zelen, C. M. (2018). Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *International Wound Journal*, 15(6), 950-957. doi: 10.1111/iwj.12954

Driver, V. R., Lavery, L. A., Reyzelman, A. M., Dutra, T. G., Dove, C. R., Kotsis, S. V., ... & Chung, K. C. (2015). A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair and Regeneration*, 23(6), 891-900. doi: 10.1111/wrr.12357

Foster, T.E., Puskas, B.L., Mandelbaum, B.R., Gerhardt, M.B., Rodeo, S.A. (2009). Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*, Nov;37(11):2259-2272. doi: 10.1177/0363546509349921

Frykberg, R. G., Gibbons, G. W., Walters, J. L., Wukich, D. K., & Milstein, F. C. (2017). A prospective, multicentre, open-label, single-arm clinical trial for treatment of chronic complex diabetic foot wounds with exposed tendon and/or bone: positive clinical outcomes of viable cryopreserved human placental membrane. *International Wound Journal*, 14(3), 569-577. doi: 10.1111/iwj.12649

Gholami, G. A., Mohammadi, M., & Abrishami, M. R. (2014). Platelet rich plasma: review of literature. *Journal of Dental School*, 32(3), 176-186.

Guo, X., Mu, D., & Gao, F. (2017). Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 40, 1-7. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.02.008

Hilmy, N., Yusof, N., & Nather, A. A. (Eds.). (2017). Human amniotic membrane: basic science and clinical application. World Scientific. doi: 10.1142/10607

Jiang, Y., Huang, S., Fu, X., Liu, H., Ran, X., Lu, S., ... & Chen, H. (2011). Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China. *Wound Repair and Regeneration*, 19(2), 181-188. doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x

Johnson, A., Gyurdieva, A., Dhall, S., Danilkovitch, A., & Duan-Arnold, Y. (2017). Understanding the impact of preservation methods on the integrity and functionality of placental allografts. *Annals of Plastic Surgery*, 79(2), 203-213. doi:10.1097/SAP.0000000000001101

Kim, D.W., Kim, K.S., Seo, Y.G., Lee, B.J., Park, Y.J., Youn, Y.S., Kim, J.O., Yong, C.S., Jin, S.G. and Choi, H.G., (2015). Novel sodium fusidate-loaded film-forming hydrogel with easy application and excellent wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 67-74. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.082

Kim, J. H., Unnithan, A. R., Kim, H. J., Tiwari, A. P., Park, C. H., & Kim, C. S. (2015). Electrospun badger (*Meles meles*) oil/Ag nanoparticle based anti-bacterial mats for biomedical applications. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 30, 254-260. doi: 10.1016/j.jiec.2015.05.030

Koob, T. J., Lim, J. J., Masee, M., Zabek, N., & Denoziere, G. (2014). Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: implications for wound repair and soft tissue regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102(6), 1353-1362. doi: 10.1002/jbm.b.33141

Krzyszczuk, P., Schloss, R., Palmer, A., & Berthiaume, F. (2018). The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Frontiers in Physiology*, 9, 419. doi: 10.3389/fphys.2018.00419

Langer C, Mahajan V. 2014. Platelet-rich plasma in dermatology. *JK Science* Oct 1;16(4):147.

Manuelpillai, U., Moodley, Y., Borlongan, C. V., & Parolini, O. (2011). Amniotic membrane and amniotic cells: potential therapeutic tools to combat tissue inflammation and fibrosis?. *Placenta*, 32, 320-325. doi:10.1016/j.placenta.2011.04.010

McQuilling, J. P., Vines, J. B., & Mowry, K. C. (2017). In vitro assessment of a novel, hypothermically stored amniotic membrane for use in a chronic wound environment. *International Wound Journal*, 14(6), 993-1005. doi: 10.1111/iwj.12748

Mohebichamkhorami, F., & Alizadeh, A. (2017). Skin substitutes; an updated review of products from year 1980 to 2017. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 4(3), 615-623.

Moore, M. C., Van De Walle, A., Chang, J., Juran, C., & McFetridge, P. S. (2017). Human perinatal-derived biomaterials. *Advanced Healthcare Materials*, 6(18), 1700345. doi:10.1002/adhm.201700345

Pourmoussa, A., Gardner, D. J., Johnson, M. B., & Wong, A. K. (2016). An update and review of cell-based wound dressings and their integration into clinical practice. *Annals of Translational Medicine*, 4(23). doi: 10.21037/atm.2016.12.44

Reynolds, M., Kelly, D. A., Walker, N. J., Crantford, C., & Defranzo, A. J. (2018). Use of Integra in the management of complex hand wounds from cancer resection and nonburn trauma. *Hand*, 13(1), 74-79. doi: 10.1177/1558944717692090

Romano, I., Ayadi, F., Rizzello, L., Summa, M., Bertorelli, R., Pompa, P.P., Brandi, F., Bayer, I.S., Athanassiou, A. (2015). Controlled antiseptic/eosin release from chitosan-based hydrogel modified fibrous substrates. *Carbohydrate Polymers*, 131, 306-314. doi:10.1016/j.carbpol.2015.05.057

Sen, C. K., Gordillo, G. M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T. K., ... & Longaker, M. T. (2009). Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair and Regeneration*, 17(6), 763-771. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x

Simões, D., Miguel, S. P., Ribeiro, M. P., Coutinho, P., Mendonça, A. G., & Correia, I. J. (2018). Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 130-141. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022

Singer, A. J., & Dagum, A. B. (2008). Current management of acute cutaneous wounds. *New England Journal of Medicine*, 359(10), 1037-1046. doi: 10.1056/NEJMra0707253

Snyder, R. J., Shimozaaki, K., Tallis, A., Kerzner, M., Reyzelman, A., Lintzeris, D., ... & Rosenblum, B. (2016). A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds: a Compendium of Cinical Research and Practice*, 28(3), 70-77.

Stern, M. (1913). The grafting of preserved amniotic membrane to burned and ulcerated surfaces, substituting skin grafts: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association*, 60(13), 973-974. doi: 10.1001/jama.1913.04340130021008

Stupin, V.A., Gabitov, R.B., Sinelnikova, T.G., Silina, E.V. (2018). Biological mechanisms of chronic wound and diabetic foot healing: the role of collagen. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, Dec 26;19(4):373-82. doi: 10.2478/sjecr-2018-0077

Tan, D. T., Dart, J. K., Holland, E. J., & Kinoshita, S. (2012). Corneal transplantation. *The Lancet*, 379(9827), 1749-1761. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60437-1

Thu, H. E., Zulfakar, M. H., & Ng, S. F. (2012). Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 434(1-2), 375-383. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.044

Vodovotz, Y., & An, G. (2021). Agent-Based Modeling of Wound Healing: Examples for Basic and Translational Research. *Complex Systems and Computational Biology Approaches to Acute Inflammation: A Framework for Model-based Precision Medicine*, 223-243. doi: 10.1007/978-3-030-56510-7_12

Zelen, C. M., Orgill, D. P., Serena, T. E., Galiano, R. E., Carter, M. J., DiDomenico, L. A., ... & Li, W. W. (2018). An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *International Wound Journal*, 15(5), 731-739. doi: 10.1111/iwj.12920

Zelen, C. M., Serena, T. E., Denozziere, G., & Fetterolf, D. E. (2013). A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 10(5), 502-507.

Zhang, X., Shu, W., Yu, Q., Qu, W., Wang, Y., & Li, R. (2020). Functional biomaterials for treatment of chronic wound. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 516. doi: 10.3389/fbioe.2020.00516

Enteral Ve Parenteral Beslenmede Kanıtada Dayalı Uygulamalar

Gülistan YURDAGÜL¹

Giriş

Enteral ve total parenteral besleme (TPN); teorik ve pratik bilgi gerektiren, uygulaması, takibi ve değerlendirilmesi hemşirelerin sorumluluğunda olan besleme yöntemleridir.

Besleme, vücuda vücudun ihtiyacı olan bütün gıda ürünlerinin yeterli ve dengeli miktarda verilmesi olarak tanımlanabilir. Beslenmenin yetersiz olduğu durumlarda, bağışıklık sisteminde zayıflama, yaraların iyileşmesinde gecikmelerin olması, kas gücünde zayıflama ve yetersizlik gibi vücut işlevlerinde sorunlar görülmektedir; beslenmenin fazla olduğu durumlarda, insülin direnci, diyabet, obezite, bulumiya nervoza gibi hem fizyolojik hem de psikolojik sorunlar gelişebilmektedir (Koçhan & Akın, 2018).

Beslenme şekillerine göre oral, enteral ve parenteral olarak ayrılmakta ve bireyin hastalık durumuna, fizyolojik durumuna, hastanın kalori ihtiyacına göre beslenme ekibinin belirleyeceği beslenme yöntemi kullanılmaktadır. Enteral ve parenteral beslenme oral beslenmenin yetersiz veya hiç olmadığı (mide bağırsak sistemindeki sağlık sorunları, kalp-damar sistemi bozuklukları, sinir-kas hastalıkları, yanıklar, travmalar gibi) durumlarda beslenmenin nazogastrik (NG), nazoenterik, Perkutan endoskopik gastrostomi (PEG) ve Perkutan endoskopik gastrostomi-jejunostomi (PEG/J) yollarından biri ile uygun şekilde hastaların beslenmesinin sağlanmasıdır (Çelebi & Yılmaz, 2019). NG tüp ile beslenme genellikle kısa süreli olurken PEG ile beslenme uzun süreli enteral beslenme gerektiren hastalarda kullanılmaktadır (Ojo & Brooke, 2016). Enteral besleme parenteral beslenmeye göre daha güvenli olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir besleme yöntemi olup, gastrointestinal sistemi fonksiyonel olan hastalarda tercih edilirken; total parenteral beslenme gastrointestinal sistem fonksiyonlarında bozulmaların olduğu hastalarda tercih edilen besleme şeklidir (Çelebi & Yılmaz, 2019). Parenteral beslenme, hastanın bütün beslenme ihtiyacını karşılayabilir. Sağlık profesyoneli gerek görürse ağızdan veya enteral beslenmeye ek olarak da TPN uygulayabilir (Kalender vd., 2015).

Enteral beslemede standart tedavi; vücudun ihtiyacı olan enerji, protein ve diğer besin öğelerinin uzun süre vücuda alınamaması durumunda hastalara uygulanan tedavi enteral besleme yöntemidir. Enteral beslemede hastaların ihtiyacı olan gıda ürünlerinin hazır formlarının oluşturulması ve beslenme tüpü ile enteral yoldan verilmesi işlemidir. Mide bağırsak sisteminde bozukluk olmayan hastalarda enteral besleme ilk seçenek olarak görülmeli ve uygulanmalıdır. Tüpün ucu midede, duodenum ya da jejunumda olabilir. Tüpün ucunun bulunduğu kısma göre beslenme yöntemi (hızlı, yavaş, bolus, aralıklı, sürekli gibi) de belirlenmektedir (Çelebi & Yılmaz, 2019). Enteral beslenme ile kısa (birkaç günden 3 haftaya kadar) ya da uzun süreli beslenme sağlanabilir (Judd, 2020; Pash, 2018).

Yoğun bakım ünitesinde enteral, parenteral ve hem enteral hem de parenteral beslenme yöntemleri ile beslenen hastaların beslenme şekillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; enteral beslenmenin sürekli yapıldığı hasta grubunda ölüm oranı daha düşük bulunmuştur. Bununla

¹ Öğr. Gör. Dr., Kilis 7 Aralık Üniversitesi

beraber diğer parametreler karşılaştırıldığında ise üç besleme yönteminin de birbirinden üstün olmadığı belirtilmiştir (Kahraman & Olgun, 2009).

Enteral beslemede infüzyon pompasının kullanıldığı hastalarla yapılan bir çalışmada; gelişebilecek komplikasyonları ve bu durumu tetikleyen etkenleri belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastalarda literatürde belirtilen komplikasyonlardan daha az sıklıkta komplikasyon görüldüğü saptanmıştır. Görülen komplikasyonlar arasında en fazla distansiyon (karında şişlik) olduğuna dikkat çekilmiştir (Metin & Özdemir, 2015). Bununla beraber enteral beslenmenin total parenteral beslenmeye üstünlükleri de vardır. Bunlardan bazıları:

- Ucuz maliyet gerektirir.
- Bağırsağın normal florasını korur.
- Uygulaması kolaydır.
- Normal beslenmeyi taklit eder.
- Metabolik sorunlara daha az rastlanılır.
- Bakteriyel lokasyonu önler.
- Bağırsağın normal pH'sını dengede tutar.
- Bağırsak ve villus atrofini önler.

Yapılan bir çalışmada TPN ile beslenen hastaların yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada TPN ile beslenen hastaların yaşam kalitelerinin iyi olmadığı, ilerlemiş yaş ve çocuklu olma gibi sosyodemografik verilerin istenmeyen durumların gelişiminde ve kan şekeri yüksekliği durumunun gelişmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmanın devamında ek hastalıkların varlığının da hastaların yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etki gösterdiği vurgulanmıştır (Cevheroğlu & Acaroğlu, 2015).

Enteral ve Parenteral Beslenmenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Temel insan gereksinimlerinden ve günlük yaşam aktivitelerinden (GYA) biri olan beslenme; fizyolojik ihtiyaçlardan sadece biridir. Beslenmenin içerik ve miktar bakımından yetersiz olması bireyde büyüme, yara onarımı ve enerji üretimi gibi fonksiyonel işlemlerde zayıflamaya, sonuç olarak “beslenme yetersizliği” dediğimiz durumun meydana gelmesine neden olmaktadır (Gezer & Temel, 2019).. Beslenme yetersizliği vücudun savunma sisteminde de zayıflamalara neden olur. Bununla beraber basınç yarasının açılmasında ana etkiye sahip olan beslenme yetersizliği durumunda, tromboemboli gibi komplikasyonların görülme olasılığı da artar (Schetz vd., 2013). Sağlık ve ark.'nın tıbbi araca bağlı basınç yarasını inceledikleri çalışmalarında; hastaların %68.2'sinin ihtiyacından az beslendiğini tespit etmişlerdir (Sağlıker vd., 2018). Yoğun bakımda beslenme yetersizliklerini (malnütrisyon) belirlemek amacıyla kullanılan bazı yöntemler:

1- Klinik Değerlendirmede; Fiziki muayene ile antropometrik (bpy, kilo, BKİ gibi) ölçümler dikkate alınır. Antropometrik ölçümler ise en ucuz ve en kolay değerlendirme yöntemidir. Antropometrik ölçümlerde vücut kitle indeksi, boy, kilo, orta kol çevresi ve baldır çevresi değerlendirilmektedir. Hastanın bilinç düzeyi, genel kondüsyon değerlendirmeleri yapılır. (Cekmen & Dikmen, 2014).

2- Fiziksel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; vücudun enerji ve protein depolarının kullanımı, protein ve enerji ihtiyaçlarının karşılanması, fiziksel fonksiyonlardaki iyileşmelerin değerlendirilmesi amacıyla planlanmaktadır. Hastanın el sıkma gücünün değerlendirilmesi, hareket durumunun gözlenmesi, kondüsyon durumunun

gözlenmesi ve değerlendirilmesi, çeşitli ölçüm cihazları ile (örn; el dinamometresi gibi) el kas gücünün değerlendirilmesi gibi durumlar fiziksel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir (Arslan, 2010).

3- Laboratuvar Parametreleri; vital bulgular, sıvı dengesi, kan şekeri takibi, kalori alımı, koagülasyon parametreleri, elektrolitler, albümin, eser elementler vb. uygun aralıklarla bakılmalıdır. Alınan ve atılan azot arasındaki dengesizliği ifade eden azot dengesizliği; hastanın protein ihtiyacının doğru hesaplanması bakımından önem arz etmektedir. Protein enerji dengesi göstergeleri, Enerji gereksiniminin hesaplanması ise bir diğer hasta beslenme değerlendirmede kullanılan laboratuvar parametreleridir (Cekmen & Dikmen, 2014).

4- Beslenme komplikasyonlarının takibi: Hastalar kliniklere sıklıkla beslenme yetersizliğinden dolayı değil herhangi bir hastalık durumundan dolayı başvurmaktadırlar. Bu durum hastaların hastalıklarına bağlı polifarmasi dediğimiz çoklu ilaç kullanmalarına ve sıklıkla bu ilaçların aynı zaman diliminde kullanmalarına neden olabilmektedir. Bu durumda ilaç etkileşimi dediğimiz durum meydana gelmektedir. Aynı zamanda özellikle hasta birey yaşı ise kronik hastalıklarına bağlı ilaçların sürekli kullanımı da söz konusu olabilmektedir. Sağlık profesyonelleri beslenme yetersizliği yaşayan bu hastaların kullanmış oldukları ilaç ile verilen besin solüsyonunun etkileşiminin olabileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar. Sağlık profesyonellerinin dikkat etmesi gereken bir diğer durum refeeding sendromudur. Refeeding sendromu; çok uzun süre besin alamama (starvasyon) durumunu yaşayan hastaların birden bire agresif beslenmesiyle yaşamı tehdit eden sıvı-elektrolit dengesizlikleri yaşayabilmektedirler, ki bu durumun en belirgin göstergesi hipofosfatemidir.

Enteral ve parenteral beslenmenin de komplikasyonları vardır. Enteral komplikasyonlar arasında; reflü (mide içeriğinin geri kaçması), konstipasyon (kabızlık), ishal, kusma, aspirasyon (mide içeriğinin solunum sistemine kaçması) riski, tüp ve bağırsak tıkanıklıkları sayılabilir (Cekmen & Dikmen, 2014). TPN'ye özel karşılaşılabilecek sorunlar arasında ise; parenteral beslenme, damar yolundan verilecek beslenme solüsyonunun ozmolaritesinin 900mOsm/L'nin üzerinde olduğunda santral ven kateter aracılığıyla yapılması gerekirken periferik damar yolundan verilmesi damar yapısında hasara neden olabilir. Kateter yerinde enfeksiyon, damar yolu ve damar boyunca flebit gelişmesi, infiltrasyon gelişmesi, ekstremitasyon, tromboflebit, tromboemboli, kan şekeri düzensizlikleri TPN ile beslemede karşılaşılabilecek bazı tıbbi sorunlardır (Cekmen & Dikmen, 2014).

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler

Sağlıklı ve dengeli beslenme bir hastalık durumunda iyileşmenin ön şartı konumundadır. Bu nedenle ağız profesyonelleri klinikte yatan hastaların beslenme durumlarını değerlendirme ihtiyacı duymaktadırlar. Buradaki ana amaç hastada var olan malnütrisyon durumunu tespit ederek, hastanın malnütrisyon durumunu gidermek ve iyileşme sürecini hızlandırmaktır. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için hastanın malnütrisyonunun olup olmadığının yanı sıra malnütrisyon derecesini de tespit edebilen ölçüm aracının kullanılmasıdır. Literatürde bazı ölçüm araçlarının varlığı ve kullanıldığı bilinmektedir, fakat kritik bakımın yapıldığı yoğun bakımlarda hastaların malnütrisyonunu değerlendiren, derecesini belirleyen bir ölçüm aracı bulunmamaktadır (Cekmen & Dikmen, 2014)..

Bununla birlikte ESPEN kılavuzunun kriterlerine göre kullanılan ölçüm aracının geçerliliği ve hassasiyeti güvenilir bilgiyi sağlamalı, sorunu ve derecesini tespit edebilecek yüksek öngörü özelliğine sahip olmalıdır. Ölçüm yapan sağlık profesyonellerine bağlı değerlendirme ve sonuç farklılıklarına ihtimal vermemelidir (Ayık & Enç, 2019). Beslenme durumunun değerlendirilmesi için kullanılan testlerden bazıları şunlardır;

NRS-2002: ESPEN tarafından geliştirilen ölçek yoğun bakım hastalarında malnütrisyon gelişme riskini ölçebilmek, malnütrisyonlu hastaların belirlenmesini sağlamak ve yapılan beslenmenin yeterliliğini ölçebilmek amacıyla sıklıkla kullanılan beslenme ölçüm aracıdır (Bayir vd., 2015). NRS-2002'nin geçerliliği randomize çalışmalarla desteklenmiştir (Amaral vd., 2010).

Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST): Beslenmenin yetersizliğini ya da beslenme yetersizliği riskini taşıyan hastaların tespiti için ESPEN tarafından önerilmektedir. MUST, sadece hastanede yatan hastaların beslenme yetersizliklerini değerlendirmek için kullanılmamakta, aynı zamanda hastanede yatan hastaların hastane yatış sürelerini değerlendirmektedir. Bununla beraber beslenme komplikasyonlarının değerlendirilmesi, mortalite ve morbidite gibi klinik sonuçlarla karşılaşmamak için kullanılan bir ölçektir (Ayik & Enç, 2019).

Subjektif Global Değerlendirme (SGD): ASPEN tarafından beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmak üzere önerilen bir testtir. Hasta ile ilk karşılaşmada kullanılmak üzere hazırlanan test YBÜ'de kullanılmak üzere geliştirilmemiştir (Bayir vd., 2015).

Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi (MNA): ESPEN, MNA'nın yaşlıların beslenme durumlarının taranmasında SGD'ye ve diğer tarama testlerine göre daha doğru değerlendirmelerin yapılabildiği bir test olduğunu belirtmiştir (Cereda, 2012). MNA'nın literatürde, yaşlıların işlevsellik durumları, beslenme durumları, mortalite, morbidite, fiziksel ölçümlerinin (BKİ, kilo, boy vs), laboratuvar sonuçları ile hastanede yatış süresi arasında güçlü düzeyde bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kaiser vd., 2011).

Enteral Beslenmede Kanıta Dayalı Uygulamalar

Enteral Beslenme Teknikleri: Enteral beslenme 4-6 hafta sürecekse NG veya Nazoenterik tüp kullanılır. Uzun süreli beslemede PEG veya PEG/J tüpü kullanılmaktadır. Enteral Besleme 4 şekilde yapılmaktadır.

Sürekli Besleme: Hasta beslenmesi için özel olarak geliştirilmiş infüzyon pompası yardımıyla hasta ihtiyacını karşılayabilecek solüsyonun 16 ila 24 saatlik zaman diliminde devamlı olarak verilmesidir (Gürkan & Gülseven, 2013). **ESPEN önerisi;** sürekli besleme yönteminin bolus beslemeye göre daha uygun olduğu yönündedir (Singer vd., 2019).

Döngüsel Beslenme: Sürekli beslenmeye alternatif bir yöntemdir. Belirli saat aralıklarında gece veya gündüz besleme yöntemidir (Nguyen, 2017).

Bolus Besleme: Belirli zaman aralıklarında gerçekleştirilen enteral beslenmenin alternatifi olarak bilinmektedir. Özel besleme enjektörü yardımı ile 5-10 dakikalık aralarla nazogastrik tüp ya da gastrostomi tüpüne beslenme solüsyonunun verilmesi işlemidir (Nguyen, 2017). **ESPEN önerisi;** omega-3 ile yoğunlaştırılmış enteral nütrisyon solüsyonları bolus beslenme yöntemiyle hastalara uygulanmamalıdır (Singer vd., 2019).

Aralıklı Besleme: hastanın ihtiyacı olan gıda maddelerinin hızlı şekilde verilmesi, infüzyon pompası gerektirmemesi, beslenme dönemleri arasında sindirim sisteminin dinlendirilmesi gibi avantajlar sunmaktadır. Yoğun bakım hastaları üzerinde enteral beslemenin aralıklı ve sürekli formlarının karşılaştırıldığı ve günlük kalori miktarının ölçüldüğü bir çalışmada; aralıklı ve sürekli besleme arasında kalori miktarı açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda karında şişlik (distansiyon), kusma, bulantı, diyare, konstipasyon gibi komplikasyonlar bakımından herhangi bir fark görülmemiştir (Maeve Tavares de Araujo vd., 2014).

Yoğun Bakım Tıp Derneği ve ASPEN önerileri;

Ağızdan beslenmesini devam ettiremeyen hayatı açıdan kritik durumda olan hastaların erken dönemde enteral olarak beslenmesi gerekmektedir. Erken dönemden kasıt; beslenme yetersizliği durumunun fark edilmesinden itibaren 24-48 saat içinde enteral beslenmeye geçilmesidir. Enteral beslenmeye ihtiyaç duyan kritik durumdaki hastaların parenteral besleme yerine enteral besleme yöntemi uygulanmalıdır. Enteral beslenmede aspirasyon hayatı tehdit eden önemli bir risktir. Bundan dolayı beslenme yönünden kritik olan hastaların önce yutma refleksleri ve aspirasyon riski açısından değerlendirilmelidir. Enteral beslenmenin uygulanabilmesi için hastanın başı beslenme sonrası 35-45 derece yükseltilebilmelidir. Enteral beslenme süresince hastanın ağız bakımı ihmal edilmemeli günde en az iki defa hastalara ağız bakımı verilmelidir (McClave vd., 2016).

Parenteral Beslenme de Kanıta Dayalı Uygulamalar

Besinlerin, oral ve enteral beslenmenin mümkün olmadığı ya da kontraendike olduğu durumlarda, gastrointestinal sistemin devre dışı bırakılarak intravenöz yoldan verilmesidir (Çelebi & Yılmaz, 2019). Total parenteral beslenme hastanın yeteri kadar enerji almasını sağlamalı ve ihtiyacı olan gerekli besin öğelerini içermelidir. Aynı zamanda TPN bağırsakları dinlendirir ve mukozal uyarıcıları vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar (Triantafillidis & Papalois, 2014). ESPEN: ciddi beslenme sorunu yaşayan hastalarda enteral beslemenin kontraendike olduğu durumlarda total parenteral beslemeye başlanmalıdır (Güçlü Kanıt) (Singer vd., 2019).

Parenteral Beslemede Hemşirelik Uygulamaları:

- Santral venöz kateterin uygulanması hekimin sorumluluğundadır; ancak kateterin fonksiyonel devamlılığı hemşirenin sorumluluğundadır. Hemşire bu sorumluluğunu heparin, izotonik gibi ilaç ya da tıbbi sıvılarla sağlarken, santral venöz kateterin lokal komplikasyonlarını önlemek için de gerekli gözlem ve uygulamaları yapmalıdır. Enfeksiyonun lokal belirtilerini (kızarıklık, sıcaklık artışı, akıntı, sertlik vs) takip etmeli, pansumanlarını düzenli yapmalı, gerekli durumlarda hekime haber vermelidir (Koçhan & Akın, 2018; Smith & Nolan, 2013).

- Total parenteral beslenme uygulanan hastada tromboz riski yüksek ise günlük subkutan heparin tedavisi ve aldığı-çıkardığı takibi yapılır.

- Total parenteral beslemeye başlamadan önce çeşitli organ fonksiyon testleri (karaciğer, böbrek gibi) albümin ve türevlerinin düzeyleri incelenmelidir. TPN öncesi tam kan sayımı ile kan lipit düzeylerine de bakılması önem arz etmektedir.

- TPN uygulanan damar yolundan IV ilaç uygulanmamalıdır. Kan ve kan ürünleri ile TPN aynı damar yolundan verilmemelidir. Aynı zamanda kan TPN giden kateterden kan örnekleri de alınmamalıdır. İntravenöz ilaç uygulamaları parenteral beslenme solüsyonunun gönderildiği kateter dışında başka bir kateterden verilmelidir. Bunlar mümkün değilse ilaç uygulamalarından önce ve sonra kateter izotonik ile yıkanmalı ve gerekli ilaç uygulamaları yapılmalıdır (Gezer & Temel, 2019).

- Santral kateter için hazırlanan TPN solüsyonunun osmolaritesi periferik solüsyondan yoğun olduğu için periferik venöz kateterden verilmemelidir.

- TPN solüsyonlarının bölümleri birleştirildikten sonra hastaya hemen takılmalıdır. Hemen takmak mümkün değilse oda sıcaklığında 24 saat kadar, buzdolabında ise belirli bir ısıda (4 °C)'de birkaç gün (3-4 gün kadar) gün saklanabilir. Bölmeleri birleştirilmemiş TPN solüsyonları uygun şartlarda son kullanma tarihine kadar saklanması bir sakınca yoktur.

- Yetişkin hastalarda, lipit içeren TPN solüsyonları en az 6 saatte verilmelidir. Bölmeli olan TPN sıvıları ise 20-24 saatte verilmesinde bir sakınca yoktur. Bölmeli olan hazır solüsyonlar kullanım öncesinde karıştırılmalıdır. Burada dikkat edilecek husus önce dekstroz ile aminoasitler, daha sonra eklenmesi gereken diğer ürünler karıştırılmalıdır. Uyumsuzluk sorunu gelişme ihtimaline karşı lipit solüsyonları en sona bırakılmalıdır (Çelebi & Yılmaz, 2019).

- TPN sıvıları buzdolabında saklanmışsa hastaya uygulamadan önce 2-4 saat boyunca oda ısısında bekletilmeli ve daha sonra infüzyon pompası ile verilmelidir.

- Parenteral beslenme solüsyonlarının verildiği setler, eğer solüsyon lipit içeriyorsa 24 saatte bir, lipit içermiyorsa 72 saatte bir değiştirilmelidir (Gezer & Temel, 2019).

- TPN ile besleme kontrollü başlamalı, kan şekeri takibi dikkatli yapılmalı, infüzyon hızının her değişmesinde kan şekeri takibi iki saatte bir yapılmalıdır. Duruma göre sonraki zaman diliminde kan şekeri düzeyindeki dalgalanmaların olmamasına bağlı altı ve 24 saatte bir takip edilmelidir (Smith & Nolan, 2013)

- TPN solüsyonu gönderilen santral venöz kateterden (SVK) herhangi bir işlem yapılmamalıdır. Örneğin; santral venöz basınç ölçülmemelidir.

- Hastanın beslenmesine herhangi bir nedenden dolayı ara verilmesi durumunda kan glukoz düzeyindeki düşmeleri önlemek amacıyla %5 dekstroz gibi izotonik solüsyonlar takılmalıdır. Aynı zamanda bu izotonik solüsyonlar kateter açıklığını sürdürmek için uygun sıvılardır. Yapılan bir çalışmada araştırmaya katılan hemşirelerin bir çoğu parenteral besleme durumuna ara verildiğinde % 5 dekstroz takılması gerektiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda TPN hızı düşürülerek sonlandırılması gerektiğini belirtmişlerdir (Kalender vd., 2015).

- Damaryolundan beslenen hastaların sık sık kan şekeri takibi yapılmalıdır. Beslemeye ilk başladığında 2 saatte bir, sorun olmaması durumunda 6 saatte bir, kan şekerindeki stabilizasyon devam ederse 24 saatte bir kan şekeri takibi yapılmalıdır (Smith & Nolan, 2013).

- Derin ven trombozu (DVT) riskine karşı alt ekstremitte yerine üst ekstremitte kullanılmalıdır. Mümkünse santral venöz kateter kullanılmalıdır. Kateter uygulamasında DVT gelişme ihtimalinden dolayı alt ekstremitenin kullanımından kaçınılmalıdır. Trombofilebit oluşumunu engellemek için yoğunluğu fazla olan dekstroz ya da aminoasitli bileşikler gibi besin solüsyonlarının santral ven yolu ile hastaya verilmesi önerilmektedir (Gezer & Temel, 2019).

- TPN uygulamasına ara verilmesi durumunda hemen kateter izotonik solüsyon ile yıkanmalı böylece kateter tıkanıklığı önlenmelidir.

- Mümkünse TPN ile beraber herhangi bir ilaç verilmemelidir. Mutlaka damar yolundan ilaç uygulanması gerekiyorsa alternatif bir damar yolu açılmalıdır.

- TPN ile beslenen hastalara mutlaka ağız bakımı verilmelidir. Oral beslenme için kullanılmadığından dolayı ağız içerisindeki mikroorganizmaların çoğalması, yumuşak doku enfeksiyonu ve düş çürümesine neden olması kaçınılmazdır.

Sonuç ve Öneriler

Enteral ve parenteral beslemede yapılan uygulamaların kanıt düzeyleri incelendiğinde; total parenteral nütrisyonun gerçekleştiği damar yolundan herhangi bir kan ve kan ürünlerinin gönderilmemesi, ilaç uygulamalarının yapılmaması gerektiği ya da ihtiyaç halinde kan örneğinin alınmaması gerekliliği vurgulanmaktadır. TPN'nin içine herhangi bir farmakolojik yapı eklenmemelidir. Bununla beraber kan şekeri sıklıkla takip edilmeli sonuçları hekimle

paylaşılmalıdır. Bununla beraber hastanın yaşamsal bulguları (ateş, nabız, solunum ve tansiyon) sık sık kontrol edilmelidir. Kateter bölgesindeki lokal komplikasyonlar ve bireydeki sistemik komplikasyonlar gözlemlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Kanıt temelli uygulamaların güncel verileri takip edilmeli hemşirelik uygulamaları sağlam temellere oturtularak gerçekleştirilmelidir.

Sonuç olarak enteral ve parenteral beslenme uygulamaları dikkat gerektiren hemşirelik girişimlerindendir. Kanıt temelli uygulamalarla hasta güvenliği, sağlığı, refah düzeyi arttırılmakta; iyileşme süresi, maliyeti, hastanede kalış süresi azaltılmaktadır.

Kaynakça

- Amaral, T. F., Matos, L. C., Teixeira, M. A., Tavares, M. M., Álvares, L., & Antunes, A. (2010). Undernutrition and associated factors among hospitalized patients. *Clinical Nutrition*, 29(5), 580-585. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.02.004>
- Arslan, T. (2010). *Farklı yerleşim bölgelerinde yaşayan sağlıklı yaşlılarda fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi* [Thesis, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <http://acikerisim.deu.edu.tr:8080/xmlui/handle/20.500.12397/10021>
- Ayık, D. B., & Enç, N. (2019). YOĞUN BAKIM HASTALARINDA ENTERAL BESLENME. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 23(2), Article 2.
- Bayir, H., Yıldız, İ., Erkuran, M. K., & Koçoğlu, H. (2015). Yoğun Bakım Hastalarında Malnütrisyon. *Abant Tıp Dergisi*, 4(4), Article 4. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2015.96720>
- Cekmen, N., & Dikmen, E. (2014). Yoğun Bakım Hastalarında Enteral Ve Parenteral Nutrisyon. *Toraks Cerrahisi Bulteni*, 5(3), 187-197. <https://doi.org/10.5152/tcb.2014.030>
- Cereda, E. (2012). Mini Nutritional Assessment. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 15(1), 29. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834d7647>
- Cevheroğlu, S., & Acaroğlu, R. (2015). Total Parenteral Beslenen Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 23(2), 99. <https://doi.org/10.17672/fnhd.59961>
- Çelebi, D., & Yılmaz, E. (2019). Cerrahi Hastalarda Enteral ve Parenteral Beslenmede Kanıta Dayalı Uygulamalar ve Hemşirelik Bakımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7, Article 7. <https://doi.org/10.38079/igusabder.546979>
- Gezer, N., & Temel, E. (2019). Ülkemizde Parenteral Beslenmede Hemşirelik Uygulamaları: Bir Literatür İncelemesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(2), Article 2.
- Gürkan, A., & Gülseven, B. (2013). ENTERAL BESLENME: BAKIMDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), Article 2.
- Judd, M. (2020). Confirming nasogastric tube placement in adults. *Nursing2023*, 50(4), 43. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000654032.78679.f1>
- Kahraman, Ö., & Olgun, N. (2009). *Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Farklı Beslenme Yöntemlerinin Karşılaştırılması* [Yüksek Lisans Tezi]. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kaiser, M. J., Bauer, J. M., Uter, W., Donini, L. M., Stange, I., Volkert, D., Diekmann, R., Drey, M., Bollwein, J., Tempera, S., Guerra, A., Ricciardi, L. M., & Sieber, C. C. (2011). Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(11), 2124-2128. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03659.x>
- Kalender, N., Tosun, N., & Kiliç, S. (2015). Bir Eğitim Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Total Parenteral Nutrisyona İlişkin Bilgi Düzeylerinin Saptanması. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 7(1), 10-19. <https://doi.org/10.5336/nurses.2013-34534>

Koçhan, E., & Akın, S. (2018). Evaluation of Knowledge Levels of Nurses about Enteral and Parenteral Nutrition Practices. *Journal of Academic Research in Nursing*. <https://doi.org/10.5222/jaren.2018.001>

Maeve Tavares de Araujo, V., César Gomes, P., & Caporossi, C. (2014). Enteral nutrition in critical patients: Should the administration be continuous or intermittent? *Nutrición Hospitalaria*, 29(3), 563-567. <https://doi.org/10.3305/NH.2014.29.3.7169>

McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., McCarthy, M. S., Davanos, E., Rice, T. W., Cresci, G. A., Gervasio, J. M., Sacks, G. S., Roberts, P. R., Compher, C., Society of Critical Care Medicine, & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (2016). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 40(2), 159-211. <https://doi.org/10.1177/0148607115621863>

Metin, Z. G., & Özdemir, L. (2015). Yoğun Bakımda Enteral Pompa ile Beslenen Hastalarda Gelişen Komplikasyonlar ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 20-29.

Nguyen, D. L. (2017). Guidance for supplemental enteral nutrition across patient populations. *The American Journal of Managed Care*, 23(12 Suppl), S210-S219.

Ojo, O., & Brooke, J. (2016). Recent Advances in Enteral Nutrition. *Nutrients*, 8(11), 709. <https://doi.org/10.3390/nu8110709>

Pash, E. (2018). Enteral Nutrition: Options for Short-Term Access. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 33(2), 170-176. <https://doi.org/10.1002/ncp.10007>

Sağlıker, D., Kraner, E., Kars, D., Tunalı, B., & Hacıoğlu, N. (2018). *Tıbbi Araca Bağlı Basınç Yarası*. Poster No:18.

Schetz, M., Casaer, M. P., & Van den Berghe, G. (2013). Does artificial nutrition improve outcome of critical illness? *Critical Care*, 17(1), 302. <https://doi.org/10.1186/cc11828>

Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Alhazzani, W., Calder, P. C., Casaer, M. P., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo, J. C., Pichard, C., Preiser, J.-C., van Zanten, A. R. H., Oczkowski, S., Szczeklik, W., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 38(1), 48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>

Smith, R. N., & Nolan, J. P. (2013). Central venous catheters. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 347, f6570. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6570>

Triantafillidis, J. K., & Papalois, A. E. (2014). The role of total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease: Current aspects. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(1), 3-14. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.860557>

Güvenli Enjeksiyon Uygulamalar

Gülistan YURDAGÜL¹

Giriş

İlaç uygulama hataları tıbbi hataların en önemlisi ve en çok dikkat edilmesi gerekenidir. Tıbbi hataların olmaması ya da azaltılabilmesi için profesyonel bir ilaç uygulayıcısı olan hemşirelerden beklenen; ilaç uygulama tekniklerini doğru kullanabilmesi, ilaç uygulama prosedürlerine uyumda gereken özeni gösterebilmesi ve oluşabilecek riskli durumlara karşı önceden önlem alabilmesidir. Özellikle enjeksiyon tekniğinde yapılacak dikkatsizlik ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (Ünsal & Turaç, 2018).

Dünya çapında her yıl enjeksiyonla 12 milyar tedavi girişi yapıldığı tahmin edilmektedir. Yapılan bu girişimlerin % 5'ten daha azı aşı enjeksiyonu ve % 95'ten daha fazlası terapötik amaçlar için yapılan enjeksiyonlardır (Arslan & Özden, 2018). Enjeksiyon uygulama yöntemleri; intradermal (ID), subkutan (SC), intramüsküler (IM) ve intravenöz (IV) şeklinde olmaktadır (Çoban vd., 2017). İntradermal, subkutan (SC), intramüsküler ve intravenöz uygulamaları içeren parenteral ilaçların, istenmeyen etkilerinin ve hatalı enjeksiyonlardan kaynaklanan komplikasyonların önlenmesi hemşirelerin en önemli sorumluluklarından (Büyükyılmaz vd., 2018).

En İyi Enjeksiyon Uygulamaları

Genel güvenlik uygulamalarında; el hijyeni, eldiven kullanımı, diğer tek kullanımlık personel koruyucu ekipmanlar, deri hazırlama ve dezenfeksiyon vardır.

El hijyeni; el hijyeni genel bir terim olmakla birlikte, el yıkama, cerrahi el yıkama, antiseptik solüsyonla elleri ovma, antiseptik solüsyonla el yıkama gibi yöntemlerle uygulanmaktadır. Eller, enjeksiyon hazırlığından önce ve enjeksiyon uygulandıktan ve eldivenler çıkarıldıktan sonra yıkanmalıdır. Eldivenler; uygulama yapacak kişinin eline uygun büyüklükte, steril veya non-steril olan eldivenler kullanılmalıdır. Vücut sıvıları, kan ve kan ürünleri ile temas etmemek için eldiven kullanılmalıdır. Diğer tek kullanımlık koruyucu önlemler; koruyucu gözlük, maske, önlük gerekli durumlarda kullanılabilir. Cilt hazırlığında uygun dezenfektanlar tercih edilmelidir (Süzen & Ay, 2013).

İntradermal yoldan ilaç uygulaması (ID); ilacın enjeksiyon yolu ile derinin dermis tabakasına verilmesidir. Daha çok tanı ya da hastanın duyarlı olduğu allerjenlerin tespit edilmesi amacıyla yapılmaktadır. ID enjeksiyon bölgeleri; sırtın üst yüzü, üst kolun arka yüzü, ön kolun iç yüzü ve üst göğüs bölgesidir (Çoban vd., 2017). ID enjeksiyon yöntemi ile uygulanacak ilaç miktarı en fazla 0,5 dizyem olmalıdır. Görülebilecek komplikasyonlar; Ağrı, uygulanan ilacın dermisi geçip subkutan dokuya verilmesi ya da damara verilmesi durumunda gelişebilecek anafilaktik şok intradermal enjeksiyon uygulamasının önemli komplikasyonlarıdır (Süzen & Ay, 2013).

¹ Öğr. Gör. Dr., Kilis 7 Aralık Üniversitesi

Intradermal Enjeksiyon Uygulaması Basamakları

Hastaya uygulama hakkında bilgi verilmeli ve izin alınmalıdır. Seçilen bölgeye göre hastaya uygun pozisyon verilmeli, eldiven giyilmelidir. Cilt asepsisi sağlandıktan sonra aktif olmayan el ile enjeksiyon alanı, alttan tutarak gerdirilmelidir. İğnenin keskin ucu üste bakacak şekilde aktif el ile enjektörü, 5-150 açı ile dermis iğnenin kesik ucunu örtünceye kadar yaklaşık 2-3 mm deriye batırılmalıdır. Aktif el bırakılarak ilaç yaklaşık ciltte altı mm lik bir kabarcık oluşturuncaya kadar yavaşça verilmelidir. İstenilen ölçüye ulaşıldıktan sonra iğne girdiği açı ile geri çekilmeli, dışarı sızan ilaç varsa kuru pamukla tek hareketle bastırmadan silinmelidir. Eğer kabarcık oluşmamışsa işlem başka bölgeden yinelenmelidir ve hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır. İşlem bittikten sonra kullanılan malzemeler uygun şekilde imha edilmelidir (Süzen & Ay, 2013).

Subkutan yoldan ilaç uygulaması (SC); Subkutan doku, bağ doku ile yağ tabakasından oluşan, içerisinde kan ve lenf damarları ile sinir liflerinin de bulunduğu derinin dermis tabakasının altında bulunan bölgedir (Ünsal & Turaç, 2018). Deri altı doku kalınlığı bölgeye göre ve vücut kitle indeksine göre değişiklik göstermesi nedeniyle enjeksiyon sırasında iğnenin dokuya giriş açısı 45-90° arasında değişiklik göstermektedir (Torun & Mutluay, 2017). Bu yolla sıklıkla heparin türevi ilaçlar ve insülin uygulanmaktadır. Enjeksiyon bölgeleri; üst kolun dış yan yüzü, üst bacağın ön yüzü, karın bölgesi, sırtta skapula bölgesi ve ventro/dorsogluteal bölgelerdir. Skapula altı ile dorsogluteal bölgenin bölge tespiti konusunda literatürde bir tanım ve fikir birliği bulunmamaktadır. Subkutan enjeksiyon bölgeleri arasında “skapula altı” kelimesi geçmekle birlikte anatomik olarak bir referansla belirtilmemiştir (Turan vd., 2019; Yılmaz vd., 2016). Aynı durum dorsogluteal bölge için geçerlidir. Bir kısım yazarlar IM enjeksiyon bölgesi olarak değerlendirirken (1/4 lük üst dış kısım), bazı yazarlar dorsogluteal bölgenin üst kısmı olarak belirtmişlerdir (Çiftçi & Avşar, 2016). Subkutan enjeksiyon yolu ile 0.5 ila 1 ml ilaç uygulaması yapılabilir. Dokuya giriş açısı kullanılan iğnenin büyüklüğüne göre değişir (Çiftçi & Avşar, 2016). Enjeksiyon tekniğine bağlı olarak görülebilecek komplikasyonlar; ekimoz, hematoma, lipohipertrofi, lipodistrofi ve ağrıdır (Çoban vd., 2017). Bahsi geçen komplikasyonların önlenmesi bölgelerarası rotasyonun etkin kullanımına bağlıdır (Torun & Mutluay, 2017). İnsülin uygulaması süreklilik gerektirdiğinden hasta bağımsızlığının sağlanması amacıyla hastaların bu enjeksiyon yöntemini kendi kendilerine uygulaması öğretilir ve hastalar kendi kendilerine bağımsız şekilde sc insülin uygulamasına devam ederler. Kendi kendine subkutan enjeksiyon uygulaması yapan hastaların enjeksiyon alanları bir başkasının uygulamasına göre sınırlanmaktadır. Kendi kendine enjeksiyon uygulayan hastaların enjeksiyon uygulama alanları; üst kolun dış yüzeyleri, kontaların alt ucundan iliyak çıkıntıya kadar olan abdomen bölgeleri ve femurların ön ve yan yüzleridir (Torun & Mutluay, 2017).

Subkutan Enjeksiyon Uygulama Basamakları

SC dokuda kan akımı daha yavaş olduğu için IM enjeksiyona göre emilim daha yavaş olur.

Emilim (absorbsiyon) hızı bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir.

Sıklıkla insülin ve heparin uygulamak için kullanılır.

En fazla verilebilecek sıvı miktarı 2 ml’dir.

SC enjeksiyon uygulamalarında uygun bir bölge, verilecek ilaç miktarı ve iğne boyu yoktur. Subkutan enjeksiyon uygulaması için; hastaya bilgi verilmeli ve hastadan izin alınmalıdır (Süzen & Ay, 2013). Hastaya uygun pozisyon verilmeli ve eldiven giyilmelidir. Cilt asepsisi sağlandıktan sonra, pasif el ile doku hafifçe kavranarak yukarı doğru kaldırılmalı ve

2.5-5 sc yükselttikten sonra iğne 45- 90° lik bir açı ile batırılmalıdır. İğne cilt altına girdikten sonra insülin ya da heparin uygulanacaksa aktif el ile kavranan doku serbest bırakılmadan ilaç verilmeli ve doku serbest bırakılmalıdır. Diğer ilaçlar uygulanacaksa; iğne dokuya girdikten sonra kavranan doku bırakılmalı ve ilaç verilmelidir. Enjeksiyon uygulanan bölgeye masaj yapılmamalı, yalnızca hafifçe kuru bir pamukla bastırılmalıdır. Kullanılan malzemeler uygun şekilde tıbbi atık kutusuna atılmalıdır (Pinkbook, 2023; Süzen & Ay, 2013).

Intramüsküler (IM) İlaç Uygulaması

IM enjeksiyonlar; aşılamalarda, hormon tedavilerinde, antibiyotik uygulamalarında ve yüksek viskoziteli yapıya sahip ilaçların vücuda verilmesinde kullanılan en uygun yol olarak bilinmekte ve kullanılmaktadır (Nakajima vd., 2020). İntramüsküler enjeksiyonun doğru teknikle yapılması büyük önem taşımaktadır. Doğru teknikle, IM enjeksiyon bölgesini doğru tanımlamak ciddi enjeksiyon komplikasyonların önlenmesi bakımından önem arz etmektedir (Tuğrul & Denat, 2014). IM enjeksiyon bölgeleri belirlenirken; sinirlerden ve büyük kan damarlarından uzak, kemik dokusundan güvende, kemik çıkıntıları referans alınarak tespit edilen büyük kas tabakası IM enjeksiyon alanı olarak seçilmelidir. Bu kriterlere anatomik olarak uyan ve literatürde belirtilen bazı enjeksiyon bölgeleri şöyledir;

Deltoid bölge; sıklıkla aşılar için kullanılan bu bölge diğer IM enjeksiyon bölgelerine göre çok daha küçüktür ve küçük hacimli ilaçlar buradan uygulanmaktadır (Süzen & Ay, 2013). Kolay erişilebilir olması, pozisyon verme kolaylığı, kıyafet kontrolünün pratikliği özellikle aşı uygulamalarında sıklıkla tercih sebebini oluşturmaktadır. IM enjeksiyonlar için en uygun bölge olarak ön-arka aksiller çizgi (ön aksiller çizginin üst ucu ile arka aksiller çizginin üst ucu arasındaki çizgi) ile orta akromiyondan dik çizgi arasındaki kesişimi önerilmektedir. Burada aksiller sinir ve (posterior sirkumfleks humerus arterine) PCHA hasarı riski düşüktür (Nakajima vd., 2020).

Ventrogluteal bölge; büyük sinir ve kan damarlarından uzak olması ve büyük bir kas kitlesini oluşturması nedeniyle yetişkinlerde ve yürüme çağındaki çocuklarda sıklıkla tercih edilen IM enjeksiyon bölgesidir (Arslan & Özden, 2018). Büyük sinirlerden uzak olması aynı zamanda hastanın az ağrı deneyimlenmesini sağlamaktadır. Ventrogluteal bölge tespitinde “V” ve “G” yöntemleri kullanılmaktadır. V yöntemi şu şekilde gerçekleştirilir: enjeksiyon yeri sol tarafta iken sağ elin avuç içi büyük trokanter üzerine yerleştirilir. İşaret parmağı anterior superior iliak çıkıntının üzerine yerleştirilir. Orta parmak daha sonra iliak tepeye yerleştirilir. Orta parmak ve işaret parmağın arası olabildiğince açılarak arada V şeklinde bir alan oluşturulur. Oluşturulan bu alanın tam ortası ventrogluteal enjeksiyon için uygun olan bölgedir (Nakajima vd., 2020). Bir diğer IM enjeksiyon bölge tespit yöntemi “G” tekniğidir ve geometrik yöntem olarak isimlendirilir. G yöntemi, iliyak çıkıntıları ile torakanter arasında hayali bir çizgi ile üçgen oluşturulur. Oluşturulan üçgenin köşelerinden birer doğru çizerek üçgen merkezi tespit edilir ve tespit edilen bu üçgen merkezi ventrogluteal enjeksiyon bölgesi olarak kullanılır (Doğu, 2016).

Rektus Femoris ve Vastus Lateralis; Vastus lateralis özellikle tam yürüyemeyen bebeklerde tercih edilen IM enjeksiyon bölgesidir. Bu bölge erişimi kolay olduğu için kendi kendine enjeksiyon uygulayan bireylerinde sıklıkla ilk tercihidir. Büyük kan damarı veya sinire yakın olmadığı bilinen vastus lateralis, büyük torakanter ile patella arasında kalan bölgenin üçte birlik (1/3) orta kısmına denk gelmektedir. Bununla beraber rektus femorisin sinirlere yakın olması ve ciddi ağrılara neden olmasından dolayı IM enjeksiyon uygulamalarında kullanılmaması gerektiğini belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (Schechter vd., 2007).

IM Enjeksiyon Komplikasyonları

IM enjeksiyon için doğru teknik kullanılmadığında ve enjeksiyon yeri doğru şekilde tanımlanmadığında, steril abse, HIV ve Hepatit gibi enfeksiyonlar, doku tahrişi, periostit ve osteomyelit, kas fibrozu ve kontraktürü, nekroz, intramüsküler kanama, damar yaralanmaları, geçici veya kalıcı ağrı, gluteal enjeksiyonda siyatik sinir yaralanması, vastus lateralis enjeksiyonunda femoral sinir yaralanması, deltoid enjeksiyonda radyal sinir ayaralanması, dorsagluteal enjeksiyonda süperior gluteal sinir yaralanması, cam şişeler ya da ampullerden ilaç aspirasyonu sırasında çekilen cam kırıklarının dokuya enjeksiyonu gibi enjeksiyon komplikasyonları oluşabilir (Gutierrez & Munakomi, 2023). IM enjeksiyon uygulamasının kontraendike olduğu bazı durumlar vardır. Bunlar;

- Enjeksiyon bölgesindeki aktif enfeksiyon, selülit, dermatit vs
- Trombositopeni durumu,
- Pıhtılaşma kusurları,
- Kasın vasküleritesinin bozulması durumu nedeniyle ilaç emilimindeki yetersizliklere neden olabileceğinden dolayı; hipovolemik şok,
- Miyopatilerin tümü,
- İlaç emiliminin gecikmesi ve nörovasküler komplikasyon riskinde artış ihtimallerinin yükselmesine bağlı; kas atrofisi durumlarıdır (Gutierrez & Munakomi, 2023).

Intravenöz yoldan ilaç uygulanması (IV); bir çok faydalı amaç için kullanılan IV kateterizasyonun, aynı zamanda bir o kadar da riskleri vardır. Bu risklerin başında sistemik ve lokal enfeksiyonlar yer almakla birlikte, flebit, ekstremitasyon, tromboflebit, infiltrasyon, ekimoz, hematoma, laserasyon, vasküler travmalar, hemoraji, hava ve tromboemboli şeklindeki komplikasyonları da sıralamak mümkündür. Bu komplikasyonlar bazen ciddi mortalite ve morbidite kaynağı olabilmektedir (Çoban vd., 2017).

İntramüsküler İlaç Uygulama Basamakları

Hastaya öncelikle yapılacak işlem hakkında bilgi verilmeli ve uygun pozisyonunda hasta hazırlanmalıdır. Mahremiyeti koruyucu önlemler alındıktan sonra eldivenler giyilmeli, uygulanacak bölgede uygun enjeksiyon yeri tespit edilmeli ve uygulama bölgesinde herhangi bir kitle varlığı yönünden değerlendirilmelidir. Cilt dezenfeksiyonu yapılmalı, iğne kılıfı iğne sterilitesi bozulmadan çıkarılmalıdır. Hastaya derin nefes alıp vermesi söylenmeli, enjektör 90° lik açı ile tutulmalı ve aynı açı ile tek bir harekette ve seri şekilde kas dokusuna batırılmalıdır (Marshall vd., 2013). Piston geriye çekilerek kanama kontrolü yapılmalı, eğer kanama yoksa ilaç yavaşça zerk edilmelidir (her 10 sn de 1ml ilaç verilmelidir). İlaç zerk edildikten sonra verilen ilacın geri kaçmaması için, iğne 10 sn daha doku içerisinde kalmalıdır. İğne dokuya girdiği açı ile geri çekilmeli, pamukla enjeksiyon yeri ovulmadan sadece bastırılmalıdır. Kullanılan malzemeler uygun şekilde imha edilirken, hasta olası komplikasyonlar yönünden bir iki saat gözlemlenmelidir. Yapılan işlem kaydedilmelidir (Süzen & Ay, 2013).

İntramüsküler enjeksiyon uygulaması ağrı bakımından travmatik bir işlem olarak bilinmektedir. Uygun IM enjeksiyon bölge seçiminden sonra kullanılacak kasın gevşemesini sağlayacak pozisyon verilmelidir. IM enjeksiyonda bir diğer değişken iğnenin dokuya giriş hızıdır. Dokuya giriş hızı arttıkça bireyin hissetmiş olduğu ağrı da o oranda az olacaktır. Uygulamada bir diğer önemli etken ilacın dokuya verilme hızıdır. Hastanın ağrı rahatsızlığını azaltmak için pistonun 0,1 ml/s hızında bastırılması önerilmektedir (Soliman vd., 2018). Ağrıyı

azaltmak için yapılan diğer bazı uygulamalar da mevcuttur. Uygun bölgenin seçilmesi, uygun iğne seçimi, iğne ucunun değiştirilmesi, hava kilidi tekniğinin uygulanması, uygun pozisyonun verilmesi, z tekniğinin kullanılması, hasta bireyin dikkatinin başka yöne çekilmesi, lokal buz uygulaması ve enjeksiyon bölgesine basınç uygulanması ağrıyı azaltan uygulamalardan bazılarıdır (Kara, 2013).

Periferik İntravenöz Kateter Uygulaması

Intravenöz kateter uygulaması çeşitli amaçlar için uygulanabilmektedir. Bunlardan bazıları; sıvı replasmanı, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, periferik venöz basınç ölçümü, total parenteral besleme, ilaç uygulama şeklindedir (Çoban vd., 2017). IV kateter takılırken bölge seçimine dikkat edilmelidir. Seçilen enjeksiyon bölgesinde diyaliz kateteri olmamalı, mastektomi yapılmamalı ve hemiplejik taraf olmamalıdır. Bununla beraber seçilen enjeksiyon yeri, eklem kısmına denk gelmemeli, enjeksiyon yerinde akıntı, kızarıklık, ısı artışı, enfeksiyon ve flebit gibi durumların olmaması gerekmektedir. Alt ekstremiteler üst ekstremitelerin kullanılmadığı durumlarda son seçenek olarak kullanılmalıdır (Çoban vd., 2017).

Periferik venöz kateterin lokal ya da sistematik komplikasyonu olabilmektedir;

Bölgesel komplikasyonlar arasında; hematoma, flebit, ekstremitelere, infiltrasyon, lokal enfeksiyon, venöz spazm, sinir zedelenmesi, ağrı ve tromboflebit şeklinde ifade edilebilir. Yapılan değişik çalışmalarda flebit görülme oranı %10-54.5 (Simin vd., 2019; Tosun vd., 2020); infiltrasyon görülme oranı yurt dışında %7-16.3 görülürken (Simin vd., 2019), ülkemizde bu oran %35-54.1 (Temizsoy vd., 2017) olarak bildirilmiştir.

Sistematik komplikasyonlar ise; sıvı yüklenmesi, hava embolisi, sepsis, anafilaksi, akciğer enfeksiyonu şeklinde ifade etmek mümkündür (Çelik & Avşar, 2021; Çoban vd., 2017).

Hastanın kimliği tespit edilir. Yapılacak işlem hakkında hastaya bilgi verilir. Hastanın onayı alındıktan sonra kateterin son kullanma tarihi kontrol edilir. Uygulama öncesi hastaya yatar ya da oturur pozisyon verilmeli gerekirse ekstremitelere altına yastık konulmalıdır. Olabilecek vücut sıvılarına karşı ekstremitelere altına temiz örtü serilmelidir. Turnike enjeksiyon girişi yerinin yaklaşık 12 cm üzerine bağlanmalı ve venöz dolgunluğun oluşabilmesi için hastaya elini açık kapama hareketini yapması söylenmelidir (Sharp vd., 2015). Seçilen enjeksiyon bölgesi kalp seviyesinin altında tutulmalıdır. Kateterin keleşliği açılarak kesik kısım üstte gelecek şekilde işaret ve orta parmağın ilk eklemleri ile keleşlerden tutulmalı, baş parmakla iğne arkadan desteklenmelidir. İğne üzerindeki kılıf çıkarılmalı ve kateter fonksiyon bakımından kontrol edilmelidir (Egan vd., 2013). Pasif el ile cilt tek hamlede silinmelidir. Pasif el ile kol alttan tutularak giriş yeri damar tamamen kaybolmayacak şekilde cilt gerdirilir. Kateter damar ile 35-45 derece açı yapacak şekilde tutulmalı ve dolgunluğu palpe edilebilen aynı zamanda gözle görülebilen, kateterin iğne boyu uzunluğundaki damara başparmakla katetere güç uygulayarak damar içine kateter itilmelidir. Damara girer girmez açı 15° dereceye kadar düşürülmeli ve ilerleme işlemine devam edilmelidir. Renkli kısımda kan görüldüğünde iğne aktif elin baş ve işaret parmağı ile geri çekilirken orta parmakla zıt yönde güç uygulanmalıdır (Walser, 2012). İğne kateterden gevşetildikten sonra baş ve işaret parmak ile keleşlerden tutularak kateterin son noktasına (yaklaşık 2 mm) kadar damar içinde ilerletilmeli, kateterin kapağı çıkarılmalı ve hızlı bir şekilde iğne çekilip kapak takılmalıdır. Uygun şekilde sabitlendikten sonra üç yollu musluk gerekiyorsa takılmalı izotonik ile damar yolu yıkanmalı ve üzerine tarihi saati ve uygulayan hemşirenin parafı atılmalıdır. Tıbbi atıklar uygun şekilde imha edilirken, işlem kurum politikasına uygun olarak kaydedilir (Piran vd., 2014). Kateter yerinde herhangi bir anormallik olması durumunda hemşireye haber verilmesi gerektiği de hasta ve yakınına söylenmelidir (Egan vd., 2013; Piran vd., 2014; Sharp vd., 2015; Walser, 2012).

Kaynaklar

- Arslan, G. G., & Özden, D. (2018). Creating a change in the use of ventrogluteal site for intramuscular injection. *Patient preference and adherence*, 12, 1749-1756. <https://doi.org/10.2147/PPA.S168885>
- Büyükyılmaz, F., Çulha, Y., & Karaman, A. (2018). Safe Application Recommendations for Prevention Complicationsin Subcutaneous Drug Injections. *Journal of Academic Research In Nursing*. <https://doi.org/10.5222/jaren.2018.108>
- Çelik, Ş., & Avşar, G. (2021). Periferik İntravenöz Kateter Uygulamasında Hemşirelik Bakımı: Kanıta Dayalı Uygulamalar. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, 3(3), 177-182. <https://doi.org/10.48071/sbuhemsirelik.962136>
- Çiftçi, B., & Avşar, G. (2016). Subkütan Heparin Uygulamalarında Bölge Seçimi. *ACU Sağlık Bil Derg*, 2017(4), 192-197.
- Çoban, G. İ., Çoban, M. K., & Yurdagül, G. (2017). PARALİZİ VE ENJEKSİYON UYGULAMALARI. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 38-42.
- Doğu, Ö. (2016). Invisible aspects of the iceberg; How often using Ventrogluteal area? *hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. <https://doi.org/10.5222/HEAD.2016.239>
- Egan, G., Healy, D., O'Neill, H., Clarke-Moloney, M., Grace, P. A., & Walsh, S. R. (2013). Ultrasound guidance for difficult peripheral venous access: Systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal*, 30(7), 521-526.
- Gutierrez, J. J. P., & Munakomi, S. (2023). Intramuscular Injection. İçinde *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556121/>
- Kara, D. (2013). *İNTRAMÜSKÜLER ENJEKSİYONA BAĞLI GELİŞEN AĞRININ AZALTILMASINA YÖNELİK YÖNTEMLER*.
- Marshall, H. S., Clarke, M. F., Evans, S., Piotto, L., & Gent, R. J. (2013). Randomized trial using ultrasound to assess intramuscular vaccination at a 60° or 90° needle angle. *Vaccine*, 31(23), 2647-2652. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.037>
- Nakajima, Y., Fujii, T., Mukai, K., Ishida, A., Kato, M., Takahashi, M., Tsuda, M., Hashiba, N., Mori, N., Yamanaka, A., Ozaki, N., & Nakatani, T. (2020). Anatomically safe sites for intramuscular injections: A cross-sectional study on young adults and cadavers with a focus on the thigh. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(1), 189-196. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1646576>
- Pinkbook: Aşı Uygulaması | HKM.* (2023, Nisan 26). <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>
- Piran, S., Ngo, V., McDiarmid, S., Le Gal, G., Petrcich, W., & Carrier, M. (2014). Incidence and risk factors of symptomatic venous thromboembolism related to implanted ports in cancer patients. *Thrombosis Research*, 133(1), 30-33.
- Schechter, N. L., Zempsky, W. T., Cohen, L. L., McGrath, P. J., McMurtry, C. M., & Bright, N. S. (2007). Pain Reduction During Pediatric Immunizations: Evidence-Based Review and Recommendations. *Pediatrics*, 119(5), e1184-e1198. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1107>
- Sharp, R., Cummings, M., Fielder, A., Mikocka-Walus, A., Grech, C., & Esterman, A. (2015). The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients

with a peripherally inserted central catheter (PICC): A prospective cohort study. *International journal of nursing studies*, 52(3), 677-685.

Simin, D., Milutinović, D., Turkulov, V., & Brkić, S. (2019). Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *Journal of clinical nursing*, 28(9-10), 1585-1599.

Soliman, E., Ranjan, S., Xu, T., Gee, C., Harker, A., Barrera, A., & Geddes, J. (2018). A narrative review of the success of intramuscular gluteal injections and its impact in psychiatry. *Bio-Design and Manufacturing*, 1(3), 161-170. <https://doi.org/10.1007/s42242-018-0018-x>

Süzen, B., & Ay, F. (2013). İlaç Uygulamaları. İçinde *Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler* (5. Baskı, ss. 439-505). Nobel Tıp Kitapevleri.

Temizsoy, E., Eriş, Ö., Karakoç, A., Cangur, Ş., Karatekin, G., & Ovalı, F. (2017). Pediatrik periferik intravenöz infiltrasyon ölçeğinin türkçe geçerlilik güvenirliği ve yenidoğana uyarlanması. *Journal of Pediatric Research*, 4, 232-238.

Torun, S., & Mutluay, Ş. D. (2017). Applicability of calf subcutaneous tissue to subcutaneous injection in young adults. *Applied Nursing Research*, 34, 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.02.002>

Tosun, B., ARSLAN, B. K., & Özen, N. (2020). Periferik Venöz Kateter Kaynaklı Flebit Gelişme Durumu ve Hemşirelerin Kanıta Dayalı Uygulamalara İlişkin Bilgi Düzeyleri: Nokta Prevalans Çalışması. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 12(1).

Tuğrul, E., & Denat, Y. (2014). Nurses' Knowledge, Opinion and Practices Regarding to Injection Practices in Ventrogluteal Site. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 7(4), Article 4.

Turan, N., Aydın, G. Ö., & Kaya, N. (2019). Subkütan Enjeksiyon Uygulamasında Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.17681/hsp.449018>

Ünsal, A., & Turaç, N. (2018). Hemşirelerin Subkütan Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Enjeksiyonu Uygulamasına İlişkin Bilgi ve Davranışları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(1), Article 1.

Walser, E. M. (2012). Venous access ports: Indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovascular and interventional radiology*, 35, 751-764.

Yılmaz, D. U., Korhan, E. A., Yönt, G. H., Dikmen, Y., Düzgün, G., & Erem, A. (2016). İki Farklı Bölgeye Uygulanan Subkutan Enjeksiyonun Ağrı ve Ekimoz Oluşumuna Etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(3), Article 3.

7

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR

