

SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİLİKÇİ ÇALIŞMALAR



EDİTÖR
Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



**SAĞLIK BİLİMLERİNDE
YENİLİKÇİ ÇALIŞMALAR**

EDİTÖR

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



Sağlık Bilimlerinde Yenilikçi alışmalar
Editör: Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Yayın Tarihi: Ağustos 2023
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN: 978-625-6507-22-7

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Bölüm 1.....13**
Süt Kaynaklı Potansiyel Halk Sağlığı Tehlikelerine Yönelik
Güncel Bir Yaklaşım
Betül ŞENSÖZ, Erhan KEYVAN
- Bölüm 2.....63**
Köpeklerde Güç Doğumda Tedavi Seçenekleri
Çağla Nur KÜÇÜKBEKİR
- Bölüm 3.....75**
Kalp Yetersizliğinin Bakım Yönetiminde Hemşirenin Rolü
Dilan DENİZ AKAN
- Bölüm 4.....91**
Lenfomada Güncel İlaç Tedavisi
NESLİHAN ARSLAN, EBRU UZUNHİSARCIKLI
- Bölüm 5.....123**
Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zeka:
Geçmiş, Bugün ve Gelecek
Eray YURTSEVEN
- Bölüm 6.....141**
Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Nanopartiküller ve
Uygulama Alanları
Esra ÖZ
- Bölüm 7.....165**
Depremlerin Sağlık Organizasyonu Açısından Değerlendirilmesi
Ahmet SAKA, Seda FANDAKLI, Fatih Mehmet ATEŞ
- Bölüm 8.....187**
Kültürlenmiş Etin 3D Baskı Süreci
Gamze TURKAL, Ümit GÜRBÜZ

Bölüm 9.....205

Stres Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane Tedavilerinde
Lazer Uygulamalarının Güncel Fonksiyon ve Gerekçeleri

Gülden AYNACI

Bölüm 10.....219

AMH'nin, IVF/ICSI Siklusları Geçiren İleri Yaştaki Kadınlarda
Oosit Kalitesini Öngörmesi

Gülden AYNACI

Bölüm 11.....229

Kronik Non Spesifik Boyun Ağrılarında
Nörobilim Temelli Egzersiz Yaklaşımları

Aziz DENGİZ

Bölüm 12.....239

Antiseptikler, Dezenfektanlar ve Kullanım Alanları
Abdulkaki AKSAKAL, Hasan AYDIN

Bölüm 13.....271

Hiperlipidemi Tedavisi

Ahmet Numan DEMİR

Bölüm 14.....287

Sağlık Okuryazarlığı ve Hasta Eğitimi

Aydan KAYSERİLİ

Bölüm 15.....299

Yaşlılık ve Polifarmasi

Bahar ERDOĞAN

Bölüm 16.....317

Dental İmplantolojide 'ALL-ON-4' Tekniği

BERİVAN KOZAN, BAHADIR SANCAR

Bölüm 17.....339

Üremik Kaşıntı Yönetiminde Kullanılan Alternatif Tedaviler

Burcu YÖN, Büşra GÜRÇAY

Bölüm 18.....349

Beslenmenin Merkezi ve Periferik Regülasyonu
ERCAN KESKİN, BUSE GEZGİÇ

Bölüm 19.....389

Kansere Dönüşme Potansiyeli Olan Oral Lezyonlar ve
Teşhis Yöntemleri
Cansu KÖSEOĞLU SEÇGİN

Bölüm 20.....411

Lateral Periodontal Kist Teşhis Ve Tedavisi:
İki Olgu Sunumu
Devrim Deniz ÜNER

Bölüm 21.....423

Erişkin Kalp Cerrahisinde Del Nido Kardiyopleji Kullanımı
Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Bölüm 22.....441

Doğum Ağrısının Yönetiminde Kullanılan
Non-Farmakolojik Yöntemler ve Ebelerin Rollerini
Elif Ece TUĞSUZ AY, Şükran YEDİEL ARAS

Bölüm 23.....467

Diyet Polikliniğine Başvuran Bireylerin
Bazı Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Aydın ve Mardin Örneği
Erkan POLAT, Ayşe Demet KARAMAN, Serdal ÖĞÜT

Bölüm 24.....485

Çocuk Diş Hekimliğinde Zirkon Kuronlar
Fatma Nur KIZILAY

Bölüm 25.....497

Okul Hemşireliği Uygulamaları Çerçevesi ve
Okul Sağlığı Uygulama Örneklerinin İncelenmesi
Ferdane KOÇOĞLU

Bölüm 26.....511

Beslenme Araştırmalarında Proteomik:
İlkeler, Teknolojiler Ve Uygulamalar
Filiz YEŞİLIRMAK

Bölüm 27.....541

Vestibüler Disfonksiyon
Sena Gizem GENÇ, Pakize Nurgül ŞEN

Bölüm 28.....553

Kedilerde Asetaminofen Zehirlenmesi ve Tedavisi
Süleyman KOZAT

Bölüm 29.....565

Sağlık İşletmelerinde Stratejik Yönetim
Sabiha SEVİNÇ ALTAŞ

Bölüm 30.....575

Güncel Gelişmeler Doğrultusunda Aile Planlaması Yöntemleri
Gülsüm GÜNDOĞDU

Bölüm 31.....597

Matriks Metalloproteinazların
Nörofizyolojik Süreçlerdeki Rolü
Ayşen ÇAKIR

Bölüm 32.....609

Vital Pulpa Tedavileri
HATİCE SAĞLAM

Bölüm 33.....623

Oral Mukozadaki Ülsere Lezyonların Değerlendirilmesi
Hazal KARSLIOĞLU

Bölüm 34.....633

Parenteral Beslenme
Gökhan DEGE, Mehmet Salih YILDIRIM

Bölüm 35.....653

Aromatik Bileşiklerden Nirto Aromatik Bileşik Eldesi Mekanizması
Melek GÖKMEN KARAKAYA

Bölüm 36.....677

'Kırmızı Oda' Dizisinin Öğrenciler Üzerindeki
Şiddet Farkındalığına ve Empati Eğilimine Etkisi
Burcu DEMİR GÖKMEN, Meryem FIRAT

Bölüm 37.....693

Besin Etiketleri: Tüketici Bilgilendirmesi ve Etik Kurallar
Meryem SABAN GÜLER

Bölüm 38.....717

Otolog Trombosit Konsantreleri ve Periodontolojide Kullanım Alanları
Muhammet Burak YAVUZ, Cemre DAĞ, Nichal SALI

Bölüm 39.....741

Pilonidal Sinüs Hastalığında Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri
Nurullah DAMBURACI

Bölüm 40.....753

Obezite Potogenezinde Aquaporinler
Orkide PALABIYIK

Bölüm 41.....775

Doğal ve Yapay Tatlandırıcıların Sağlık Açısından İncelenmesi
Soner YILDIZ, Pınar COŞKUN

Bölüm 42.....793

Glikoz-Fruktoz Şurupları ve Metabolik Etkileri
Soner YILDIZ, Pınar COŞKUN

Bölüm 43.....813

Leptin ve Leptin Direnci
Suat ÇAKINA

Bölüm 44.....825

Aile Hekimliği Pratiğinde Adolesan Dönemi
Koruyucu Hekimlik Uygulamaları
Yıldız BÜYÜKDERELİ ATADAĞ

Bölüm 45.....835

Diz Osteoartrit Hastalığı'nın Tanı ve Tedavisine Güncel Bir Bakış
Yunus Emre KABAN

Bölüm 46.....847

İnme Sonrası Etkilenen Hemisfer ve Bulguları
Havva ADLI, Gülfem Ezgi ÖZALTIN, Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA

Bölüm 47.....859

Hipoglisemik Bozukluklar
Zehra KARA

Bölüm 48.....879

Hücrel Yaşlanma Etkeni Telomer Uzunluğunda B12 Vitamini'nin Rolü
Zeyneb YILDIRIM, Emine Merve EKİCİ

Bölüm 49.....895

Spirometri: Uygulama ve Değerlendirme
Gülfem YILDIRIM

Bölüm 50.....909

Soğuk ve Donmuş Muhafazanın Etin Bazı Kalite Niteliklerine Etkisi
Hatice GÜVENÇ, Ümit GÜRBÜZ

Bölüm 51.....941

Sağlık Bilimlerinde Uzaktan Eğitim
Hatun ERKURAN

Bölüm 52.....963

Enerji Metabolizmasında Rol Oynayan Peptid Hormonları:
Leptin ve Ghrelin
İbrahim Hakkı ÇAĞIRAN, Dursun Alper YILMAZ

Bölüm 53.....983

Üniversite Öğrencilerinin Kişisel Değerlerinin
Yaşlılara Yönelik Tutumlarına Etkisinin İncelenmesi
Müjde KERKEZ, Canan BİRİMOĞLU OKUYAN

Bölüm 54.....999

Spor Yaralanmalarının Önlenmesinde Fizyoterapinin Rolü
Mehmet SÖNMEZ, Sena SÖNMEZ

Bölüm 55.....1013

Bariatrik Cerrahide Beslenme ve Hemşirelik Bakımı
Şerafettin OKUTAN

Bölüm 56.....1045

Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) Mikroglia-Mast Hücrelerinin
Rolü ve Nörodejeneratif Hastalıklar Açısından Önemi
Tansu KUŞAT, Emrah SUR

Bölüm 57.....1085

Akromegalinin Cerrahi Tedavisi
Dilan ÖZAYDIN

Bölüm 58.....1095

Yapay Et Üzerine Bir Değerlendirme
Fatma KOÇ

Bölüm 59.....1105

Cinsiyet Tahmininde Kullanılan Anatomik Landmarklar
Halit ÇELİK, PAKİZE NURGÜL ŞEN

Bölüm 60.....1119

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonunda Emosyonel Durum
Havva KARA, Berna DİZER

Bölüm 61.....1133

Timik İnvolyon Mekanizmasında Güncel Gelişmeler
Jülide TOZKIR

Bölüm 62.....1151

Fekal Mikrobiota Transplantasyonu ve Veteriner Hekimlikte
Kullanım Alanları

Nurcan DÖNMEZ, Kemal KAVAKLI

Bölüm 63.....1195

Bakteriyel İletişim

Selçuk KAYA

Bölüm 64.....1207

Böbrek Hastalıkları Semptomlarının Analizi

Ayşe TOPUZ, İbrahim TOPUZ

Bölüm 65.....1225

İslami Bakış Açısı ile Hemşirelik Bilimi ve Felsefesi

Ayşe TOPUZ, İbrahim TOPUZ

Bölüm 66.....1235

Diyet Modellerinin ve Farklı Besin Öğelerinin

Erkek Üreme Yeteneği Üzerine Etkileri

Gözde PARLAK

Bölüm 67.....1267

Uyuz (Mangey Scabies, Gale) Hastalığı

Vural DENİZHAN, Süleyman KOZAT

Bölüm 68.....1287

Transkültürel Hemşirelik

Emine ÜSTÜN GÖKÇE

Bölüm 691301

Pulmoner Rehabilitasyon

Emine ÜSTÜN GÖKÇE

Bölüm 70.....1317

Keçi Süt ve Ürünlerinde Farklı Hayvan Türlerine Ait

Süt Varlığının Tespitinde En İdeal Yöntem

Rabia Mehtap TUNCAY, Yakup Can SANCAK

Bölüm 71.....1335

Karotis Arter Kalsifikasyonu ve

Diş Hekimliği

Ceren ÖZEREN KEŞKEK

Bölüm 72.....1353

Aspirinin kanseri önleme ve tedavi etmedeki rolü

Ziad JOHA

Bölüm 73.....1369

Erkek İnfertilitesi ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemlerinin Kullanımı

Ezgi TUNA, Şükran YEDİEL ARAS

Bölüm 74.....1393

Ortognatik Cerrahi Teknikleri

İbrahim DOĞRU, Levent CİĞERİM

Bölüm 1

Süt Kaynaklı Potansiyel Halk Sağlığı Tehlikelerine Yönelik Güncel Bir Yaklaşım

Betül ŐENSÖZ¹

Erhan KEYVAN²

1 Öğr. Gör.; Afyon Kocatepe Üniversitesi, Emirdağ Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Pr.
bsensoz@aku.edu.tr, ORCID No: 0000-0001-6501-1294

2 Doç. Dr.; Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Gıda Hijyeni ve
Teknolojisi Anabilim Dalı
erhankeyvan@mehmetakif.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-2981-437X

ÖZET

GİRİŞ

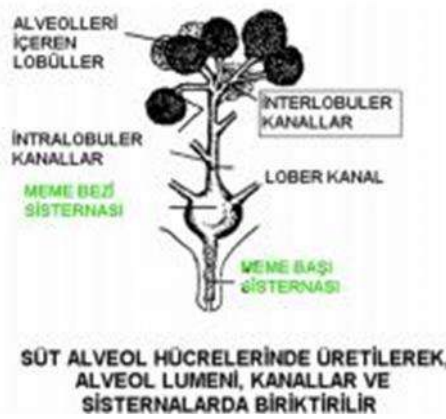
Hayat boyu sağlığın korunması ve iyileştirilip geliştirilmesi için yeterli ve dengeli beslenmede süt ve ürünlerinin tüketimi önemli bir rol oynamaktadır. Süt, memelilerin doğumdan itibaren büyüme ve gelişmeleri için gereken enerji ve besin öğelerini karşılamaktadır. Süt ve ürünleri besin öğesi içeriği açısından zengin ve dengeli olması nedeniyle hem çocukluk hem de yetişkinlik döneminde oldukça gereklidir (Pereira, 2014: 619). Bu ürünlerin besleyici ve sağlığa faydalı etkilerinin yanı sıra, çiğ süt ve bu sütlerden elde edilen ürünlerin tüketilmesiyle ilişkili potansiyel bir halk sağlığı riski de bulunmaktadır (Vrankes vd., 2015: 87). Çiğ sütte, hayvan derisinde ya da meme bezlerinde saprofit olarak yaşayan mikroorganizmalar haricinde *Brucella* spp, *Salmonella* spp, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Coxiella burnettii*, *Cryptosporidium* spp, *Shigella* gibi patojen mikroorganizmalar da bulunabilmektedir (AAP, 2014: 175; Vrankes vd., 2015: 87). Çiğ sütün besin içeriği, pH'ı (pH 6.4-6.8) ve su aktivitesinin yüksek olması (a_w 0.97) gıda kaynaklı patojen mikroorganizmaların çoğalması için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Anonim, 2018). Bundan dolayı çiğ süt ve süt ürünleri sıklıkla insanlarda gıda kaynaklı enfeksiyon oluşumunda yol açmaktadır (AAP, 2014; David, 2014). Çiğ süt tüketimine bağlı olarak çok sayıda salgın rapor edilmiştir (Sarkar, 2016: 1). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne (FDA) göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1938'den önceki süt kaynaklı salgınlar, enfekte olmuş gıda ve su kaynaklı salgınların %25'ini oluşturmaktadır (FDA, 2017). Tüm bu riskler göz önünde bulundurulduğunda, pastörizasyon, çiğ sütü güvenli hale getirmek için etkili bir yoldur (Mungai vd, 2015: 199; Sarkar, 2016: 1).

Süt

Süt, dişi memelilerin yenidoğan yavrularını besleyebilmeleri için süt bezlerinde salgılanan ve içinde yavrunun kendi kendine beslenebilecek duruma gelene kadar alması gereken tüm besin maddelerini barındıran (Gürsoy ve Şenel, 2020); emülsifiye yağ globülleri, proteinler, laktoz, vitaminler, mineraller ve enzimlerden oluşan kolloidal bir sıvıdır (Huppertz ve Kelly, 2009: 23). Taze inek sütünün bileşimi ve özellikleri; genetik faktörler (örn. cins), laktasyon aşaması, ineğin sağlık durumu ve çevresel faktörler (örn. yem, iklim veya sağım yöntemi) gibi değişkenlere bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterir (Huppertz ve Kelly, 2009: 23).

Süt Sentezi ve Laktasyon

Süt üretiminin birincil yeri alveoldür. Alveol, meme salgı hücreleri, kılcıl damarlar ve kas hücrelerinden oluşan bir ağ ile kaplanmış, küçük, tomurcuk şeklinde bir odadır (Şekil 1). Alveolün hem içinde hem dışında bulunan kılcıl damarlar süt üretimi için gereken kan ve primer maddeleri memeye taşır. Alveoller daha sonra, her biri birden fazla alveole hizmet eden ve taze salgılanan sütü sisternaya taşıyan bir kanal sistemine açılır. Bir inek elle veya sağım makinasıyla sağıldığında, beyne gelen elektrik sinyalleri, alveollerin kas iskeletinin kasılmasına neden olan oksitosin hormonunun salınmasını sağlar. Oksitosin sütü meme lobuna indirir ve meme içi basınçta büyük bir artışa neden olur. Normalde meme kanalını kapalı tutan sfinkterin direnci aşılır ve süt dışarı atılır (Bach Larsen ve Kelly, 2010: 3).



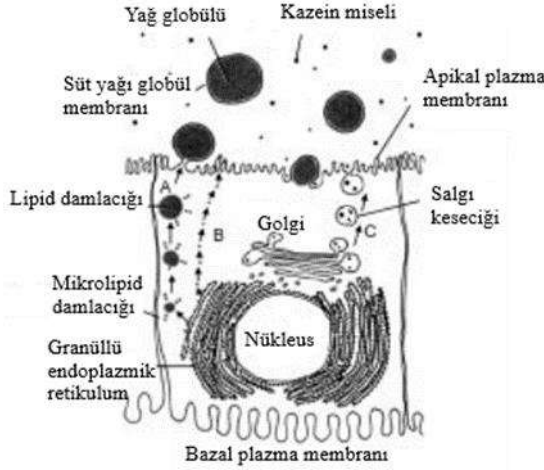
Şekil 1.Meme kanalları ve sisternalar (Fındık, 2020: 4).

Süt üretimi, hem büyük bir ham madde kaynağı hem de ham maddelerin kandan memeye taşınması enerji gerektirir. Laktoz ve mineraller gibi bazı ham maddelerin kandan süte geçebilmesi için süt ve kan arasındaki bariyerin geçişe izin verecek kadar gözenekli olması gerekirken; enzimler, somatik hücreler gibi bazı maddeler ise her iki yönde geçiş yapabilirler. Diğer hammaddeler, süt bileşenlerine ve yapılarına (örneğin, yağ globülleri, kazein miselleri) dönüştürülmek üzere önce meme salgı hücrelerine daha sonra da süte girer (Bach Larsen ve Kelly, 2010: 3).

Süt trigliseridleri, meme hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda (ER) sentezlenir. Küçük lipid damlacıkları, granüllü ER'den sitoplazmaya salınır; ER'de iki tabakalı bir zarla kaplanmış olan lipid, sitoplazmada proteinle kaplanır. Damlacıklardan bazıları, hücrelerin apikal membrana giderken daha büyük damlacıklar oluşturmak için birbirleriyle birleşirken, bazıları da birleşmeden apikal membrana gider. Lipid

damlacıkları apikal membrana ulaştığında, hücre zarından tomurcuklanır (kabarcıklaşma) ve bu işlemle ikinci çift zar tabakasını alırlar (Şekil 2).

Süt proteinlerinin çoğu (kazein ve serum proteinlerinin çoğu) da granüllü ER'de sentezlenir, daha sonra fosforilasyon ve glikosilasyon gibi modifikasyonların meydana geldiği golgi aygıtına taşınır (Şekil 2). Modifiye edilmiş proteinler salgı keseciklerinde salınır ve apikal membrana doğru hareket eder ve membranla kaynaşır, böylece içerik ekzositozla süte salınır (Bach Larsen ve Kelly, 2010: 3).



Şekil 2. Meme epitel hücrelerinde ana süt bileşenlerinin salgılanma yolları. A: Sitoplazmik lipid damlacık yolu. B: Mikrolipid damlacık yolu. C: Proteinler ve tuzlar için salgı yolu. (Bauman ve ark., 2006: 1235; Mather ve Keenan; 1998: 259).

İneklerde laktasyon mammogenezis, laktogenezis ve galaktopoezis olarak 3 bölümde incelenir. Mammogenezis; laktasyon için meme bezindeki gelişim yani hücresel farklılaşma için kullanılan terim iken laktogenezis süt sentez ve salınımı ifade etmektedir. Galaktopoezis ise laktasyonun devam etmesi veya sürdürülmesi olarak tanımlanabilir (Baştan, 2013: 17).

Sütün Kimyasal Özellikleri

Süt, su ve protein, yağ, şeker gibi farklı besin öğelerinden oluşmaktadır (Tablo 1). Süt yağının büyük kısmı kompleks yapıda trigliseridlerden meydana gelmektedir. Yapısındaki yağ asitlerinin zincir uzunluğuna göre (2-20 karbonlu) doymuşluk ve doymamışlık oranları değişkenlik göstermektedir. Fosfolipidler, kolesterol, serbest yağ asitleri ile mono ve digliseridler ise diğer lipid bileşenleridir. Proteinlerin % 80' ini kazein, % 20' sini ise serum proteinleri (β -

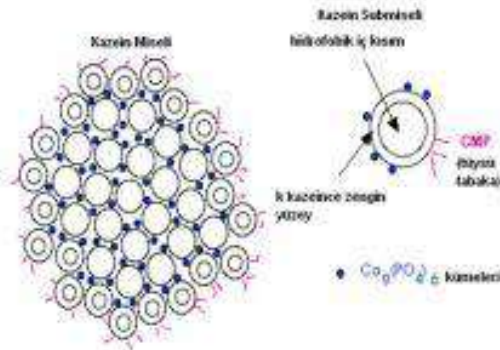
lg) oluşturmaktadır. Sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), klor (Cl) ve fosfor (P) sütte bulunan temel mineraller olup, süt iz elementleri de çok sayıda içermektedir. Tuzlar stten kısmen iyonize halde bulunabilmektedir. Başta sitrat olmak üzere çok sayıda organik asit, sütte iyon ya da tuz halinde bulunmaktadır. Süt, bunların dışında çok sayıda bileşeni de iz miktarda barındırmaktadır (Gürsoy ve Şenel, 2020).

Tablo 1. Süt bileşenleri.	
Bileşen	Miktar (%)
Su	87.02
Yağsız kuru madde	9
Nitrojenli bileşikler	
Protein olmayan bileşikler	
Proteinler	3.48
Kazein	2.83
α	1.68
β	0.63
γ	0.14
κ	0.38
Serum proteinleri	0.65
Isıya duyarlı	
Albumin	0.56
β-laktoglobulin	
α-laktalbumin	
Serum albumini	
Diğer enzimler	
Globulin	0.09
Euglobulin	
Pseudoglobulin	
Isıya dayanıklı	
Laktoz	4.77
Suda Eriyen Vitaminler ve Mineraller	0.75
Yağlı Kuru Madde	3.98
Trigliseridler, fosfolipidler, digliseridler, monogliseritler, kolesterol, kolesteril esterler, gangliositler, glikolipidler, yağda çözünen vitaminler ve diğer lipidler	

Protein

Proteinler, temel gıda bileşenleri olup içerdikleri esansiyel aminoasit grubu ve miktarına bağlı olarak biyolojik aktiviteleri değişkenlik göstermektedir. İnek sütü genellikle 30-35 g/L protein içermektedir. (Fox, 2003: 1, Severin ve Wenshui, 2005: 645). Süt proteinleri kazein ve serum proteinleri olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Kazein, süte özgü bir protein olup süt proteinlerinin yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. Kazein çeşitli inorganik maddelerle (kalsiyum, fosfat, magnezyum gibi) kompleks (kalsiyum fosfokazeinat kompleksi) oluşturularak sütte misel adı verilen büyük kümeler halinde bulunmaktadır (Şekil 3). Bundan dolayı da fosfoprotein olarak kabul edilmektedir (Fox ve McSweeney, 1998: 478). Kazeinin 4 temel moleküler komponenti; α s-1, α s-2, β ve κ -kazein olarak sıralanmaktadır. Bu komponentler izoelektrik noktası, molekül ağırlığı ve aminoasit kompozisyonu yönünden farklıdır (Dagleish, 1989: 155; Dziuba ve Dziuba, 2014: 5). Kazein misellerinin içerisindeki her bir protein zincirinin apolar kısmı radyal olarak içeriye yöneliktir. Buna karşın kalsiyuma hassas kazeinlerin asidik kısımları ile κ -kazeinin karbonhidrattan oluşan hidrofilik kısmı yüzeyde bulunur. Bu da hidrofobik bir merkez ve bunun etrafını çevreleyen polar bir tabaka oluşturur (Mc Gann ve Fox, 1973: 299). κ -kazein basit miselin bir bölgesine lokalize olduğundan yüzeyde fosfatça zengin ve fosfatsız bölgeler bulunduğu gibi hidrofilik ve hidrofobik bölgeler de bulunur (Parker ve Dagleish, 1981: 71).



Şekil 3. Kazein miselinin yapısı (ERÜ, 2021: 9).

Serum proteinleri ise süt proteinlerinin yaklaşık 20'sini oluşturan globüler yapıda proteinlerdir. Serum proteinleri; α -laktalbumin (%20-25), β -laktoglobulin (%50), serum albümini (%10), immünoglobulinler (%10), proteoz-peptonlar

(%10) ve diğer minör protein fraksiyonlarından (laktoferrin vb.) meydana gelmektedir (Aimutis, 2004: 989).

α -laktalbumin (α -LA), 123 amino asit içermektedir ve bunlardan 67'si esansiyeldir (Gordon ve Kalan, 1974: 87; Jovanovic vd., 2005: 215). α -LA, serum proteinlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmakta ve meme bezlerinde laktoz sentezini uyarmaktadır (Gür vd., 2010: 23).

β -laktoglobulin (β -LG), serum proteinlerinin %50-60'ını oluşturan, 84'ü esansiyel olmak üzere 162 aminoasitten oluşan ve mide asidi ile proteolitik enzimlere karşı dayanıklı globüler bir proteindir. Esansiyel bir aminoasit olan sisteince de zengin olup sekonder ve tersiyer yapıya sahiptir (Jovanovic vd., 2005: 215; Swaisgood, 1986: 1). Sistein, glutasyon (γ -Lglutamil- L-sisteinilglisin) sentezini teşvik etmektedir (Gür vd., 2010: 23). Yapılan çalışmalarda β -LG'in, lenfatik yanıtları modüle edebilen retinoik asit gibi küçük hidrofobik molekülleri taşıdığı saptanmıştır (Marshall, 2004: 136).

Serum albümini, karaciğerde sentezlenen, kan plazmasındaki konsantrasyonu 35-55 mg/ml arasında değişen, globüler bir proteindir. Sığır serum albümininde 585 aminoasit bulunmakta ve bu aminoasitler metaller ile yağ asitleri gibi küçük molekülle bileşiklerin bağlanması ve taşınmasında rol oynamaktadır (Barbosa vd., 2010: 147).

İmmünoglobulinler (Ig), IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olmak üzere 5 grupta incelenen globüler protein yapısında antikorlardır (Marshall, 2004: 136). IgA, IgG ve IgM inek sütünden izole edilirken insan sütünde bunlar dışında IgE ve IgD de izole edilmektedir (Metin, 2013: 802). Kolostrum normal süte oranla daha yüksek oranda Ig içermektedir ve bu düzey postpartum ilk 24-48 saatte maksimuma ulaşmaktadır. IgG, anneden kan ve süt yoluyla yavruya geçerek pasif bağışıklıkta rol oynamaktadır (Marshall, 2004: 136).

Glikomakropeptit (GMP), miktar olarak serum proteinleri içerisinde α -LA ve β -LG'den sonra 3. sırada bulunmaktadır. Peynir prosesinde rennin enzimi ilavesinin κ -kazein üzerinde meydana getirdiği hidrolitik aktivite neticesinde ortaya çıkan GMP, serum proteinlerinin %10-20' sini meydana getirmektedir (Marshall, 2004: 136).

Laktoperoksidaz (LP), serum proteinlerinin yaklaşık %1'ini teşkil eden bir enzimdir (Metin, 2013: 802). LP, membranlitik aktivitesi sebebiyle membran permeabilitesini bozmakta ve bu nedenle antimikrobiyal peptit olarak adlandırılmaktadır (Park ve Nam, 2015: 831). LP, hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında tiyosiyanatın (SCN^-) oksidasyonunu katalizleyerek, antibakteriyel etkiye sahip olan hipotiyosiyanat ($OSCN^-$), siyanosülfüroz asit (HO_2SCN) ve siyanosülfürik asit (HO_3SCN) gibi yüksek oksidasyonlu asitlerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (Madureira vd., 2007: 1197).

Laktoferrin, demir bağlayıcı bir protein olup inek sütünde 0,02-0,35 mg/ml oranında bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda laktoferrinin antimikrobiyal, antiviral, antifungal etkilerinden de söz edilmektedir (Bruni vd., 2016: 752; Giansanti ve ark., 2016: 61; Madureira ve ark., 2007: 1197). Bir çalışmada, laktoferrinin kemik dokusunu tahrip eden hücreleri engellediği ve osteosit gelişimini desteklediği ve bu sayede de kemik gelişimini desteklediği de belirtilmektedir (Yıldız Akgül ve Karaman, 2017: 95).

Lizozim enzimi de serum proteinleri arasında yer almaktadır. Bu enzim, bakteri hücre duvarında bulunan N-asetilmüramik asit ile N-asetilglukozamin arasındaki β -1,4 glikozidik bağı parçalayıp bakterinin lizisine yol açarak antimikrobiyal etkinlik göstermektedir (Korhonen, 1977: 434). Lizozim ve laktoferrin kombinasyonunun bakteriyostatik etkinliğinin daha yüksek olduğu saptanmış olup, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* ve *Listeria monocytogenes* gibi patojenler üzerinde bakteriyosidal ve bakteriyostatik etkisi olduğu rapor edilmiştir (Severin ve Wenshui, 2005: 645).

Proteinlerin su bağlama ve hidrolizasyon özellikleri, süt ürünlerinde istenen tekstür ve duysal özelliklere etki etmektedir (Rybak, 2014: 419). Hidratasyonun meydana gelmesinde; proteindeki polar gruplar arasındaki elektrostatik değişim ve su moleküllerinin dipol güçleri rol oynamaktadır (Raikos, 2010: 259). Serum proteinleri gibi bazı süt proteinleri suda (pH 4.6'da) çözünmezken kazein gibi bazı proteinler ise suda kolloidal olarak çözünmektedir. Hidratasyon, kolloidal bir protein çözeltisindeki protein moleküllerinin su molekülleri tarafından çevrelenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Proteinlerin su bağlama özellikleri güçlü olup elektrik yükü ne kadar fazla ise o kadar fazla su bağlamaktadırlar (Fox ve Mcsweeney, 2003: 146).

Lipid

Lipidler, apolar çözücülerde (örneğin, etil/petrol eteri veya kloroform/metanol) çözünen yağ asitleri ve ilgili bileşenlerin esterleridir. İnek sütünün lipid içeriği 33-47 g/L arasında değişir. Sütteki lipid konsantrasyonu, ırka, hayvanın bireysel özelliklerine, laktasyon dönemine, mastitis varlığına ve beslenme düzeyine göre değişir (Christie, 1995: 1). Süt yağı fizyolojik değeri yüksek yağ asitlerini içermesi, sindirim yeteneğinin yüksek olması ve A, D, E, K vitaminlerini içermesi gibi sebeplerden dolayı önemli bir besin maddesi olarak görülmektedir (Yerlikaya ve Karagözlü, 2008: 805). Bileşiminde bulunan fonksiyonel özellikleri yüksek çok sayıda biyolojik aktif madde, %98 trigliseridler ve ~%1 fosfolipidlerin yanı sıra az miktarda digliseridler, monogliseritler, kolesterol, kolesteril esterler, gangliositler, glikolipidler ve eser miktarda yağda çözünen vitaminler ile diğer lipidler olarak sıralanmaktadır (Park,

2009: 3). Süt yağında bulunan yağ asitleri ve membran lipidleri direkt ya da lipoliz sonucunda antimikrobiyal etkiler meydana getirebilmektedir (Telli ve Doğruer, 2014: 264). Bu bileşenler, esansiyel besin olarak tanımlanmasalar da sütteki yapı ve kompozisyonlarına bağlı olarak bağırsaklarda antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral ajanlar olarak önemli görevler üstlendikleri ve neonatallerde retina ve beyin gelişimini destekledikleri bildirilmektedir (German ve Dillard, 2006: 57).

Yağın kristalleşme özellikleri ve erime noktası, yağ asitleri bileşiminden önemli ölçüde etkilendiğinden (yağ asidinin zincir uzunluğu ve doygunluk seviyesi arttıkça yağın erime sıcaklığı artar); yağ asidi bileşimi, tereyağı gibi ürünler için önemlidir. Laktasyon dönemi, yağ asidi profilini önemli ölçüde etkiler, bu nedenle süt üretiminin mevsimlik olduğu ülkelerde tereyağı sertliğinde büyük mevsimsel farklılıklar gözlemlenebilir (Huppertz ve Kelly, 2009: 23).

Sütteki neredeyse tüm lipidler, süt yağı globüllerinde bulunduğundan, süt bir su-yağ emülsiyonu olarak düşünülebilir ve bu durum sütün depolanması veya işlenmesinde meydana gelen değişiklikler açısından önemlidir. İnek sütü tipik olarak mililitresinde 1010'dan fazla süt yağı globülü içermektedir. Bu globüller küreseldir ve çapları 0,2 - 15 µm arasında değişir. Bu globüller, globül kütesinin ~2.6/100g 'ını oluşturan bir yüzey tabakası olan süt yağı globül membranı tarafından doğal olarak emülsifiye edilir. Süt yağı globül membranı, büyük ölçüde üretildiği meme hücre zarına oldukça benzerdir ve esas olarak proteinler (~75g/ 100g; alkalın fosfataz ve ksantin oksidaz gibi enzimler dahil), fosfolipidler (~20g/100g), serebrositler (~3g/100g), kolesterol (~2g/100g); ve diğer maddeleri (nötr gliseridler, su, karotenoidler, vitamin A, demir ve bakır) de içerir (Walstra vd., 2006).

Karbonhidrat

Çoğu memeli sütünün başlıca karbonhidratı laktoz olup az miktarda başka karbonhidratlar da bulunabilir. İnek sütü, laktozun yanında ~10 mg/l monosakkarit (glikoz ve galaktoz) ile ~100 mg/l oligosakkarit içermektedir (Renner, 1983: 450). Laktoz (4-O-β-D-galaktopiranosil-D-glikopiranoz), çoğu memeli türünün sütünde bulunan bir disakkarittir (Jeness ve Holt, 1987: 1015).

Vitaminler

Sütte, insan sağlığı için gerekli olan vitaminlerin neredeyse tamamı mevcuttur. A, D, E ve K vitaminleri süt yağı ile ilişkili olarak sütte bulunan vitaminlerdir. Sütteki yağ oranı azaldıkça yağda eriyen vitamin içeriği de azalmaktadır. Zenginleştirilmemiş sütün D ve K vitamini değerleri oldukça düşüktür. Süt, suda eriyen vitaminleri de içerir, iyi bir folat kaynağıdır. Karotenoidler, süt yağına

sarımsı rengini verirken riboflavin de süte floresan rengini vermektedir (Baysal, 2004: 268; Miller vd., 2000: 4).

Mineraller

Süt, Ca, P, Mg, K, Zn gibi mineraller bakımından zengin olsa da demir (Fe) içeriği ve Fe biyoyararlanımı düşük bir gıdadır. Sütün mineral içeriği laktasyon dönemi, hayvanın fizyolojik durumu, çevresel ve genetik faktörler ile süte uygulanan bazı işlemlerden etkilenmektedir (Baysal, 2004: 268; Miller vd., 2000:4).

Sütte bulunan mineraller yüksek ısıya dayanıklıdır ki bu nedenle de pastörizasyon sonucunda mineral konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik meydana gelmemektedir (Lucey, 2015: 189). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonucunda pastörizasyon uygulanmasının sütün mineral konsantrasyonu ve biyoyararlılığı üzerinde bir değişiklik meydana getirmediği bildirilmektedir (FDA, 2018).

ÇİĞ SÜT TÜKETİMİ

Süt Tüketiminin Yararları

Süt, insan tüketimi için insanların yanı sıra inek, keçi, koyun ve bufalo gibi çeşitli hayvansal kaynaklardan elde edilebilen; protein, yağ, karbonhidrat, vitamin, mineral ve esansiyel amino asitleri içeren, oldukça besleyici bir besindir. Bununla birlikte, bu sütlerin yüksek besin içeriği, birçok mikroorganizmanın büyümesi için ideal bir ortam sağlar. Bu besinlerden bazıları doğrudan tüm mikroorganizmalar tarafından kullanılabilirken, bazıları da başka mikroorganizmalar tarafından metabolize edildikten sonra kullanılabilir (Frank, 1997: 169). Laktozu laktata fermente eden bir grup bakteri olan laktik asit bakterilerinin (LAB) pastörizasyondan önce sığır, keçi, koyun ve manda sütünde baskın bir popülasyon olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Sütte en yaygın LAB cinsleri arasında *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* bulunur. Özellikle soğuk depolama sırasında sıklıkla *Pseudomonas* ve *Acinetobacter türü* psikrotrofik laktik asit bakterileri aktivite göstermektedir. Sütte laktik asit bakterisi olmayan diğer türlerinin yanı sıra çeşitli mayalar ve küflerle de karşılaşılır (Quigley vd., 2013: 664).

Süt mikrobiyotasının spesifik bileşimi, süt ürünlerinin gelişimi üzerine doğrudan etkilidir. Mikroorganizmalar, laktat üreterek sütün fermantasyonunu sağlar ve elde edilen ürünlerin duyuusal, doku, tat ve tekstür özellikleri üzerinde çeşitli etkiler meydana getirir (Wouters vd., 2002: 91). Mikroorganizmalar, süt kalitesini ve raf ömrünü olumsuz da etkileyebilir; örneğin, psikrotolerant bakteriler soğutma sırasında çoğalıp hücre dışı lipaz ve proteaz üreterek

bozulmaya neden olabilir (Desmaures ve Gueguen, 1997: 271; Hantsis-Zacharov ve Halpern, 2007: 2344).

Çiğ süt tüketiminin insan sağlığı açısından çeşitli mikrobiyolojik ve besleyici yararları olduğu bilinmekte olup bazı araştırmacılar ısıtma işleminin bu faydaları yok ettiğini belirtmektedir. Buna ek olarak, doğru olmayan şekilde yapılan ısıtma işlemlerinin süt alerjisi, laktoz intoleransı, diyabet, osteoporoz, artrit gibi sorunların gelişme riskini artırdığı öne sürülmüştür (Claeys vd, 2013: 251).

Sütün Besin Değeri

Süt, iyi bir protein (esansiyel amino asitler), yağ (doymamış yağ asitleri), vitamin ve mineral kaynağı olması sebebiyle beslenme açısından önemli faydalar sağlar (Claeys vd., 2013: 251).

Gıdaların besin değeri, sadece içeriğine değil, biyoyararlanım ve bu besinlerin önerilen günlük alım miktarına olan katkısına da bağlıdır. Bu nedenle süt proteinlerinin besin değeri, sindirilebilirliklerine ve esansiyel amino asitlerin alımına katkılarına göre değişmektedir. Süt proteinlerinin yaklaşık %80' inin oluşturan kazein molekülleri, antimikrobiyal aktivite ile vücuttaki Ca, Zn, Cu, Fe ve P iyonları için vektör özelliklerine sahip çeşitli biyoaktif peptitlerin öncülleri olarak çalışmaktadırlar (Ebringer vd., 2008: 378). Biyoaktif peptitler, doğal proteinde inaktif olan kısa amino asit zincirleri olup metabolizma sonucu vücutta serbest bırakıldıktan sonra fizyolojik etki göstermektedirler (Haug vd., 2007: 1; Korhonen vd.,1998: 307; Schanbacher vd., 1997: 105). α -laktalbumin, β -laktoglobulin, serum albumini, immünoglobulinler dahil olmak üzere serum proteinleri ile diğer süt proteinleri, enzimler ve enzim inhibitörleri, düşük moleküler ağırlıklı peptitler (proteoz-pepton), çeşitli büyüme faktörleri, metal (laktoferrin) ve vitamin bağlayıcı proteinler ve biyoaktif peptitler de önemli biyoaktiviteye sahiptir. Isıtma, temel olarak süt proteinlerinin fonksiyonel özelliklerini (örneğin, emülsifiye edici ve su bağlama özellikleri, çözünürlük) değiştirirse de bunların sindirilebilirliği ve besleyici özellikleri üzerindeki etkisi oldukça azdır (Douglas vd., 1981: 11; Lacroix vd., 2006: 1508).

Sütteki en önemli amino asit lizindir ve ısıtma sonrasında sadece % 1-4 oranında kayıplar gözlenmiştir (Andersson ve Öste, 1995: 279; Schaafsma, 1989: 68; Walstra ve Jeness, 1984: 467). Isıtmanın diğer amino asitler üzerindeki etkisi de çiğ sütteki ve UHT ile muamele edilmiş sütteki seviyeleri karşılaştırıldığında ihmal edilebilir görünmektedir (Andersson ve Öste, 1995: 279; Souci vd., 2008: 1364).

Sütte bulunan bazı doymuş yağ asitleri insan ve hayvan sağlığı üzerinde olumlu etkiler meydana getirmektedir. Örneğin, kaprilik ve kaprik asitin antiviral aktivitelere sahip olduğu ve kaprilik asidin tümör büyümesini geciktirdiği; bütirik

asitin ise genetik bir modülatör olarak tümör oluşumunun önlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Laurik asit, antiviral ve antibakteriyel işlevlere sahip olup diş çürüklerini ve plak oluşumunu önleyici etkileri tespit edilmiştir. Stearik asitin ise serum kolesterol konsantrasyonunu artırmadığı ve aterojenik olmadığı görülmüştür (Ebringer vd., 2008: 378; Haug vd., 2007: 1).

Süt, tüm vitaminleri çeşitli miktarlarda içerir. Sütteki doğal vitamin konsantrasyonları; ırk özellikleri, sağım sıklığı, çevresel şartlar ve yemin vitamin içeriği gibi birçok etkenden dolayı ciddi oranda farklılık gösterebilmektedir (Macdonald vd., 2011: 1814). Isıl işlem (esas olarak pastörizasyon ve UHT), sütteki besleyici açıdan önemli vitaminlerin, özellikle B₂ (riboflavin) ve B₁₂ (siyanokobalamin) vitaminlerinin, mevcudiyeti üzerinde oldukça düşük bir etki gösterse de sütün geleneksel yöntemlerle sterilize edilmesi esnasında bile B₆ (piridoksin), B₃ (niasin, nikotinik asit, nikotinamid), B₅ (pantotenik asit), B₇ (biyotin) ve yağda çözünen A, D ve E vitaminleri için kayıplar bildirilmiştir (Burton, 1984: 341; Schaafsma, 1989: 68). Isıl işlemin, folik asit ve C vitamini konsantrasyonunda önemli bir düşüşe yol açabileceği bildirilse de bu vitaminlerin sütte nispeten düşük oranlarda bulunması ve sütün bu vitaminlerin primer kaynağı olamaması nedeniyle bu kayıp gözardı edilebilmektedir. Sütün ışığa maruz kalma ve depolama süresi/sıcaklığı ile ambalaj malzemeleri gibi diğer faktörler sütte meydana gelen vitamin kayıpları üzerine pastörizasyondan daha yüksek oranda etkili olmaktadır (Lucey, 2015: 189). Sütte pastörizasyon neticesinde ortaya çıkan değişikliklerin pastörizasyon şartları ile uygulanan sıcaklık/zaman parametrelerine bağlı olduğu düşünülmektedir (Macdonald vd., 2011: 1814).

Mineral ve iz element miktarı bakımından çiğ ve ısıl işlem görmüş süt arasındaki fark yok denecek kadar azdır. Süt, Ca ve P yönünden zengin olup ısıl işlem ve homojenizasyon ana süt minerali olan kalsiyumun biyoyararlanımı üzerinde önemli bir olumsuz etki meydana getirmemektedir (Weeks ve King, 1985: 1101; Williamson vd., 1978: 555; Zurera-Cosano vd., 1994: 75).

Sütteki Antimikrobiyal Sistemler

Çiğ inek sütü, mikroorganizmaların çiğ sütte büyümesini engelleyen ve/veya genç buzağuların bağıışıklığına katkıda bulunan antimikrobiyal etkinlik gösteren enzimler (laktoperoksidaz, ksantin oksidaz, lizozim) ve proteinlerden (immünoglobulinler, bakteriyosinler, laktoferrin) oluşan farklı sistemler içerir. Enzim aktiviteleri çiğ sütü depolamak için kullanılan soğutma sıcaklıklarında sınırlıdır, pastörizasyonla inaktive olurlar (Griffiths, 2010: 520).

Laktoferrin ve immünoglobulinlerin kolostrumdaki konsantrasyonları/aktiviteleri yüksek olup ilerleyen laktasyon dönemi boyunca önemli ölçüde azalır

ve pastörizasyon için kullanılan sıcaklıkların üzerinde inaktive olurlar (Korhonen vd., 2000: 75; Lewis ve Deeth, 2009: 168; Li-Chan vd., 1995: 9; Paulsson vd., 1993: 3711; Schanbacher vd., 1997: 105; Steijns ve van Hooijdonk, 2000: 11; Touch ve Deeth, 2009: 48).

Bakteriyosinler (örn. nisin), sütte bulunan bazı yararlı mikroorganizmalar (*Lactococcus*, *Lactobacillus*) tarafından üretilebilir ve çoğu 60-100 °C sıcaklığa 30 dakikadan fazla dayanır (Badr vd., 2005: 499; Li vd., 2005: 33; Marinez vd., 2005: 2383; Özkalp vd., 2007: 521; Tambekhar ve Bhutada, 2010: 1; Touch ve Deeth, 2009: 48; Villani vd., 2001: 430).

Kommensal Laktik Asit Bakterileri

Çiğ sütün içerdiği laktik asit bakterilerinin birçok patojen mikroorganizma üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Laktik asit bakterilerinin büyümeleri ve laktik asit üretimleri, çiğ sütü depolamak için kullanılan normal soğutma sıcaklığı ile sınırlıdır. Ek olarak, soğutma sıcaklığının üzerinde bu bakterilerin büyümesi sütün hızlı bozulmasına (asitleşme, pıhtılaşma) neden olarak sütü tüketim için uygunsuz hale getirmektedir. Laktik asit bakterilerini ortadan kaldıran pastörizasyon, sterilizasyon ve UHT işlemi sütün raf ömrünü uzatmaktadır. Ancak sütteki laktik asit bakterilerinin yok edilmesi, pastörizasyon ile yok edilemeyen bakteri sporlarının (örn. *B.cereus* sporları) ve pastörizasyondan sonra süte bulaşan bakterilerin daha iyi büyümesine ortam hazırlayarak istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu tür bir dezavantaj sterilize veya UHT süt için geçerli değildir çünkü bu süt ticari olarak steril kabul edilmektedir (Claeys vs., 2013: 251).

Probiyotikler

Probiyotik bakteriler (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus* türlerine ait spesifik suşlar), sağlık için faydalı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Ishibashi ve Yamazaki, 2001). Çiğ süt, probiyotik bakteriler içerse de bu bakterilerin etkili olabilmesi için alınması gereken miktar, çiğ süttenden 1000- 10 000 kat daha fazladır (Griffiths, 2010: 520). Bu probiyotikler sütte bulunan miktarının faydalı etki oluşturmak için yetersiz olması ve pastörizasyon veya sterilizasyon sonucunda yok olmaları sebebiyle süt aracılığıyla insan sağlığı üzerinde bir etki oluşturmazlar (Claeys vd., 2013: 251).

Sütteki Potansiyel Tehlikeler

Süt, bir hayvanın meme bezinin salgısı olup steril değildir; dolayısıyla fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik tehlikelerin yanı sıra mikotoksinler, hormonlar ve veteriner ilaç kalıntıları ile de kontamine olabilir. Süt çeşitli

patojenleri içerebilir ve tarihte tüberküloz gibi önemli gıda kaynaklı hastalıkların aracı olmuştur (Atkins, 1992: 207). Çiğ sütte bulunan patojenler, hayvanlardan (mastitis, sistemik enfeksiyon ya da klinik olarak sağlıklı olsalar da etkeni taşıyan hayvanlardan) veya sütün toplanması ya da depolanması sırasında çevreden (dışkı, deri, ortam vs) bulaşabilir (Verraes vd., 2014: 121). Süt, laktoferrin veya lizozim gibi doğuştan gelen bakteriyostatik bileşenlere sahip olsa da besinlerin ve suyun varlığı ile bazı mikroorganizmaların çoğalmasına uygun asiditede olması sebebiyle patojenler sütte diğer hayvansal ürünlerden daha kolay büyüebilmektedir (O'Mahony vd., 2009: 139).

Fiziksel Tehlikeler

Besin maddesinde bulunması istenmeyen tüm yabancı maddeler fiziksel tehlike olarak adlandırılmaktadır. Fiziksel kirleticilere örnek olarak; toprak, kum, taş, tırnak, saç, kemik, kağıt, cam parçaları, plastik, tahta, metal parçaları, kül ve izmarit, sinek, böcek gibi görünür maddeler ile radyoaktivite sayılabilmektedir. (Üçüncü, 2010: 656). Fiziksel kontaminantlar, gıda işleme prosesinin her aşamasında eksik ve/veya hatalı yapılan uygulamalar neticesinde süte bulaşabilmektedir. Gıdalarda bulunan sert veya keskin yabancı nesnelere diş ve diş etlerinde travmatik yaralanmalar ile ağız, dil, boğaz, mide ve bağırsak dokularında yırtılmalara neden olabilmektedir (Sayler, 2009: 267). Bu kontaminantlar zaman zaman beraberinde mikroorganizmaları da taşıyarak hem sağlık risklerine yol açmakta hem de üretim esnasında hijyen kurallarına uyulmadığını düşündürerek firmanın güvenilirliğini ve satışlarını olumsuz etkilemektedir (Erkmen ve Bozoğlu, 2008; FDA 2004, 2005; Giray ve Sosyal, 2007: 485; Tayar, 2010).

Mikrobiyolojik Tehlikeler

Süt insanlar için vazgeçilmez bir protein kaynağı olmakla birlikte bakteri üremesi için de uygun bir besiyeridir (Pereira, 2014: 619; Quigley vd., 2013: 664). Patojen mikroorganizmalar çiğ sütü iki şekilde kirletebilir. Bunlardan ilki, hayvanda bulunan sistemik enfeksiyonun seyri sırasında kandan süte doğrudan mikroorganizmaların aktarılması veya mastitisli hayvandan endojen kontaminasyondur. İkinci yol ise, sütün sağım sırası ve sonrasında dışkı ile kontamine olduğu eksojen kontaminasyondur ki dışkı meme ve meme başlarının dış kısmından, deri veya çevreden süte geçebilir (Verraes vd., 2015: 32).

Yapılan çalışmalarda çiğ inek, koyun ve keçi sütlerinde bulunan ve insanlar için mikrobiyolojik tehlike oluşturan organizmalar; *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, enterotoksin üreten *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, insan patolojik verositotoksin üreten *Escherichia coli* (VTEC), *Yersinia*,

Leptospira, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus equi* subsp., insan patojenik zoonozları, *Clostridium botulinum*, *Brucella* spp., *Mycobacterium bovis*, *Cryptosporidium parvum* ve *Toxoplasma gondii* olarak sıralanabilir (Claeys vd., 2013: 251; European Food Safety Authority, 2015; Sci Com, 2011, 2013; Verraes vd., 2014: 121).

Kontamine çiğ süt ve süt ürünleri tüketimini takiben bir hastalığın oluşumu, vücuda giren mikroorganizma sayısı, suşun patojenitesi ve bireyin fizyolojik durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. *L.monocytogenes* gibi bazı patojenler, çocuklar, yaşlılar, hamileler ve immünsupresif bireylerde sağlıklı insanlardan daha yüksek oranda enfeksiyon oluşturma riskine sahiptir. Fazla sayıda mikroorganizmanın insan vücuduna girmesi de enfeksiyon riskini artırmaktadır (Da Silva Felício vd., 2015: 9; EFSA, 2013). Verraes ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada; süttten insanlara geçen patojenlerin enfeksiyon oluşturma oranları skorlandığında, *Salmonella*, *Campylobacter*, VTEC ve kene kaynaklı ensefalit virüsü (TBEV) 3, *L.monocytogenes*, *Brucella*, *M.bovis* ve *Streptococcus*'un patojenik türleri 2, *S.aureus* ve *B.cereus* ise 1 puan alırken; *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* ve *C.burnetii*'nin gıda kaynaklı ve zoonotik potansiyeli bilinmemektedir.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, insan ve hayvanlarda endokarditis, osteoarthritis, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilen patojen bir mikroorganizmadır (Tong vd., 2015: 603). *S.aureus*, stafilokokal enterotoksin olarak adlandırılan çeşitli toksinler üretebilmekte ve bunlar insanlarda abdominal kramp, kusma ve diyare gibi çeşitli gıda zehirlenmesi semptomlarına yol açabilmektedir (Argudín vd., 2010: 1751; Keyvan ve Özdemir, 2016: 17; Le Loir vd., 2003: 63). *S.aureus*, laktasyondaki ineklerde subklinik ve klinik mastitis oluşumuna neden olarak da süt ve süt ürünlerinin kontamine olmasına yol açabilmektedir (Adesiyun vd., 1998: 629; Capurro vd., 1999: 315; Srednik vd., 2018: 57; Wang vd., 2018: 1123) ve mastitis antibiyotik ve diğer tedavilerin maliyetleri nedeniyle süt endüstrisinde küresel bir endişe kaynağıdır (Trevisi vd., 2014: 229). *S.aureus*, çevre şartları, sağım ve personel hijyenine dikkat edilmemesi gibi sebeplerde de memeye taşınabilmektedir (Jamali vd., 2015: 383).

Mastitis veya diğer enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi için özellikle süt ineklerinde antibiyotiklerin yoğun kullanımı antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarının gelişmesine yol açmıştır (Sawant vd., 2005: 2991). Bakterilerin etkisi, özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) adı verilen suşta beta laktam antibiyotiklere (β -laktamlar) karşı ilaç direncinin artmasıyla güçlenir (Fuda vd.,

2005: 2617). Çiğ sütte ve süt ürünlerinde ilaca dirençli *S. aureus*'un ortaya çıkması yaygın ve dünya çapında bir sorundur (Morandi vd., 2007: 66).

Escherichia coli

E.coli, insan ve sıcak kanlı hayvanların intestinal florasının aerobik mikrobiyal popülasyonunun büyük bir parçasıdır. Yiyecek ve sularda *E.coli*'nin varlığı dışkı kontaminasyonunun ana göstergesi olarak kabul edilir (Karmali vd., 2010: 360). *E.coli* enfeksiyonu pastörize edilmemiş süt ve diğer gıdaların tüketimi, kişiden kişiye bulaşma ve enfekte sığır veya gübresiyle doğrudan temas yoluyla ortaya çıkabilir (Rahn vd., 1997: 251). Patojenik bakterilerin gıda ile temas eden yüzeylere bağlanması ve biyofilm oluşumu antibiyotiklere karşı daha dirençli veya daha fazla virülans faktörüne sahip olmaları nedeniyle gıda endüstrisi için ciddi bir tehdittir (Pavlickova vd., 2017: 570; Sumedha vd., 2019: 2322).

Patojenik *E. coli*'nin en önemlileri sıklıkla verositotoksijenik *E. coli* (VTEC), shiga toksin üreten *E. coli* (STEC) ve enterohaemorajik *E. coli* (EHEC) olarak sıralanır. Bu organizmalar, insanlar da dahil olmak üzere primatlarda böbrek hücrelerinde ciddi hasara neden olabilen güçlü bir verotoksin üretebilir. *E. coli* O157: H7 ilk olarak 1980'lerin ortasında ortaya çıkıp, o zamandan beri insan hastalıklarıyla en çok ilişkilendirilen VTEC türü olmuştur. Daha yakın yıllarda, diğer O157: H7 VTEC serotipleri, önemli insan enteropatojenleri olarak ortaya konmuştur. İnsanlarda 10 adet *E.coli* bile hastalık oluşturmaya yetebilir ve hemorajik ya da nonhemorajik diyare, hemolitik üremik sendrom (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve bazı durumlarda ölüm meydana gelebilir (Coia, 1998: 1).

Tadesse ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada, çiftliklerden alınan 24 çiğ inek sütü örneğinin %27,91'inde, ampisilin (%70), kloramfenikol (%50) ve kanamisine (%50) karşı yüksek dirençli *E.coli* tespit etmişlerdir (Tadesse vd., 2018: 1).

Sumedha ve arkadaşları tarafından (2019: 2322) yapılan bir çalışmada sığır çiftliğinden alınan 9 adet çiğ süt örneğinin 6'sında *E.coli* ürediği ve bunlardan 1'inde de biyofilm oluştuğu gözlenmiş; elde edilen *E.coli* suşlarının tetrasiklin (%66) ve amfisiline (%66) karşı yüksek dirençli; kloramfenikol (% 77.78), siprofloksasin (% 77.78), streptomisin (% 88.89) gibi bazı antibiyotiklere karşı ise duyarlı oldukları belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda; biyofilm oluşturan *E.coli* suşlarının birçok ilaca dirençli önemli bir rezervuar olabileceği ve birden fazla antibiyotiğe dirençli *E.coli* suşunun, gıda zinciriyle hayvanlardan insanlara taşınarak halk sağlığını tehdit edebileceği ortaya konmuştur.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes, insan ve hayvanlarda listeriosis olarak adlandırılan hastalık tablosuna yol açabilen patojen bir mikroorganizmadır. Gıda kaynaklı listeriozis, insanlarda ölüm oranı %9-44 arasında değişen salgınlara neden olabilir (Clark vd., 2010: 559). *L. Monocytogenes*, kuşları da içeren 40'ın üzerinde evcil ve yabani türde enfeksiyon meydana getirmekte olup olup koyun, keçi ve sığırlar etkene en duyarlı hayvanlar olarak sıralanmaktadır. Listeriosis, ruminantlarda klinik olarak ensefalit, neonatal ölüm ve septisemi semptomları ile kendini gösterir (Quinn vd., 2002: 468). *L.monocytogenes*, hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri istila etme, hücre içinde hayatta kalma, çoğalma ve humoral savunma mekanizmalarına maruz kalmadan hücreden hücreye geçme yeteneğine sahiptir (Hunt vd., 2012: 13).

L.monocytogenes'in esas kontaminasyon kaynağı silaj ve altlıklardır (Sanaa vd., 1993: 2891; Wagner vd., 2005: 278). *L.monocytogenes*, sağım ekipmanlarının kontamine sığır dışkısı ile teması (Mohammed vd., 2009: 383) gibi çevresel faktörler aracılığıyla süte ve diğer hayvanlara bulaşabildiği gibi hayvandan hayvana da yayılabilir (Barret vd., 2005: 333; Ho vd., 2007: 2517; Quinn vd., 2002: 468). *L.monocytogenes*, çiğ sütün depolanması sırasında buzdolabında bile büyüyebilir ve çoğalabilir (Yılmaz vd., 2009: 211).

Kontamine süt ve peynirlerin (Fleming vd., 1985: 404; Linnan vd., 1988: 823; Sanaa vd., 1993: 2891; Schlech vd., 1983: 203; Schuchat vd., 1992: 2041) yol açtığı enfeksiyonlar nedeniyle çeşitli ülkelerde *L. monocytogenes* varlığının araştırıldığı çalışmalarda süt (Davidson vd., 1989: 70; Sharif ve Tunail 1991: 15) ve peynirlerden yaygın olarak *L.monocytogenes* izole edildiği bildirilmiştir (Aygün ve Pehlivanlar, 2005: 676; Çiftçioğlu ve Uğur, 1991: 179; Çolak vd., 2006; El-Marrakchi vd., 1993: 256; Gohil vd., 1995: 102; Gülmez ve Güven, 2001: 155).

El-Marrakchi ve arkadaşları (1993: 256) tarafından peynirlerde *L. monocytogenes* insidensini saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada 22 adet taze peynir örneğinin 1'inde *L. Monocytogenes* tespit edilirken; Gohil ve arkadaşları (1995: 102), 196 salamura beyaz peynir numunesinin 2'sinde; Çiftçioğlu ve Uğur (1991: 179), 105 numunenin 3'ünde; Gülmez ve Güven (2001: 155), 40 Çeçil peyniri numunesinin 1'inde; Çolak ve arkadaşları (2006), 250 tulum peynirinin 12'sinde (; Aygün ve Pehlivanlar (2005: 676), 85 beyaz peynir numunesinin 2'sinde; Akkaya ve Alişarlı (2006: 87) ise 100 beyaz peynir numunesinin 6'sında etkeni izole ettiklerini bildirmişlerdir.

***Salmonella* spp.**

Salmonella türlerinin primer kaynağı insan ve hayvanlar olup enfeksiyon enfekte gaita ile ciddi oranda yayılmaktadır (Eley, 1992; Quinn vd., 1994: 7).

Hayvansal gıdalar *Salmonella* türlerini en çok barındıran gıdaların başında yer almaktadır. *Salmonella* açısından risk taşıyan gıdalar; kontamine yumurta, süt, beyaz ve kırmızı etler ve deniz mahsulleri ile bu ürünler kullanılarak hazırlanmış ve yeterli ısı işlem görmemiş kıyma, sosis, sos, salata, dondurma, süttozu, krema, puding vb. ürünler olarak sıralanabilmektedir (Banwart, 1983; Eley, 1992).

Sütte *Salmonella* türlerinin varlığı genellikle sütün dışkı ile kontamine olduğunun göstergesi olsa da nadiren de subklinik mastitisli hayvanların sütlerinden izole edilmektedir. *Salmonella* türleri sütte bulunarak hastalık meydana getirebilir. Örneğin; *Salmonella Dublin* gibi bazı serovarlar, subklinik enterik enfeksiyonlara yol açabilirken *Salmonella typhimurium* gibi bazı türler de klinik enfeksiyonlara neden olabilir. *Salmonella* türlerinin termal toleransları zayıf olup pastörizasyonla etkin bir şekilde yok edilebilirler (O'Mahony vd., 2009: 139).

Salmonella türleri ile kontamine gıda tüketimine bağlı olarak insanlarda ortaya çıkan enfeksiyonlar ciddi sağlık problemleri, işgücü kaybı ve sağaltım giderlerine yol açmaktadır (Gareis, 1995: 954). Kontamine süt ve süt ürünleri tüketimi neticesinde salmonellozis salgınları meydana gelebilmektedir (Knox vd., 1963: 175; Price ve Carter, 1967: 551). *Salmonella* türlerinin peynirlerin olgunlaşma periyodu boyunca gelişme göstererek gıda zehirlenmelerine de yol açtığı belirtilmektedir (Medina vd., 1982: 1091).

Amerika'nın Kansas eyaletinde çiğ süt kullanılarak üretilen Cheddar peyniri bir salgına yol açmış ve üretimde kullanılan ekipmanlar ile şüpheli peynir numunelerinden *Salmonella heidelberg* izole edildiği bildirilmiştir. Kanada'da Cheddar peyniri tüketen 2000'den fazla bireyin etkilendiği bir başka vakada ise alınan şüpheli peynir numunelerinden *Salmonella typhimurium* izole edildiği bildirilmiştir (Kasrazadeh, 1994: 127). Van ve Hakkari'de çeşitli marketlerden 50 adet olgunlaşmamış otlı peynirin toplanarak incelendiği bir çalışmada 3 adet peynirde *Salmonella* spp. Tespit edilmiştir (Tekinşen ve Özdemir, 2006: 707). Bir başka araştırmada 250 adet tulum peyniri numunesinden 6 tanesinde *Salmonella* türü mikroorganizmaya rastlanmıştır (Çolak ve ark., 2007). Yine çeşitli çalışmalarda 17 adet Erzincan tulum peyniri numunesinin 10'unda (Dığrak ve ark., 1994: 381); 100 adet beyaz peynir numunesinin ise 2'sinde *Salmonella* spp. varlığı rapor edilmiştir (Akkaya ve Alişarlı, 2006: 87).

***Campylobacter* spp.**

Sütten *Campylobacter* türlerinin izole edilmesi sıklıkla fekal kontaminasyon göstergesi olup nadir olarak da subklinik mastitisli hayvanların sütlerinde de bulunmaktadır. *Campylobacter* türleri ısı işlemlere ve kurutmaya karşı duyarlıdır. Ancak düşük pH dahil olmak üzere optimal çevre şartlarının altında

hayatta kalabilmeleri nedeniyle çiğ süt ve bunlardan elde edilen süt ürünlerinden kaynaklı hastalıklara yol açabilmektedir (O'Mahony vd., 2009: 139).

C. jejuni, mikroaerobik koşullar altında, 37-42°C'de optimum şekilde büyür ve kurumaya ve atmosferik oksijen seviyelerine duyarlıdır. Ancak atmosferik oksijen seviyeleri ve reaktif oksijen türleri, ısı şoku, düşük pH, ozmotik stres ve besin açısından fakir ortamlarda hayatta kalabilmek için çeşitli mekanizmalara sahiptir. *C. jejuni*, besin açısından fakir soğuk sulara aylarca hayatta kalabilir, ancak çoğalamaz (Gonzalez ve Hañninen, 2012: 284).

C. jejuni'nin zor koşullarda hayatta kalmak için geliştirdiği stratejilerden biri biyofilm oluşumudur. *C. jejuni*, çeşitli abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşturabilir ve polimikrobiyal biyofilmlerde diğer türlerle birlikte bulunabilir (Teh vd., 2014: 5154). *C. jejuni* biyofilmleri, süt çiftliklerinde bildirilmese de sağım ekipmanları ile diğer gıda üretimi ve işleme ortamları potansiyel olarak biyofilm oluşumuna izin verebilir (Jaakkonen vd., 2020: 1).

Mycobacterium bovis

Mikobakteriler, aside dirençli aerobik, sporsuz, aside dirençli basillerdir ve lipid bakımından zengin hücre duvarları sayesinde çevresel etkilere karşı dirençlidirler. Evcil hayvanlarda genellikle kronik ve ilerleyici enfeksiyonlara yol açarlar (O'Mahony vd., 2009: 139).

M. bovis geniş bir konakçı yelpazesine sahip olup evcil ve vahşi hayvanlarda tüberkülozun başlıca etiyolojik ajanıdır. Patojenin insanlara bulaşmasında en önemli etken kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi olsa da enfekte hayvanlarla doğrudan temas (Lari vd., 2006: 4218) veya inhalasyon yolu ile de bulaşabilmektedir (Mignard vd., 2006: 1431). Birleşik Krallık'ta pastörize edilmemiş süt tüketiminin ardından insanlara *M. bovis* bulaştığı rapor edilmiştir (de la Rua-Domenech, 2006: 77). Enfekte süt tüketimini takiben, ekstra pulmoner lezyonlar gelişebilir (Thoen vd., 2006: 339).

Brucella abortus* ve *Brucella melitensis

Brucella türleri, çiftlik hayvanları ve insanlar da dahil olmak üzere çeşitli memelileri etkileyebilen bir bakteriyel zoonoz olan brusellozun başlıca etkenleridir (Celli, 2006: 93; Gorvel ve Moreno, 2002: 281). *Brucella* türleri, hücre içi patojenlerdir ve oldukça bulaşıcıdır. İnsanlarda hastalıkla ilişkili en patojenik suşlar *B. abortus* ve *B. melitensis*'tir. *B. abortus* genellikle insanda kronik tekrarlayan epizodik hastalıkla ilişkili iken, *B. melitensis*'in daha ciddi, hatta yaşamı tehdit eden sonuçları olabilir. *B. abortus* en çok sığırlarda, *B. melitensis* ise daha çok koyun ve keçilerde bulunur. İnsanlara, bir kesik veya deri aşınmasından etkenin vücuda girmesi, organizmayı içeren aerosollerin solunması

ya da enfekte kan, plasenta, fetüsler veya uterus salgıları ile doğrudan temas ile veya süt ve süt ürünleri dahil olmak üzere enfekte gıdaların tüketimi yoluyla bulaşabilir (Gupta vd., 2006: 79). *Brucella* türleri ısıya dirençli değildir ve sütün pastörizasyonu bu organizmaları yok etmek için yeterlidir. İnsanlarda gıda kaynaklı bruselloz vakalarının çoğu, pastörize edilmemiş süttten üretilen peynirler de dahil olmak üzere çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi sonucu meydana gelmektedir (Anonymous, 2007; Leclerc vd., 2002: 195).

Mikotoksinler

Mikotoksin üreten primer mantar cinsleri; *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium* iken tarım ürünlerinde görülen en yaygın beş mikotoksin ise; aflatoksin, okratoksin A, zearalenon, trikotekenler (tip A: HT-2 ve T-2 toksini; tip B: deoksinivalenol) ve fumonisindir. (Jard vd., 2011: 1590; Marin vd., 2013: 218; Tola ve Kebede, 2016). Mikotoksin kontaminasyonu 2 şekilde olabilir. Bunlar; doğrudan süt ve ürünlerinin mikotoksinle kontaminasyonu ile oluşan direkt kontaminasyon ve kontamine yemlerin çiftlik hayvanları tarafından tüketilmesi ile oluşan indirekt kontaminasyondur (Gürsoy ve Şenel, 2020).

Mikotoksinlerin yutulması, solunması ve cilde temas etmesi sonucu omurgalı hayvanlarda mikotoksikozis ortaya çıkabilir (Bennett ve Klich, 2003: 497; Marin vd., 2013: 218; Tola ve Kebede, 2016). Yapılan çalışmalarda; mikotoksinlerle kontamine gıdaları tüketen insan ve hayvanlarda mikotoksinlerin akut ve kronik immünosupresif, kanserojenik ve östrojenik etkileri olduğu kaydedilmiştir (Fink-Gremmels, 2007: 84; Morgavi ve Riley, 2007: 201; Pestka, 2007: 283, Voss vd., 2007: 299). Mikotoksikozisin hayvanlarda bildirilen etkileri; yem alımının, süt veriminin ve vücut ağırlığının azalması ile hastalık insidansının artmasıdır (Jard vd., 2011: 1590; Zain, 2011: 129).

Aflatoksinler

Aflatoksinler; *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nomius* ve *Aspergillus parasiticus* mantarlarının toksinleri olup, hepatokarsinojenik, teratojenik ve mutajenik etkileri vardır (Prandini vd, 2009: 984). Aflatoksin B1 (AFB1), kontamine yemlerle hayvan vücuduna girer ve karaciğerde bir monohidroksi metabolit formu olan aflatoksin M1'e (AFM1) dönüştürülerek sütle atılır (Tsakiris ve ark., 2013). AFM1; pastörizasyon, ısı ile inaktivasyon ve gıda işleme yöntemlerine karşı dirençlidir ve DNA üzerinde potansiyel genotoksik etkisi vardır; ki bu nedenle süt ürünlerinde AFM1'in rutin olarak izlenmesi ve önlem alınması hayati önem taşımaktadır (Park, 2002: 173). Codex Alimentarius ve Avrupa Birliği Mevzuatı'na göre sütte kabul edilebilir maksimum AFM1 sınırı 0.05 µl/kg'dır (Avrupa Birliği, 2010).

Okratoksin A

Okratoksinler çok çeşitli gıdalarda ve yem maddelerinde tespit edilmiş olup okratoksin A (OTA), et ve süt gibi hayvansal ürünler de bulunabilen en önemli okratoksinlerdir (Alshannaq ve Yu, 2017: 632). OTA, β -fenilaline ve dihidroisokumarinden oluşan, kimyasal olarak stabil bir bileşik olup çevrede doğal olarak bulunan *Penicillium verrucosum*, *Aspergillus ochraceus*, *A.niger* ve *A.carbonarius* gibi çeşitli mantarlar tarafından üretilmektedir (Pohland vd., 1992: 1029). Bu mantarlar çeşitli bölgelerde, iklimlerde ve su aktivitelerinde büyüyebilir, özellikle yüksek nem içeriği (>%14) ve yetersiz kurutma teknikleri nedeniyle depolama sırasında OTA oluşumu gözlenir (Denli ve Perez, 2010: 1065).

Okratoksin A'nın nefrotoksik, hepatotoksik, nörotoksik, immünotoksik, genotoksik, embriyotoksik, teratojenik ve kanserojenik etkileri olup (Malir vd., 2013: 493; Weidenbach ve Petzinger, 2004: 235); akut ve kronik toksik etkileri nedeniyle Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından 2b kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır (Bui-Klimke ve Wu, 2015: 1860). Bu nedenle, Avrupa Komisyonu'na göre OTA'nın Geçici Toleranslı Haftalık Alımı (PTWI) 120 ng/kg vücut ağırlığıdır. OTA kararlı bir bileşiktir ki bu da toksin seviyesini düşürebilmek için 250 °C'nin üzerinde yüksek sıcaklık uygulanmasını gerektirmektedir. Bu nedenle OTA sıklıkla kullanılan besin hazırlama yöntemleriyle ortadan kaldırılamamaktadır (Boudra vd., 1995: 1156).

OTA toksisitesine maruz kalmanın primer yolu oral yolla alımdır ve OTA'nın öncelikli saldırı organı böbrekler olup sıklıkla nefrotoksik ve kanserojen etki meydana getirir (Bui-Klimke ve Wu, 2015: 1860). Etki mekanizması hala bilinmese de gastrointestinal sistemde emilen OTA'nın makromoleküler sentezi ve mitokondriyal solunumu inhibe ettiği ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı varsayılmaktadır (Kuiper-Goodman vd., 1989: 253; Kőszegi ve Poór, 2016: 111).

Keyvan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Temmuz-Ekim ayları arasında Burdur ilinden alınan 40 tank sütü numunesinin tamamında 2-270 ng/ml okratoksin A tespit edildiği bildirilmiştir (Keyvan vd., 2018: 255).

Hormonlar

Süt ve süt ürünleri, steroid hormonlarının yaygın kaynaklarıdır. Steroid hormonları doğada lipofiliktir ve süt ve süt ürünlerindeki varlığı yağ içeriğine bağlıdır.

Isıtma, soğutma, çalkalama gibi gıda işleme parametreleri ve peynirin olgunlaşması steroid hormonlarının seviyesini etkilemez. Testosteron (0.1- 0.5

mg / kg) olgunlaşmış peynirde olduğu kadar taze peynirde de tespit edilebilir (Hartmann vd., 1998: 7). Sütte bulunan progesteron miktarı, östrusta, östrus siklusunun 21. gününde, ortasında ve gebelikte sırasıyla 5.42, 11.36, 8.53 ve 11.75 ng/mL olarak bildirilmiştir (Ray ve Sen, 2019: 145). Tereyağı (1.47 ng/g), krema (0.26 ng/ml), yoğurt (0.16 ng/g) gibi süt ürünleri ve süt (0.13 ng/ml) insan diyetinde ana östrojen kaynağı (%60-70) olarak bildirilmektedir (Hartmann vd., 1998:7).

Pastörize süt ve çiğ sütün insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) seviyeleri sırasıyla 8.2 ve 5.6 ng/mL bulunmuştur ki bu da IGF-I'nin pastörizasyon prosedürü ile tahrip edilmediğini gösterir. Çiğ sütte IGF-I'nin pastörize süte kıyasla daha düşük (% 35-48) olduğu tespit edilmiştir (FAO / WHO, 1993). Yapılan çalışmalarda, yüksek düzeyde IGF-1 ve/veya insülinin, kolon, pankreas, endometriyum, meme ve prostat tümörlerine neden olabileceği ortaya konmuştur (Chaves ve Saif, 2011: 206).

Sütte hormonların varlığı yalnızca endojen kökene bağlı değildir (Matraszek-Zuchowska vd., 2017: 727). Hormonlar ve diğer veteriner ilaçları, üretimi hızlandırmak veya hayvan hastalıklarının önlenmesi ya da tedavisi için canlı hayvanlara uygulanabilir. Bu tür bileşiklerin yanlış uygulanmasının sonucunda tedaviye giren hayvanlardan alınan dokularda ve biyolojik materyalde kalıntılar tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda, süt üretimini arttırmak için çiftlik hayvanlarında kullanılan sığır somatotropin hormonunun (BST) süt yoluyla atıldığı ortaya konmuştur (Thornley, 2001: 785). Hem doğal hem de sentetik hormon kalıntıları insan sağlığı açısından tehlikeli bileşiklerdendir (Buiarelli vd., 2010: 1881). Hormonla kontamine olmuş süt, alerjik reaksiyonların ve hormona bağlı hastalıkların nedeni olabileceği gibi insanlarda kanser riskini de artırır (Azzouz vd., 2011: 5125; Ganmaa ve Sato, 2005: 1028; Khaniki, 2007: 104).

Kimyasal Tehlikeler

Çevre günlük hayatımızda çok önemli bir rol oynamaktadır. Süt üretimi ve süt ürünlerinin işlenmesi de çevre ile sıkı bir bağlantıya sahiptir. Günümüzde insanlar tarafından tüketilen gıdalar çoğunlukla pestisitler, hormonlar, antibiyotikler, antifungal ilaçlar vb. kullanılarak yetiştirilmektedir (Tennant, 1997: 381). Ek olarak, insektisitler, herbisitler, deterjanlar, dezenfektanlar, antibakteriyeller, anthelmintikler, poliklorlu bifeniller, polikarbonlanmış bifeniller, dioksinler, ağır metaller, mikotoksinler ve somatotropin hormonları da ürünlerin hazırlanması, depolama ve dağıtımı sırasında süt ve süt ürünlerini kontamine edebilir (Hubbert vd., 1996: 171; Jensen, 1995: 887). Bu bileşikler tüketicilerde böbrek hasarı, beyin tümörü, kardiyovasküler hastalık, hepatosellüler karsinom, hipertansiyon, mavi bebek sendromu, parkinson, alzheimer, kanser gibi çeşitli hastalıklara hatta

ölüme neden olabilirler (Jahed, 2006). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Gıda Tarım Örgütü (FAO), Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC) ve Avrupa Ekonomik Topluluğu (AET), gıda maddelerinde bulunabilecek kalıntılar için normlar oluşturmuş ve günlük alımları sınırlandırılmışlardır (FAO / WHO, 1995). Bazı ülkelerdeki süt işletmelerinde antibiyotik ve diğer kimyasal kalıntılar için idari bir limit (Maksimum Kalıntı Limiti-MRL) uygulanmaktadır (FDA USA, 1996; Folly ve Machado, 2001: 95).

Pestisitler

Tarım zararlılarının öldürmek amacıyla kullanılan kimyasallar pestisit, gıdaları kontamine eden kalıntıları da pestisit residüleri olarak adlandırılmaktadır. Pestisitler; insektisit, herbisit, rodentisit, fungusit, nematosit ve molluskisit olarak 6 gruptan oluşmaktadır. Pestisit kalıntıları toprakta uzun süre (DDT 10, lindan 6,5, dieldrin 8 yıl) özelliklerini koruyarak kalabilmektedir. Toprakta kalan pestisit kalıntısı patates, pancar gibi bitkilerin yumru ve yaprakta birikerek bunları tüketen insan ve hayvanlara taşınmaktadır. Süt ve ürünlerine pestisit uygulanmasa da hayvan yemlerinin kontamine olması, ahırda yapılan antiparaziter ilaçlamayı takiben hayvanların belli bir süre beklenmeksizin ahıra alınmaları ya da hayvanları dışarı çıkarmadan ilaçlama yapılmasından dolayı hayvanların deri yoluyla kontamine olması, hayvanlara uygulanan antiparaziter ilacın kana geçmesi ve

Süt ürününün prosesinde kontamine katkı maddesi kullanılması (örn çilekli yoğurt) gibi durumlarda süt ve süt ürünleri pestisit içerebilmekte ve bu kalıntılar tüketiciye geçmektedir. Suda çözünen pestisitler eliminasyon ile vücuttan atılamazken, yağda çözünen pestisitler de yağ dokuda depolanarak vücutta kalmaktadır (Gürsoy ve Şenel, 2020).

En zararlı ve yaygın pestisitler dikloro difenil trikloroetan (DDT), dikloro difenil dikloroetan (DDD), klorlu siklodienler (aldrin, dialdrin, heptaklor vb.), Heksaklorosikloheksan (lindan), poliklorlanmış bifeniller (PCB) ve dioksindir. DDT, yağlı dokularda birikir ve süte geçerek tüketici sağlığı üzerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Yutulan bir klorlanmış hidrokarbon bileşiğinin yaklaşık %20'si sütle atılmaktadır. Yapılan çalışmalarda pestisit kalıntılarının çevrede bulunmaya devam ettiği ve tüketilen gıdalar yoluyla gıda kaynaklı hastalıklara neden olduğu belirtilmektedir (Hubbert vd., 1996: 171; Ray ve Sen, 2019: 145).

Pestisitler, örneğin heksaklorosikloheksan (HCH'ler), merkezi sinir sistemi (MSS), üreme ve endokrin sistem üzerinde zararlı etkilere yol açabilirken; yüksek lipofiliklik ve uzun yarılanma ömrü gibi özelliklere sahip organoklorin pestisitler ise nörotoksin, abort, davranış değişiklikleri, rejeneratif etkiler, endokrin

kapasitelerin sıradan homeostazının kesintiye uğraması gibi olumsuzluklar meydana getirebilir (Alvarado ve Perez, 1998: 20).

Çevresel Tehlikeler

Çevresel kontaminasyon kaynağı olabilecek dioksin ve dioksin benzeri maddeler poliklorlubifeniller (PCB), poliklorludibenzofuranlar (PCDF) ve poliklorludibenzo-para-dioksinler (PCDD) olarak sıralanabilmektedir. Bu maddeler elektronik ekipmanların PVC kaplamaları, transformatör ve kondansatörler, boyalar, yapıştırıcılar, karbonsuz kopya kâğıtları, pestisitler, hidrolik sıvıları, conta ve ahşap cilaları gibi çeşitli ürünlerde kullanılmaktadır. Bu ürünlerin elde edilmesi sırasında çeşitli sebeplerle hava, su ve toprağa bulaşan bu bileşikler gaz gazında ve aerosollerle taşınmakta ve çevreye yayılım göstermektedir. Süte bulaşma kaynakları; Hayvan yemleri, sağım makinelerinde kullanılan yağlar, balya ipleri ve silaj örtüleri, alet ve ekipmanlarda kullanılan gres yağı ile ahşap koruyucu ajanlar bu bileşiklerin süte geçmesinde rol oynamaktadır. Süt yağının PCB ler ile kontamine olması süt ve ürünleri açısından önem arz etmektedir. (Gürsoy ve Şenel, 2020).

Ağır Metaller

Ağır metaller, doğrudan hayvanlara ve dolayısıyla süte geçebileceği gibi üretim ve depolama sırasında süt ve süt ürünleri ile temas eden makine ve ekipmanlar aracılığı ile de süt ve süt ürünlerine geçebilmektedir. Bakır (Cu), çinko (Zn), demir (Fe), kalay (Sn), kurşun (Pb), arsenik (As) ve kadmiyum (Cd) kullanılan metal ekipmanlar (sütün sağıldığı ve taşındığı tank) ya da işletmedeki hava ve su aracılığıyla süt ve süt ürünlerine geçebilecek başlıca ağır metallerdir (Akın ve ark., 2003: 355; Belgaied, 2003: 95; Hu, 2002; Metin, 2013). Ağır metaller sindirim, solunum ve deri yolu ile vücuda girerek birikme eğiliminde olup toksik etkilere ve buna bağlı ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Agarwal, 2009: 1; Hernandez ve ark., 2009: 257). Bu etkiler; nörotoksik (Pb, Hg, Se), nefrotoksik (Cd, Hg), genotoksik (Cr) ve kanserojenik (As) etkiler olarak sıralanabilmektedir (Gürsoy ve Şenel, 2020). Ortaya çıkabilecek sağlık risklerini önlemek için süt ve ürünleri ile temas edecek tüm ekipmanların üretimi esnasında uygun malzeme seçimi ve gerekli standartlara uyulmasına özen gösterilmesi gerekmektedir (Aydınoğlu vd., 2015: 172).

Deterjan ve Dezenfektanlar

Deterjanlar kirlerin temizlenmesi; dezenfektanlar ise yüzeylerin mikroorganizmalardan arındırılması için kullanılan kimyasal maddelerdir. Sağım ekipmanları, tanklar ve süt ve ürünleri ile temas eden tüm yüzeylerin temizlik ve

dezenfeksiyonundan sonra bu kimyasalların ortamdaki etkili şekilde uzaklaştırılması gerekmektedir (Gürsoy ve Şenel, 2020). Aksi takdirde süt ve süt ürünlerinde kalıntı bırakarak hem sağlık sorunlarına hem de duyuşsal ve ürün işleme sürecinde teknolojik sorunlara yol açabilmektedir. Karagözlü ve Karagözlü, 2004: 73).

Sağım öncesi ve sonrasında kullanılan meme başı ve deri dezenfektanları meme suyla yıkansa dahi sütte kalıntı bırakabilmektedir. Bu durum daha sıklıkla iki sağım arası süreçte meme başlarına dezenfektan püskürtülmesi ya da daldırma (teat dipping) işlemi uygulanması neticesinde ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda antiseptik uygulamasını takiben deriden az ya da çok emilim olabileceği ve sütte kalıntıya yol açabileceği de saptanmıştır (Gaskin ve Meyerholz, 2004; Heeschen, 1990: 216; Palmer, 1991: 173)

İyotlu bileşiklerin teat dipping yöntemi ile meme dezenfeksiyonu ya da sağım ekipmanlarının temizliğinde kullanılması ve iyi durulanmaması sonucunda gözenekli yüzeyler iyodofor bileşenlerini absorbe etmektedir ki bu da süt ve süt ürünlerinde dezenfektan kontaminasyonuna yol açmaktadır (Francke vd., 1983: 997; Hemling, 2004).

Nitrit ve Nitrat Kontaminasyonu

Sağım öncesi ya da sonrasında süttün nitrit, nitrat ve nitrozaminler ile kontamine olması mümkündür. Bazı ülkelerde peynirde geç şişmeyi önlemek amacıyla süte nitrat ilave edilmektedir. Bunun dışında süt ve süt ürünleri ile temas eden yüzey ve ekipmanların temizliğinde nitrik asit kullanımı, peynir ve kurutulmuş süt ürünlerinin üretimi sırasında parçalanma ürünü olarak nitrozaminlerin ortaya çıkması, bazı veteriner ilaçlarının içeriğinde nitrit-nitrat bulunması ya da hayvan tüketimine sunulan yem ve suların nitrat bazlı herbisit ve insektisitler ile kontaminasyonu neticesinde süt ve ürünlerinde nitrit ve nitrat saptanması mümkün olmaktadır (Gürsoy ve Şenel, 2020).

Veteriner İlaç Kalıntıları

İnsan sağlığı doğrudan çevreyle (EPA, 2015) ve özellikle gıdanın doğası ve kalitesiyle (Ames, 1983: 1256) ilişkilidir. Hayvansal ürünlerden elde edilen gıdaların kalitesi, dünya çapında halk sağlığı kurumlarıyla büyük ölçüde ilgilidir, çünkü veteriner ilaçları hayvancılık ve tarımsal sanayi alanında önemli bir rol oynamıştır ve artıkların artması ve ilaç direnci önemli konular haline gelmiştir (Rokka vd., 2005: 38). Büyüyen dünya nüfusunun gıda ihtiyacını karşılayabilmek amacıyla, hayvanların yemden yararlanma oranını ve dolayısıyla ağırlık artış hızını artırmak veya gıda kaynaklı hastalıkları önlemek ya da tedavi etmek için veteriner ilaçları veya veteriner tıbbi ürünlerine ihtiyaç duyulmaktadır (AVMA,

2015; Crawford, 1985). Bununla birlikte, insanlar tarafından tüketilen hayvanlarda veteriner tıbbi ürünlerinin kullanımı sonrası dokularda kalan ilaç kalıntıları insan sağlığı üzerine olumsuz etkiler meydana getirmektedir (Crawford, 1985; Health Canada, 2013). Hayvansal kaynaklı gıdaları potansiyel olarak kirleten ana veteriner medikal ürünler; antibiyotikler ve hormonal büyüme destekleyicilerdir (Beyene, 2016: 1; Beyene vd., 2015: 3).

Antibiyotikler, hayvanlara intramüsküler, intravenöz, intramammary, intrauterin, oral ve topikal yollarla uygulanır. Antimikrobiyel ajanlar ve/veya metabolitleri, tüm bu yollarla uygulamayı takiben süte geçmektedir (Hubbert vd., 1996: 171; Mitchel vd., 1998: 742).

Antibiyotikler, özellikle ürünleri veya doğrudan etleri insan tüketimine sunulan hayvanlarda yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanıldığında ve vücuttan atılım süresine dikkat edilmediğinde ciddi halk sağlığı problemlerine yol açabilmektedir. Laktasyondaki hayvanlara uygulanan bazı antibiyotikler süte geçebilmektedir. Antibiyotik ile kontamine olduğundan şüphe edilen sütler tank sütüne karıştırılmamalı ve süt toplama merkezlerinde de düzenli olarak antibiyotik taramaları yapılmalıdır (Keyvan, 2019: 9).

Veteriner İlaç Kalıntılarının İnsan Sağlığı Üzerine Potansiyel Etkileri

Düşük düzeyde ilaç kontaminasyonu insan sağlığı üzerinde önemli bir soruna yol açmayabilir ancak ilaçların yoğun kullanımı, insanlar üzerinde antibiyotik direnci (Beyene ve Tesega, 2014: 302; Samanidou ve Nisyriou, 2008: 2068) ve aşırı duyarlılık reaksiyonu (Samanidou ve Nisyriou, 2008: 2068) dahil olmak üzere birçok olumsuz etkiye neden olabileceğinden insan tüketimine sunulacak hayvanlarda ilaç kullanılırken kalıntı olmaması için özen gösterilmelidir (Beyene, 2016: 1; FSAI, 2007).

İlaç Direnci Gelişimi

Dirençli mikroorganizmalar; doğrudan enfekte hayvanlarla temasla veya dolaylı olarak enfekte süt, et ve yumurta tüketimi ile insanlara bulaşarak insan endojen florasına yerleşebilir ya da insanda zaten mevcut olan direnç genlerini aktive edebilir. Ayrıca hayvansal gıdalardan insana direnç transferi olasılığı da mevcuttur. Hayvansal kaynaklı gıdalarda *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Staphylococcus* gibi ilaca dirençli bakteriler geliştirdiği belgelenmiş olup penisilin, tetrasiklinler ve sülfanamidlerin terapötik kullanımından kaynaklanan dirençli mikroorganizmalar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yüksek öncelikli bir konu olarak ele alınmaya başlanmıştır (Chang vd., 2014: 240; NRC, 1991: 253).

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

İlaç aşırı duyarlılığı; duyarlı bir hastada bir ilaca karşı bağışıklık aracılı yanıt olarak tanımlanır ve oluşan ilaç alerjisi, IgE'nin aracılık ettiği bir reaksiyonla sınırlıdır. Bir ilacın uygulanmasını takiben oluşan alerjik veya aşırı duyarlılık etkisi, protein, karbohidrat ve lipid makromoleküllerine karşı verilen alerjik yanıt ile oldukça benzerdir. İlaçlara karşı gelişen alerjik reaksiyonlarda anafilaksi, mide bulantısı, deri reaksiyonu gibi değişiklikler gözlenebilir ki bu yanıtlar antibiyotik kullanımında özellikle de penisilin grubu ilaçların uygulanmasını takiben daha sık görülmektedir (Riedl ve Casillas, 2003: 1871).

Kanserojen Etki

Kanserojen terimi, kanserojen aktiviteye sahip bir madde tarafından üretilen bir etki anlamına gelir (ACS, 2014). Kanserojen kalıntıların potansiyel tehlikesi, etkileşimleri veya proteinler, DNA, RNA, glikojen, fosfolipidler ve glutatyon gibi çeşitli hücre içi bileşenlere kovalent olarak bağlanması ile ilgilidir (Aiello vd., 2005: 2111).

Mutajenik Etki

Mutajen terimi, bir DNA molekülünde mutasyona neden olabilecek veya bir hücrenin veya organizmaların genetik bileşenine zarar verebilecek kimyasal veya fiziksel ajanları tanımlamak için kullanılır. Alkalize edici ajanlar ve DNA bazlarına benzer birçok kimyasalın mutajenik aktiviteye yol açtığı görülmüştür (Brown, 2002:). Mutasyona yol açan ilaçların insan doğurganlığını olumsuz yönde etkileyebilmesi veya kromozom kırılması nedeniyle insan popülasyonu için potansiyel bir tehlike oluşturabileceği konusunda endişeler giderek artmaktadır (Beyene, 2016: 1; Booth ve Mc Donald, 1988: 1149).

SONUÇ

Süt ve süt ürünleri, günlük diyetinde gerekli olan besin öğelerinin çoğunu içermektedir. Süt tüketiminin kanıtlanmış birçok faydası olsa da çiğ sütün yararları bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Çiğ süt kaynaklı sağlık riskleri ise yapılan çalışmalarda son derece açık şekilde ortaya konmuştur. Çiğ süt, ciddi enfeksiyon, intoksikasyon ve toksikoenfeksiyon tablolarına yol açabilecek patojenler ile fiziksel ve kimyasal kontaminantları barındırabilmektedir. Bu nedenle özellikle immunsupresif bireyler, yaşlılar, gebeler, bebekler ve çocukların çiğ süt tüketmesi önerilmemektedir.

Pastörizasyon, besin değerinde önemli bir değişiklik meydana getirmeksizin çiğ sütü güvenli hale getirmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Pastörize süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi neredeyse tüm ulusal ve uluslararası kuruluşlar

tarafından desteklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2018), FDA (FDA, 2018), Kodeks Alimentarius Komisyonu, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Vrankes vd., 2015), ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, Amerikan Pediatri Akademisi (Langer vd., 2012: 385), Amerikan Tıp Derneği, Amerikan Veteriner Hekimler Birliği, Uluslararası Gıda Koruma Derneği (AAP, 2014), T.C. Sağlık Bakanlığı (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018) pastörize süt ve süt ürünleri tüketimini destekleyen kuruluşlar arasında sayılabilmektedir.

Patörüzasyonun yanı sıra, sağılan hayvanın sağlık kontrolleri ile aşı ve var olan hastalıklarının sağaltılması, sağım ve barınak hijyeni, hayvanlara verilen yem ve suyun kalite ve kontrolü, meranın temizliği ve besin içeriği, hayvanlara uygulanan ilaç vb. maddelerin doz ve kalıntı bırakma sürecinin takibi, sağım sırası ve sonrasında çapraz kontaminasyonun önlenmesi, sütün muhafazası, nakli, işletmeye kabulü ve süt ürünleri prosesi boyunca gerekli kontrollerin yapılması süt ve süt ürünlerini insan sağlığı için güvenli hale getirmek amacıyla uygulanması gereken son derece önemli kriterlerdir. Bu amaçla çiftlikten sofraya kadar olan tüm süreçte tehlike analiz ve kritik kontrol noktaları (hazard analysis and critical control point, HACCP) sistemi uygulanması, iyi üretim uygulamaları (good manufacture practis, GMP) kurallarına uyulması ve tüm bu uygulamaların süreklilik arz etmesi gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. AAP (2014). Consumption of raw or unpasteurized milk and milk products by pregnant women and children. *Pediatrics*, 133(1), 175-179.
2. Adesiyun AA, Webb LA, Romain HT (1998). Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bulk and composite milk and cattle handlers. *J Food Prot*, 61, 629-632.
3. Agarwal SK (2009). *Introduction. Heavy Metal Pollution*. New Delhi: Ashish Publishing House, p:1-2.
4. Ahmadi E (2020). Potential public health risk due to consumption of contaminated bovine milk with aflatoxin M1 and *Coxiella burnetii* in the West of Iran. *International Journal of Dairy Technology*, 70, 1-7.
5. Aiello SE, Lines PR, Kehn CM (2005). *Anthelmintics In: The Merck Veterinary Manual*. (9th Edn). USA: Co.Ioc.NJ, pp, 2111-2124.
6. Aimutis RW (2004). Bioactive Properties of Milk Proteins with Particular Focus on Anticariogenesis, *J. Nutr.*, 20, 989-995.
7. Akın N, Ayar A, Sert D, Çalık N (2003). Konya İlinin Değişik Bölgelerinden Toplanan Sütlerin Ağır Metal İçerikleri Üzerine Bir Araştırma. *Süt Endüstrisinde Yeni Eğilimler Sempozyumu'nda sunulmuş bildiri*, 355-358.
8. Akkaya L, Alişarlı M (2006). Afyonkarahisar'da Tüketime Sunulan Peynirlerde *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella* spp. Varlığının Belirlenmesi. *YYÜ Vet Fak Derg*, 17(1-2), 87-91.
9. Akkaya L, Alişarlı M, Kara R, Telli R (2007). Afyonkarahisar'da Tüketime Sunulan Çiğ Süt ve Peynirlerde *E. coli* O157:H7 Varlığının Belirlenmesi. *YYÜ Vet Fak Dergisi*, 18(1), 1-5.
10. Alshannaq A, Yu JH (2017). Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *Int J Environ Res Public Health*, 14(6), 632.
11. Alvarado Y, Perez CA (1998). The use of biocides: An environmental problem. *Interciencia*, 23, 20-25.
12. American Cancer Society (ACS) (2014). *Known and probable human carcinogens*.
13. American Veterinary Medicine Association (AVMA) (2015). *Antimicrobial use and antimicrobial resistance*.
14. Ames BN (1983). Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 221, 1256-1264.
15. Andersson I, Öste R (1995). Nutritional quality of heat processed liquid milk. In: P. *Heat-induced changes in milk* (2nd ed.), F. Fox (Ed.), Brussels: International Dairy Federation, pp, 279-307.

16. Anonim (2018). *Milk as a growth medium*. (18.11.2020 tarihinde <https://www.uoguelph.ca/foodscience/book-page/milk-growth-medium> adresinden ulaşılmıştır).
17. Anonymous (2007). *Brucellosis, Centres for Disease Control and Prevention*. Available at from all of CDC.gov (18.11.2020 tarihinde <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/brucellosisg.htm> adresinden ulaşılmıştır)
18. Argudín MÁ, Mendoza MC, Rodicio MR (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, 2, 1751-1773.
19. Atkins PJ (1992). White Poison? The Social Consequences of Milk Consumption, 1850–1930. *Social History of Medicine*, 5(2): 207–227.
20. Aydınol P, Delikanlı B, Omak G, Yılmaz-Ersan L, Özcan T (2015). Organik Süt Üretiminde Risk Oluşturan Biyolojik, Kimyasal ve Fiziksel Tehlikeler. *Doğu Karadeniz II. Organik Tarım Kongresi'nde sunulmuş bildiri*, 172-182.
21. Aygün O, Pehlivanlar S (2005). *Listeria spp.* in raw milk and dairy products in Antakya, Turkey, *Food Control*, 17, 676-679.
22. Azzouz A, Jurado-Sánchez B, Souhail B, Ballesteros E (2011). Simultaneous determination of 20 pharmacologically active substances in cow's milk, goat's milk, and human breast milk by gas chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem*, 59, 5125–5132.
23. Bach Larsen L, Kelly AL (2010). *Milk Biochemistry*. In: Improving the safety and quality of milk, Volume 1: Milk production and processing, Griffiths MW Ed. Woodhead Publishing Limited, ABD, pp, 3-21.
24. Badr S, Karem A, Hussein H, El-Hadedy D (2005). Characterization of nisin produced by *Lactococcus lactis*. *International Journal of Agriculture and Biology*, 7, 499-503.
25. Banwart GJ (1983). *Basic Food Microbiology*, Avi Publishing Comp, Westport, Connecticut.
26. Barbosa LRS, Ortore MG, Spinuzzi F, Mariani P, Bernstorff S, Itri R (2010). The Importance of Protein-Protein Interactions on Thep H-Induced Conformational Changes of Bovine Serum Albumin: A Small-Angle X-Ray Scattering Study, *Biophys. J.*, 98, 147- 157.
27. Barrett DJ, Healy AM, Leonard FC, Doherty ML (2005). Prevalence of pathogens causing subclinical mastitis in 15 dairy herds in the Republic of Ireland. *Irish Veterinary Journal*, 58,333–337.
28. Baştan A (2013). *İneklerde Laktasyon*. İneklerde Meme Sağlığı ve Sorunları, 2.baskı. Ankara. S,17.

29. Bauman DE, Mather IH, Wall RJ, Lock AL (2006). Major advances associated with the biosynthesis of milk. *J Dairy Sci*, 89, 1235-1243.
30. Baysal A (2004). *Besinler Bölüm II, Süt*. Beslenme, 10.baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınları, s, 268-275.
31. Belgaied JE (2003). Release of Heavy Metals From Tunisian Traditional Earthenware, *Food and Chemical Toxicology*, 41, 95-98.
32. Bennett JW, Klich M (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews* 16, 497-516.
33. Beyene T (2016). Veterinary Drug Residues in Food-animal Products: Its Risk Factors and Potential Effects on Public Health. *J Veterinar Sci Technol*. 7, 1.
34. Beyene T, Kemal A, Jibat T, Tadese F, Ayana D, Feyisa A (2015). Assesment on chemicals and drugs residue in dairy and poultry products in Bishoiu and Modjo, central Ethiopia. *J Nutri Food Sci* 13, 3.
35. Beyene T, Tesega B (2014). Rational veterinary drug use: Its significance in public health. *J Vet Med Anim Health* 6, 302-308.
36. Booth NH, Mc Donald LE (1988). *Toxicology of drug and chemical residues*. In: veterinary pharmacology and therapeutics. (6thedn) Iowa state university press, USA p, 1149-1195.
37. Boudra H, Le Bars P, Le Bars J (1995). Thermostability of ochratoxin A in wheat under two moisture conditions. *Appl Environ Microbiol*. 61(3), 1156-1158.
38. Brown TA (2002). *Mutation, Repair and Recombination*. In: Genomes. (2nd Edn) Garland Science, Manchester, UK.
39. Bruni N, Capucchio MT, Biasibetti E, Pessione E, Cirrincione S, Giraudo L, Corona A, Dosio F (2016). Antimicrobial Activity of LactoferrinRelated Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine, *Molecules*, 21(6), 752.
40. Buiarelli F, Gianetti L, Jasionowska R, Cruciani C, Neri B (2010). Determination of nandrolone metabolites in human: comparison between liquid chromatography/tandem mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 24, 1881-1894.
41. Bui-Klimke TR, Wu F (2015). Ochratoxin A and human health risk: a review of the evidence. *Critical reviews, food science and nutrition*, 55, 1860-1869.
42. Burton H (1984). Reviews of the progress of dairy science: the bacteriological, chemical, biochemical and physical changes that occur

- in milk at temperatures of 100e150 C. *Journal of Dairy Research*, 51, 341-363.
43. Capurro A, Concha C, Nilsson L, Ostensson K (1999). Identification of coagulase positive Staphylococci isolated from bovine milk. *Acta Vet Scand*, 40, 315-321.
 44. Celli J (2006). Surviving inside a macrophage: the many ways of Brucella. *Research in Microbiology*, 157, 93-98.
 45. Chang Q, Wang W, Regev-Yochay G, Lipsitch M, Hanage WP (2014). Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be? *Evolutionary Applications*, 8, 240-247.
 46. Chaves J, Saif M (2011). IGF system in cancer: from bench to clinic. *Anti-Cancer Drugs*, 22(3), 206- 212.
 47. Christie WW (1995). Composition and structure of milk lipids. In: *Advanced Dairy Chemistry*, Volume 2: Lipids, 2nd edn (ed. P.F. Fox), Chapman & Hall, London, pp, 1-36.
 48. Claeys WL, Cardoen S, Daube G, De Block J, Dewettinck K, Dierick K, De Zutter L, Huyghebaert A, Imberechts H, Thiange P, Vandenplas Y, Herman L (2013). Raw or heated cow milk consumption: review of risks and benefits. *Food Control*, 31, 251-262.
 49. Clark CG, Farber J, Pagotto F, Ciampa N, Dore K, Nadon C, Bernard K, Ng LK (2010). Surveillance for *Listeria monocytogenes* and listeriosis, 1995-2004. *Epidemiol Infect*, 138, 559-572.
 50. Coia JE (1998). Clinical, microbiological and epidemiological aspects of *Escherichia coli* O157 infection. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 20, 1-9.
 51. Crawford LM (1985). He impact of residues on animal food products and Human Health. *Rev Sci tech Off int Epiz* 4, 669-685.
 52. Çiftçioğlu G, Uğur M (1991). *Ülkemizde tüketilen beyaz peynirlerde Listeriaların varlığı üzeririne bir araştırma*. II. Ulusal Gıda Sempozyumu (Bildiriler), Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Gıda Teknolojisi Araştırma Enstitüsü, Bursa, s, 179-190.
 53. Çolak H, Hampikyan H, Bingöl EB, Ulusoy B (2006). Prevalance of *L. monocytogenes* and *Salmonella spp.* in Tulum Cheese. *Food Control*, 18, 576-579.
 54. Da Silva Felício, Hald T, Liebana E, Allende A, Hugas M, Nguyen-The C, Skoien Johannessen G, Niskanen T, Uyttendaele M, McLauchlin J (2015). Risk ranking of pathogens in ready-to-eat unprocessed foods of non-animal origin (FoNAO) in the EU: Initial evaluation using outbreak

- data (2007–2011). *International Journal of Food Microbiology*, 195, 9-19.
55. Dagleish DG (1989). Milk Proteins Chemistry and Physics, In Food Proteins, (Oil Chem. Soc. Champaign), USA, pp, 155-178.
 56. David SD (2014). Raw milk and the first amendment: Implications for public health policy and practice. *Public Health Reports*, 129, 455-457.
 57. Davidson RJ, Sprung DW, Park CE, Rayman MK (1989). Occurrence of *L. monocytogenes*, *Campylobacter spp.* and *Yersinia enterocolitica* in Manitoba raw milk, *Can Inst Food Sci Technol J*, 22, 70- 74.
 58. de la Rua-Domenech R (2006). Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh)*, 86, 77–109.
 59. Denli M, Perez JF (2010). Ochratoxins in feed, a risk for animal and human health: control strategies. *Toxins*, 2, 1065-1077.
 60. Desmaures N, Gueguen M (1997). Monitoring the microbiology of high quality milk by monthly sampling over 2 years. *J Dairy Res*, 64, 271–280.
 61. Dığrak M, Yılmaz Ö, Özçelik S (1994). Elazığ kapalı çarşısında satışı sunulan Erzincan tulum (Şavak) peynirlerinin mikrobiyolojik ve bazı fiziksel-kimyasal özellikleri. *Gıda*, 6, 381-387.
 62. Douglas F, Greenberg R, Farrell HM (1981). Effects of ultra-high-temperature pasteurization on milk proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 29, 11-15.
 63. Dziuba B, Dziuba M (2014). Milk Proteins Derived Bioactive Peptides in Dairy Products: Molecular, Biological and Methodological Aspects, *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, 13(1), 5-25.
 64. Ebringer L, Ferencik M, Krajcovic J (2008). Beneficial health effects of milk and fermented dairy products e review. *Folia Microbiologica*, 53, 378-394.
 65. Eley AR (1992). *Microbiological Food Poisoning*. London: Champmann & Hall.
 66. El-Marrakchi A, Hamama A, Othmani F (1993). Occurrence of *L. monocytogenes* in milk and dairy products produced or imported into Morocco. *J Food Prot*, 56, 256-259.
 67. Environmental Protection Agency (EPA) (2015). *Environment and human health*.
 68. Erciyes Üniversitesi (2021). Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Süt Bilimi Ders Notları.

- <https://veteriner.erciyes.edu.tr/EditorUpload/Files/871c728c-456f-4639-93bc-5ac8c1bb409d.pdf> adresinden 02.11.2021 tarihinde alınmıştır.
69. Erkmen O, Bozoglu TF (2008). *Food Safety*. Ankara: İlke Publishing.
 70. European Food Safety Authority (EFSA) (2013). Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 1 (outbreak data analysis and risk ranking of food/pathogen combinations). *EFSA Journal*, 11, 3025.
 71. European Food Safety Authority (EFSA) (2015). Scientific Opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk. *EFSA Journal*;13(1), 3940.
 72. FAO/WHO (1995). Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Monographs prepared by the forty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *FAO Food Nutr Pap*, 41, 1-112.
 73. FDA (2004). HACCP Guidelines: Annex 5: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Food and Drug Administration.
 74. FDA (2005). Food Code: Annex 4: Management of Food Safety Practices Achieving Active Managerial Control of Foodborne Illness Risk Factors, U.S. Department of Health and Human Services, Maryland.
 75. FDA (2017). *Grade "A" Pasteurized Milk Ordinance-2017 Revision*. (18.11.2020 tarihinde <https://www.fda.gov/downloads/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/Milk/UCM612027.pdf> adresinden erişim sağlanmıştır).
 76. FDA (2018). *Raw Milk Misconceptions and the Danger of Raw Milk Consumption*. (18.11.2020 tarihinde <https://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/BuyStoreServeSafeFood/ucm247991.htm> adresinden erişilmiştir).
 77. FDA USA (1996). *Evaluation and use of milk*. Antimicrobial drug screening tests report. Centre for food safety and applied nutrition. Feed and Drug Control Authorities Prime Connection, Rockville, USA.
 78. Fındık M (2020). *Meme Anatomisi Ders Notları*. OMÜ Veteriner Fakültesi, s:1-8. Samsun. (09.08.2023 tarihinde <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/mfindik/73052/01%20-%20MEME%20ANATOMISI.pdf> adresinden erişilmiştir)
 79. Fink-Gremmels J (2007). The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows. *The Veterinary Journal*, 176, 84-92.

80. Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, Holmes MB, Audurier A, Broome CV, Reingold AL (1985). Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of Listeriosis. *N Engl J Med*, 312, 404-407.
81. Folly M, Machado S (2001). Antibiotic residues determination, using microbial inhibition, protein binding and immunoassays methods, in pasteurized milk commercialized in the northern region of Rio de Janeiro State, Brazil. *Cienc Rural*, 31, 95-98.
82. Food Safety Authority of Ireland (FSAI) (2007): Prudent use of medicines, pesticides and chemicals on farms.
83. Fox PF (2003). Milk proteins: general and historical aspects. In: *Advanced Dairy Chemistry*, Volume 1: Proteins, 3rd edn (eds P.F. Fox & P.L.H. McSweeney), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp, 1–48.
84. Fox PF, Mcsweeney PLH (2003). Milk proteins. *Advanced Dairy Chemistry*, pp,146.
85. Fox PH, McSweeney PLH (1998). *Dairy Chemistry and Biochemistry*, (Blackie Academic&Professional), Department of Food Chemistry University College Cork, An Imprint of Chapman Hall, Ireland, pp, 478.
86. Francke AA, Bruhn JC, Osland RB (1983). Factors affecting iodine concentration of milk of individual cows. *Journal of Dairy Science*, 66, 997-1002.
87. Frank JF (1997). *Milk and dairy products*. In: Food Microbiology – Fundamental and Frontiers. Doyle P, Beuchat R, Montville J Ed(s), ASM Press, Washington, DC, pp, 169–186.
88. Fuda CCS, Fisher JF, Mobashery S (2005). β -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cell. Mol. Life Sci*, 62, 2617.
89. Ganmaa D, Sato A (2005). The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Med Hypotheses*, 65, 1028–1037.
90. Gareis M (1995). Salmonellen-ein uberblick. *Fleischwirtsch*, 75, 954-957.
91. Gaskin J, Mayerholdz, GW (2004). Disinfectants and disinfection: A guide to reducing disease buildup. <http://www.iowabeefcenter.org/pdfs/bch/03010.pdf> (Erişim: Ocak, 2004).

92. German JB, Dillard CJ (2006). Composition, Structure and Absorption of Milk Lipids: A Source of Energy, Fat-Soluble Nutrients and Bioactive Molecules, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 46, 57-92.
93. Giansanti F, Panella G, Leboffe L, Antonini G (2016). Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties, *Pharmaceuticals*, 9(4), 61.
94. Giray H, Soysal A (2007). Türkiye’de Gıda Güvenliği ve Mevzuatı, *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 6:485-490.
95. Gohil VS, Ahmed MA, Davis R, Robinson RK (1995). Incidence of *Listeria* spp. in retail foods in the United Arab Emirates. *J Food Prot*, 58, 102- 104.
96. Gonzalez M, Hañninen ML (2012). Effect of temperature and antimicrobial resistance on survival of *Campylobacter jejuni* in well water: application of the Weibull model. *J Appl Microbiol*, 113(2), 284–293.
97. Gordon WG, Kalan EB (1974). Proteins of Milk in Fundamentals of Dairy Chemistry 2nd. ed., The AVI Publishing company, Inc. Westport, Connecticut, pp, 87-124.
98. Gorvel JP, Moreno E (2002). *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Veterinary Microbiology*, 90, 281–297.
99. Griffiths MW (2010). Milk production and processing. In: *Improving the safety and quality of milk* (1th ed). Guelph: Woodhead Publishing Limited, pp, 520.
100. Gupta VK, Verma DK, Rout PK, Singh SV, Vihan VS (2006). Polymerase chain reaction (PCR) for detection of *Brucella melitensis* in goat milk. *Small Ruminant Research*, 65, 79–84.
101. Gülmez M, Güven A (2001). Beyaz ve Çeçil Peynirlerinde *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Listeria* Türlerinin Araştırılması. *Kafkas Üniv Veteriner Fak. Derg.*, 72(2), 155-161.
102. Gür F, Güzel M, Öncül N, Yıldırım Z, Yıldırım M (2010). Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri, *Akademik Gıda*, 8(1), 23-31.
103. Gürsoy A, Şenel E (2020). Süt Kimyası ve Biyokimyası Ders Notları. (20.03.2020 tarihinde <https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=5685> adresinden erişilmiştir).
104. Hantsis-Zacharov E, Halpern M (2007). *Chryseobacterium haifense* sp. nov., a psychrotolerant bacterium isolated from raw milk. *Int J Syst Evol Microbiol*, 57, 2344–2348.

105. Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H (1998). Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem*, 62(1), 7-20.
106. Haug A, Høstmark A, Harstad O (2007). Bovine milk in human nutrition e a review. *Lipids in Health and Disease*, 6(25), 1-16.
107. Health Canada (2013). *Maximum residue limits for veterinary drugs*.
108. Heesch WH (1990). *Significance of residues of teat disinfectants in milk*. In: Proceedings of the Euroresidue conference on residues of veterinary drugs in food. Noordwijkerhout, Netherlands, pp: 216-220.
109. Hemling TC (2004). *Iodine residues in milk*. http://www.countdown.org.au/Countdown_L/Tom%20Hemling_IODIN_E%20RESIDUES%20IN%20MILK.doc (Erişim: Şubat, 2004).
110. Hernandez AJ, Gutierrez-Gines, MJ, Pastor J (2009). *Ecology and Health in Risk Analysis of Polluted Soils*. In: Brebbia, A. (ed.) Environmental Health Risk V. Southampton, WIT Press, p: 257-268
111. Ho AJ, Lappi VR, Wiedmann M (2007). Longitudinal monitoring of *Listeria monocytogenes* contamination patterns in a farmstead dairy processing facility. *J Dairy Sci*, 90, 2517–2524.
112. Hu H (2002). *Human Health and Toxic Metals*. In: McCally, M. (ed): Life Support: The Environment and Human Health, MIT Press.
113. Hubbert WT, Hagstad HV, Spangler E, Hinton MH, Hughes KL (1996). *Food Safety and Quality Assurance (Foods of Animal Origin)*, 2nd ed, Iowa State University Press, Ames, 8, pp, 171- 179, 239-273.
114. Hunt K, Drummond N, Murphy M, Butler F, Buckley J, Jordan K (2012). A case of bovine raw milk contamination with *Listeria monocytogenes*. *Irish Veterinary Journal*, 65, 13.
115. Huppertz T, Kelly AL (2009). *Properties and Constituents of Cow's Milk*. In: Milk Processing and Quality Management. Ed:Tamime AY. Dairy Science and Technology Consultant Ayr, UK, pp, 23-47.
116. Ishibashi N, Yamazaki S (2001). Probiotics and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 465-470.
117. Jaakkonen A, Kivistö R, Aarnio M, Kalekivi J, Hakkinen M (2020). Persistent contamination of raw milk by *Campylobacter jejuni* ST-883. *PLoS ONE* 15(4), 1-22.
118. Jahed KGR (2006). Aflatoxin M1 related to consumption of contaminated milk and dairy products. *J Iran Vet Council*.
119. Jamali H, Paydar M, Radmehr B, Ismail S, Dadrasnia A (2015). Prevalence and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk and dairy products. *Food Control*, 54, 383-388.

120. Jard G, Liboz T, Mathieu F, Guyonvarc'h A, Lebrihi A (2011). Review of mycotoxin reduction in food and feed: from prevention in the field to detoxification by adsorption or transformation. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 28, 1590-1609.
121. Jenness R, Holt C (1987). Casein and lactose concentrations in milk of 31 species are negatively correlated. *Experientia*, 43, 1015-1018.
122. Jensen RG (1995). *Handbook of Milk Composition*. Academic Press, Inc., pp, 887-900.
123. Jovanovic S, Barac M, Macej O (2005). Whey Proteins Properties and Possibility of Application, *Mljekarsivo*, 55(3), 215-233.
124. Karagözlü C, Karagözlü N (2004). Süt Endüstrisinde Deterjan ve Dezenfektan Kalıntılarının Önemi. *HR. Ü.Z.F.Dergisi*, 8 (3/4), 73-81.
125. Karmali MA, Gannon V, Sargeant JM (2010). Verocytotoxin-producing (VTEC). *Vet Microbiol.* 140, 360-370.
126. Kasrazadeh M (1994). Genigeorgis C. Potential growth and control of Salmonella in hispanic type soft cheese. *Int J of Food Micro*, 22, 127-140.
127. Keyvan E (2019). Çiğ süt örneklerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında antibiyotik direnç özelliklerinin tespiti. *Vet Hekim Der Derg* 90(1), 9-14.
128. Keyvan E, Özdemir H (2016). Occurrence, enterotoxigenic properties and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* on beef carcasses. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg*, 63, 17-23.
129. Keyvan E, Yurdakul Ö, Kocasarı F, Tutun H, Demirtaş A, Kahraman HA, Şen E (2018). Detection of Ochratoxin A In Bulk Tank Milk. *Kocatepe Vet J*, 11(3), 255-259.
130. Khaniki GRJ (2007). Chemical contaminants in milk and public health concerns: a review. *Int J Dairy Sci*, 2, 104-115.
131. Knox WA, Calbraith NS, Lewis MJ, Hickie GC, Johnston HH (1963). A milk-born outbreak of food poisoning due to *Salmonella Heidelberg*. *J Hyg*, 61, 175.
132. Korhonen H (1977). Antimicrobial Factors in Bovine Colostrum, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 49, 434-447.
133. Korhonen H, Marnila P, Gill HS (2000). Milk immunoglobulins and complement factors. *British Journal of Nutrition*, 84, 75-80.
134. Korhonen H, Pihlanto-Leppälä A, Rantamäki P, Tupasela T (1998). Impact of processing on bioactive proteins and peptides. *Trends in Food Science & Technology*, 9, 307-319.

135. Kőszegi T, Poór M (2016). Ochratoxin A: Molecular Interactions, Mechanisms of Toxicity and Prevention at the Molecular Level. *Toxins*, 8,111.
136. Kuiper-Goodman T, Scott PM, Watanabe H (1987). Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 7, 253-306.
137. Kőçük SC, Yıbar A (2019). Çiğ Süt ve Pastörize Süt Tüketiminin Halk Sağlığı Üzerine Etkileri. *Food and Health*, 5(3), 197-204.
138. Lacroix M, Léonil J, Bos C, Henry G, Airinei G, Fauquant J, Tome D, Gaudichon C (2006). Heat markers and quality indexes of industrially heat-treated [¹⁵N] milk protein measured in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 1508-1517.
139. Langer AJ, Ayers T, Grass J, Lynch M, Angulo FJ, Mahon BE (2012). Nonpasteurized Dairy Products, Disease Outbreaks, and State Laws—United States, 1993–2006. *Emerg Infect Dis*, 18(3). 385–391.
140. Lari N, Rindi L, Bonanni D, Tortoli E, Garzelli C (2006). Molecular analysis of clinical isolates of *Mycobacterium bovis* recovered from humans in Italy, *J Clin Microbiol*, 44(11), 4218-4221.
141. Le Loir Y, Baron F, Gautier M (2003). *Staphylococcus aureus* and food poisoning. *Genet. Mol. Re*, 2, 63-76.
142. Leclerc V, Dufour B, Lombard B, Gauchard F, Garin-Bastuji B, Salvat G, Brisabois A, Poumeyrol M, De Buyser ML, Gnanou-Besse N, Lahellec C (2002). Pathogens in meat and milk products: surveillance and impact on human health in France. *Livestock Production Science*, 76, 195–202.
143. Lewis MJ, Deeth HC (2009). Heat treatment of milk. In: *Milk processing and quality management*, Tamime AY (Ed.). West Sussex: Blackwell Publishing Ltd, pp, 168-204.
144. Li T, Tao J, Hong F (2005). Study on the inhibition effect of nisin. *The Journal of American Science*, 1, 33-37.
145. Li-Chan E, Kummer A, Losso JN, Kitts DD, Nakai S (1995). Stability of bovine immunoglobulins to thermal treatment and processing. *Food Research International*, 28, 9-16.
146. Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, May S, Salminen C, Hird DW, Yonekura ML, Hayes P, Weaver R, Audurier A, Plikaytis BD, Fannin SL, Kleks A, Broome CV (1988). Epidemic Listeriosis Associated with Mexican-Style Cheese. *N Engl J Med*, 319, 823-828.
147. Lucey JA (2015). Raw Milk Consumption. *Nutrition and Food Science*, 50(4), 189-193.

148. Macdonald LE, Brett J, Kelton D, Majowicz SE, Snedeker K, Sargeant JM (2011). A systematic review and meta-analysis of the effects of pasteurization on milk vitamins, and evidence for raw milk consumption and other health-related outcomes. *Journal of Food Protection*, 77(11), 1814-1832.
149. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR (2012). Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr.*, 24, 753-759.
150. Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Malcata FX (2007). Bovine Whey Proteins-Overview on Their Main Biological Properties, *Food Res. Int.*, 40, 1197-1211.
151. Malir F, Ostry V, Pfohl-Leszkowicz A, Novotna E (2013). Ochratoxin A: Developmental and reproductive toxicity-An overview. *Birth Defects Res. B*, 98, 493-502.
152. Marin, S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V (2013). Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218-237.
153. Martinez B, Bravo D, Rodriguez A (2005). Consequences of the development of nisin-resistant *Listeria monocytogenes* in fermented dairy products. *Journal of Food Protection*, 68, 2383-2388.
154. Marshall K (2004). Therapeutic Applications of Whey Protein, *Altern. Med. Rev.*, 9(2), 136-156.
155. Martin R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jimenez E, Fernandez L, Smidt H, Rodriguez JM (2007). Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol*, 158, 31-37.
156. Mather IH, Keenan TW (1998). Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neopl*, 3, 259-273.
157. Matraszek-Zuchowska I, Wozniak B, Posyniak A (2017). Determination of Hormones Residues in Milk by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Food Anal. Methods*, 10, 727-739.
158. Mc Gann TCA, Fox PF (1973) Casein micelle structure: susceptibility of various casein system to proteolysis. *J. Dairy Res*, 40, 299.
159. Medina MY, Gaya P, Nunez M (1982). Behaviour of Salmonella during manufacturing and ripening of Manchego cheese. *J Food Prot*, 45(12), 1091-1095.
160. Metin M (2013). *Süt Teknolojisi-Sütün Bileşimi ve İşlenmesi* 12. Baskı. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Basım Evi.

161. Mignard S, Pichat C, Carret G (2006). *Mycobacterium bovis* infection, Lyon, France, *Emerg Infect Dis*, 12(9), 1431-1433.
162. Miller GD, Jarvis KJ, McBean LD (2000). The Importance of Milk and Milk Products in the Diet. In: *Handbook of Dairy Foods and Nutrition*, Jensen RG, Kroger M, ed(s). CRC Press, New York, pp, 4-24.
163. Mitchell JM, Griffiths MW, McEwen SA, McNab WB, Yee AJ (1998). Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *J Food Protocol*, 61, 742-756.
164. Mohammed HO, Stipetic K, McDonough PL, Gonzalez RN, Nydam DV, Atwill ER (2009). Identification of potential on-farm sources of *Listeria monocytogenes* in herds of dairy cattle. *Am J Vet Res*, 70, 383–388.
165. Monaci L, Tregoa V, Hengel AJ, Anklam E (2006). Milk allergens, their characteristics and their detection in food: a review. *Eur Food Res Tech.*, 223,149-179.
166. Morandi S, Brasca M, Lodi R, Cremonesi P, Castiglioni B (2007). Detection of classical enterotoxins and identification of enterotoxin genes in *Staphylococcus aureus* from milk and dairy products. *Vet. Microbiol*, 124, 66-72.
167. Morgavi DP, Riley RT (2007). An historical overview of field disease outbreaks known or suspected to be caused by consumption of feeds contaminated with *Fusarium* toxins. *Animal Feed Science Technology*, 137, 201–212.
168. Mummah S, Oelrich B, Hope J, Vu Q, Gardner CD (2014). Effect of raw milk on lactose intolerance: a randomized controlled pilot study. *Ann Fam Med*, 12, 134-141.
169. Mungai EA, Behravesh CB, Gould LH (2015). Increased outbreaks associated with nonpasteurized milk, United States, 2007-2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(1), 119-122.
170. National Research Council (NRC) (1991). The use of drugs in food animal benefits and risks. *The National academies Press*, pp, 253 - 284.
171. O'Mahony M, Fanning S, Whyte P (2009). *The Safety of Raw Liquid Milk*. In: *Milk Processing and Quality Management*. Ed:Tamime AY. Dairy Science and Technology Consultant Ayr, UK, pp, 139-146.
172. Özkalp B, Özden B, Tuncer Y, Sanlibaba P, Akçelik M (2007). Technological characterization of wild-type *Lactococcus lactis* strains isolated from raw milk and traditional fermented milk products in Turkey. *Lait*, 87, 521-543.

173. Palmer J (1991). *Detergent and disinfectants. residues and contaminants in milk and milk products*. Chapter 11. Belgium: IDF Special Issue 9101, pp, 173-189.
174. Park DL (2002). Effect of processing on aflatoxin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 504, 173–179.
175. Park YW (2009). *Overview of Bioactive Components in Milk and Dairy Products*. In: *Bioactive Components in Milk and Dairy Products*, (WileyBlackwell Publishers), Ames, Iowa and Oxford, England. pp, 3-14.
176. Park YW, Nam MS (2015). Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A review, *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.*, 35(6), 831-840.
177. Parker TG, Dalgleish DG (1981). Binding of calcium ions to bovine β -casein. *J. Dairy Res*, 48, 71.
178. Paulsson MA, Svensson U, Kishore AR, Naidu AS (1993). Thermal behavior of bovine lactoferrin in water and its relation to bacterial interaction and antibacterial activity. *Journal of Dairy Science*, 76, 3711-3720.
179. Pavlickova S, Klancnik A, Dolezalova M, Mozina SS, Holko I (2017). Antibiotic resistance, virulence factors and biofilm formation ability in *Escherichia coli* strains isolated from chicken meat and wildlife in the Czech Republic. *J. Environ Sci Health* 52(8), 570-57.
180. Pereira PC (2014). Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*, 30, 619-627.
181. Pestka JJ (2007). Deoxynivalenol: Toxicity, mechanisms and animal health risks. *Animal Feed Science and Technology*, 137, 283-298.
182. Pohland AE, Nesheim S, Friedman L (1992). Ochratoxin A: A review (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 64, 1029.
183. Prandini A, Tansini G, Sigolo S, Filippi L, Laporta M, Piva G (2009). On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products. *Food and Chemical Toxicology* 47, 984–991.
184. Price J, Carter HR (1967). An outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella* Indiana. *Public Health Rep*, 82, 551.
185. Quigley L, O'sullivan O, Stanton C, Beresford TP, Ross RP, Fitzgerald GF, Cotter PD (2013). The complex microbiota of raw milk. *FEMS Microbiol. Rev*, 37, 664-698.
186. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC (2002). *Veterinary Microbiology & Microbial Disease*. Blackwell Science Ltd, pp, 72–73, 468–469.

187. Quinn, PJ, Carte ME, Markey BK, Carter GR (1994). *Clinical Veterinary Microbiology*, Mosby-Year Book Europe Limited, London: Lynton House, Tavistock Square. pp, 7-12.
188. Rahn K, Renwick SA, Johnson RP, Wilson JB, Clarke RC, Alves D, Mcewen S, Lior H, Spika J (1997). Persistence of Escherichia coli O157:H7 in dairy cattle and the dairy farm environment. *Epidemiol. Infect.*, 119, 251-259.
189. Raikos V (2010). Effect of heat treatment on milk protein functionality at emulsion interfaces. A review. *Food Hydrocolloids*, 24(4), 259-265.
190. Ray PR, Sen C (2019). Biochemical Residues in Milk and Milk Products - A Review. *Indian J. Anim. Hlth.*, 58(2), 145-152.
191. Renner E (1983). *Milk and dairy products in human nutrition*. Germany: VV-GmbH Volkswirtschaftlicher Verlag, pp.450.
192. Riedl MA, Casillas AM (2003). Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 68, 1781-1790.
193. Rokka M, Eerola S, Perttilä U, Rossow L, Venäläinen E, Valkonen E, Valaja J, Peltonen K (2005). He residue levels of narasin in eggs of laying hens fed with unmedicated and medicated feed. *Mol Nutr Food Res* 49, 38-42.
194. Rybak O (2014). The role of milk proteins in the structure formation of dairy products. *Food Technologies*, 3(3), 499-514.
195. Samanidou V, Nisyriou S (2008). Multi-residue methods for confirmatory determination of antibiotics in milk. *J Sep Sci* 31, 2068-2090.
196. Sanaa M, Poutrel B, Menard JL, Serieys F (1993). Risk Factors Associated with Contamination of Raw Milk by *Listeria monocytogenes* in Dairy Farms. *J. Dairy Sci*, 76, 2891–2898.
197. Sarkar S (2016). Microbiological safety concerns of raw milk. *Journal of Food Nutrition and Dietetics*, 1(2), 1- 7.
198. Sawant AA, Sordillo LM, Jayarao BMA (2005). Survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. *J. Dairy Sci*, 88, 2991-2999.
199. Sayler A (2009). *Hazard Analysis (Appraisal) Critical Control Point (HACCP) in Milk Processing—A Practical Overview*. In: Milk Processing and Quality Management. Ed: Tamime AY. UK: Dairy Science and Technology Consultant Ayr, pp, 267-269.
200. Schaafsma G (1989). Effects of heat treatment on the nutritional value of milk. *Bulletin of the International Dairy Federation*, 238, 68-70.
201. Schanbacher FL, Talhouk RS, Murray FA (1997). Biology and origin of bioactive peptides in milk. *Livestock Production Science*, 50, 105-123.

202. Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, Hightower AW, Johnson SE, King SH, Nicholls ES, Broome CV (1983). Epidemic listeriosis-evidence for transmission by food. *N Engl J Med*, 308, 203-206.
203. Schuchat A, Deaver K, Wenger JD, Plikaytis BD (1992). Role of food in sporadic listeriosis I: case-control study of dietary risk factors. *JAMA*, 267, 2041-2045.
204. Sci Com (2011). Advice 15-2011 of 14 October 2011 of the Scientific Committee of the FASFC on the risk/benefit evaluation of raw cow milk consumption and the effect of heat treatment on these risks and benefits. Available online (13.10.2014 tarihinde <http://www.favvafsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/documents/ADVIES15-2011NLDOSIER2010-25.pdf> adresinden erişilmiştir).
205. Sci Com (2013). Advice 11-2013 of 22 March 2013 of the Scientific Committee of the FASFC on the evaluation of the risks and benefits of the consumption of raw milk from animal species other than cows. Available online (13.10.2014 tarihinde http://www.favvafsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/documents/ADVIES11-2013_NL_DossierSciCom2012-12.pdf adresinden erişilmiştir).
206. Severin S, Wenshui X (2005). Milk Biologically Active Components as Nutraceuticals: Review, *Cri. Rev. Food Sci. Nutr.*, 45, 645-656.
207. Sharif A, Tunail N (1991). Çeşitli yörelere ait çiğ sütler ile Ankara piyasasında satılan pastörize sütlerde *L. monocytogenes* kontaminasyonunun araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 25, 15-20.
208. Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2008). *Food composition and nutrition tables* (7th ed.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, pp, 1364.
209. Srednik ME, Usongo V, Lépine S, Janvier X, Archambault M, Gentilini ER (2018). Characterisation of Staphylococcus aureus strains isolated from mastitis bovine milk in Argentina. *J. Dairy Res*, 85, 57-63.
210. Steijns JM, van Hooijdonk ACM (2000). Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *British Journal of Nutrition*, 84, 11-17.
211. Sumedha B, Gade RM, Rajurkar S, Raut A, Uike P, Bhojar A (2019). Antibioqram and Biofilm Phenotypic Characterization of *E. coli* Isolates from Milk and Environmental Sources. *Int.J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 8(3), 2322-2328.

212. Swaisgood HE (1986). Chemistry of Milk Protein in Developments, In: *Dairy Chemistry* 1st ed, London and New York: Elsevier Applied Science Publishers Ltd. pp, 1-60.
213. Tadesse HA, Gidey NB, Workelule K, Hailu H, Gidey S, Bsrat A, Taddele H (2018). Antimicrobial Resistance Profile of *E.coli* Isolated from Raw Cow Milk and Fresh Fruit Juice in Mekelle, Tigray, Ethiopia. *Veterinary Medicine International*, pp, 1-7.
214. Tambekhar D, Bhutada S (2010). Studies on antimicrobial activity and characteristics of bacteriocins produced by *Lactobacillus* strains isolated from milk of domestic animals. *The Internet Journal of Microbiology*, 8(12), 1-5.
215. Tayar M (2010). *Gıda Güvenliği*. İstanbul: T.C. Marmara Belediyeler Birliği Yayınları.
216. Teh AHT, Lee SM, Dykes GA (2014). Does *Campylobacter jejuni* form biofilms in food-related environments? *Appl Environ Microbiol*, 80(17), 5154–5160.
217. Tekinşen KK, Özdemir Z (2006). Prevalence of foodborne pathogens in Turkish Van otlu (herb) cheese. *Food Control*, 17, 707-711.
218. Telli AE, Doğruer Y (2014). Keçi Sütünde Biyoaktif Bileşenler, *Anim. Health Prod and Hyg.*, 3(1), 264- 271.
219. Tennant DR (1997). *Food Chemical Risk Analysis*. Blakie Academic and Professional. (1st edn.), Chapman and Hall, UK, pp, 381-398.
220. Thoen C, Lobue P, de Kantor I (2006). The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. *Veterinary Microbiology*, 112, 339–345.
221. Thornley JR (2001). Got hormone-free milk: your state may have enough interest to let you Know. *Indiana Law J*, 76, 785.
222. Tola M, Kebede B (2016). Occurrence, importance and control of mycotoxins: A review. *Cogent Food & Agriculture* 2, 1191103.
223. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin. Microbiol. Rev.*, 28, 603-661.
224. Touch V, Deeth HC (2009). Microbiology of raw and market milks. In: *Milk processing and quality management*, AY Tamime (Ed.). West Sussex: Blackwell Publishing Ltd, pp, 48-71.
225. Trevisi E, Zecconi A, Cogrossi S, Razzuoli E, Grossi P, Amadori M (2014). Strategies for reduced antibiotic usage in dairy cattle farms. *Res. Vet. Sci*, 96, 229-233.

226. Tsakiris IN, Tzatzarakis MN, Alegakis AK, Vlachou MI, Renieri EA, Tsatsakis AM (2013). Risk assessment scenarios of children's exposure to aflatoxin M1 residues in different milk types from the Greek market. *Food and Chemical Toxicology*, 56, 261–265.
227. Üçüncü M (2010). *Gıdaların Ambalajlanması*. İzmir, Türkiye: Ege Üniversitesi Basım Evi. s:656-679.
228. van Neerven RJJ, Knol EF, Heck JML, Savelkoul HFJ (2012). Which factors in raw cow's milk contribute to protection against allergies? *J Allergy Clin Immunol.*, 130, 853-858.
229. Verraes C, Claeys W, Cardoen S, Daube G, De Zutter L, Imberechts H, Dierick K, Herman L (2014). A review of the microbiological hazards of raw milk from animal species other than cows. *International Dairy Journal*, 39(1), 121-130.
230. Verraes C, Vlaemynck G, Van Weyenberg S, De Zutter L, Daube G, Sindic M, Uyttendaele M, Herman L (2015). A review of the microbiological hazards of dairy products made from raw milk. *International Dairy Journal.*, 50, 32-44.
231. Villani F, Aponte M, Blaiotta G, Mauriello G, Pepe O, Moschetti G (2001). Detection and characterization of a bacteriocin, garviecin L1-5, produced by *Lactococcus garvieae* isolated from raw cow's milk. *Journal of Applied Microbiology*, 90, 430-439.
232. Voss KA, Smith GW, Haschek WM (2007). Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology*, 137, 299-325.
233. Vrankes AP, Popovic M, Jevtic M (2015). Raw milk consumption and health. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, 143(1-2), 87-92.
234. Wagner M, Melzner D, Bago Z, Winter P, Egerbacher M, Schilcher F, Zangana A, Schoder D (2005). Outbreak of clinical listeriosis in sheep: evaluation from possible contamination routes from feed to raw produce and humans. *J Vet Med B*, 52, 278–283.
235. Walstra P, Jeness R (1984). Dairy chemistry and physics. New York: John Wiley & Sons, pp, 467.
236. Walstra P, Wouters JTM, Geurts TJ (2006). *Dairy Science and Technology*, 2nd edn, Boca Raton, FL: CRC Press.
237. Wang W, Lin X, Jiang T, Peng Z, Xu J, Yi L, Li F, Fanning S, Baloch Z (2018). Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* cultured from raw milk taken from dairy cows with mastitis in Beijing, China. *Front Microbiol*, 9, 1123.

238. Weeks CE, King RL (1985). Bioavailability of calcium in heat-processed milk. *Journal of Food Science*, 50, 1101-1105.
239. Weidenbach A, Petzinger E (2004). Ochratoxin A: Toxicology of an abundant mycotoxin. *Curr Top Pharmacol*, 8, 235–250.
240. Williamson S, Finucane E, Ellis H, Gamsu HR (1978). Effect of heat treatment of human milk on absorption of nitrogen, fat, sodium, calcium, and phosphorus by preterm infants. *Archives of Disease in Childhood*, 53, 555-563.
241. Wouters JTM, Ayad EHE, Hugenholtz J, Smit G (2002). Microbes from raw milk for fermented dairy products. *Int Dairy J*, 12, 91–109.
242. Yerlikaya O, Karagözlü C (2008). İnsan Beslenmesinde İnek Sütü. (Türkiye 10. Gıda Kongresi), Atatürk Üniversitesi, Erzurum, s, 805-808.
243. Yıldız Akgül F, Karaman AD (2017). Süt Ürünlerinde Serum Protein İzolatı Kullanımı, *ADÜ Ziraat Dergisi*, 14(1), 95-99.
244. Yılmaz T, Moyer B, MacDonell RE, Cordero-Coma M, Gallagher MJ (2009). Outbreaks associated with unpasteurized milk and soft cheese: an overview of consumer safety. *Food Protection Trends*, 29, 211–222.
245. Zain ME (2011). Impact of mycotoxins on humans and animals. *Journal of Saudi Chemical Society*, 15, 129-144.
246. Zurera-Cosano G, Moreno-Rojas R, Amaro-Lopez M (1994). Effect of processing on contents and relationships of mineral elements of milk. *Food Chemistry*, 51, 75-78.

Bölüm 2

Köpeklerde Güç Doğumda Tedavi Seçenekleri

Çağla Nur KÜÇÜKBEKİR¹

¹ Vet. Hek. Dr.; Serbest Veteriner Hekim
caglakucukbekir@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-9687-1702

ÖZET

Güç doğum, doğumun dışarıdan herhangi bir müdahale gerektirmeden gerçekleşmemesidir. Güç doğumun insidansı değişken olsa da Brachiocephalic ırklarda daha yüksektir. Güç doğumlar maternal veya fetal kaynaklı sebeplerden meydana gelir. Annenin ve fetüsün sağlık durumuna göre medikal tedavi uygulanabilir. Güç doğumun tedavisinde sıklıkla oksitosin ve kalsiyum glukonat gibi tıbbi ajanlar kullanılır. Medikal tedaviden sonuç alınamazsa operatif tedavi uygulanır. Cerrahi müdahale olarak operasyon sezaryen en sık kullanılan yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Güç doğum, köpek, sezaryen, oksitosin.

ABSTRACT

Dystocia is the inability to give birth without any external intervention. Although the incidence of dystocia is variable, it is higher in Brachiocephalic breeds. Dystocia occur due to maternal or fetal origins. Medical treatment can be applied according to the health status of the mother and the fetus. Medical agents such as oxytocin and calcium gluconate are often used in the treatment of dystocia. If medical treatment fails, operative treatment is applied. As a surgical intervention, cesarean section is the most commonly used method.

Key Words: Dystocia, dog, cesarean, oxytocin.

GİRİŞ

Distosi, cinsler arası farklılıklar, yavruların büyüklüğü, yavrunun dışarı atılma süresi gibi faktörlere dayanan, yavruların dışarı atılımında meydana gelen zorluktur (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141). İnsidansı değişken olsa da (O'Neill vd., 2017:81, Hollinshead ve Hannon, 2017:62), tüm doğumların yaklaşık %5'i kadardır (Pretzer, 2008:332) ve oldukça yaygın acil bir durumdur (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12). Minyatür ve Brachiosephalic ırklar distosiye yatkındır (Purohit ve Gaur, 2004:90). Distosi, doğum kanalı, uterin ve abdominal kuvvetler gibi maternal kaynaklı ya da yavrunun büyük olması, fetal malprezentasyon, fetal ölüm gibi fetal kaynaklı nedenlerden meydana gelmektedir. Distosi teşhisini zamanında koymak oldukça önemlidir (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141). Aksi takdirde, doğumun süresi uzadıkça yavruların ve annenin ölüm oranı artabilir. Normal doğum sürecinin iyi bilinmesi, anormallikleri belirlemede ve tıbbi veya cerrahi müdahalenin zamanında yapılması bakımından oldukça önem taşır (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12). Ancak, köpeğin cinsi, yavruların boyutu, ilaçlara verilen yanıt ya da doğumların arasında geçen sürelerdeki farklılıklar yaklaşım konusunda belirsizliğe sebep olabilmektedir. Yapılan müdahalelerin amacı, yenidoğanın hayatta kalma şansını artırmak ve anneyi korumaktır (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141).

Normal Doğum

Dişi köpeklerdeki gebelik süresi, ovulasyona ve fertilizasyona bağlı olmakla birlikte ortalama 63 ± 24 saat veya 61 gündür. Büyük yavrular küçük olanlara göre daha erken doğar. Küçük ırkların gebelik süreleri ise büyük ırklara kıyasla daha azdır (von Heimendahl ve Cariou, 2009:254). Normal doğum üç aşamalıdır. Birinci aşama uterusun ve serviksin doğum için hazırlanma aşamasıdır. İkinci aşaması doğumun gerçekleştiği aktif olan aşamadır. Üçüncü aşama ise yavru zarlarının atıldığı son aşamadır (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12). Köpeklerde doğum genel olarak 4-18 saat arası sürer. Çoğu dişi köpeğin vücut sıcaklığında, doğumun başlamadan 12-24 saat önce 1°C düşüş meydana gelir (Concannon vd., 1989:3).

Doğumun birinci aşaması fetal zarların yırtılmasıyla başlar ve yaklaşık 6-12 saat arası sürer. Bu evrede dışarıdan belli olmayan birçok uterus kasılması meydana gelir. Köpekte huzursuzluk görülür. Vulvar akıntı ya çok az ya da hiç yoktur. İlk yavru allantokorionik membranın yırtılmasının ardından 4 saat içinde doğar (Gendler vd., 2007:551).

Doğumun ikinci aşaması doğumun meydana geldiği aşamadır (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12) ve yavru boyutuna, ırka bağlı olarak değişkenlik

göstermekle birlikte ortalama 4-18 saat sürer. Bu aşamada abdominal baskı vardır ve zaman zaman kusma şekillenebilir. Yavrular ortalama 30-60 dakika arayla doğarlar (Concannon vd., 1989:3). Son yavrunun doğmasıyla birlikte ikinci aşama sona erer (Gendler vd., 2007:551).

Doğumun üçüncü ve son aşaması plasentanın geçiş aşamasıdır ve genellikle ikinci evreyle birlikte meydana gelir. Plasentalar yavrularla birlikte dışarı atılır. Zarların doğumla atılmadığı durumlara dişi köpeklerde sık rastlanmaz (Bennett, 1974:101).

Güç Doğum

Distosi zor doğum olarak tanımlanır ve birçok sebebi vardır (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12). Maternal kaynaklı veya fetal kaynaklıdır (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141). Ancak maternal kaynaklı distosiler daha sık görülmektedir (Darvelid ve Linda-Forsberg, 1994:402). Yaşlı köpekler genç köpeklere kıyasla distosiye daha eğilimlidir. Altı yaşından büyük köpeklerde distosi insidansı altı yaşından küçük olanlara göre daha yüksektir (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141). Distoside gebelik süresi, enfeksiyon ya da anormal akıntının olup olmaması, varsa önceki doğumla ilgili problemler, çiftleşme tarihi, ölü yavru doğup doğmadığı, önceki doğumla arasında geçen süre mutlaka öğrenilmelidir (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Jackson, 2004:141). Ardından annenin klinik ve genital organ muayenesi yapılmalıdır. Burada vulvada akıntı varlığı ve doğum kanalında yavru varsa prezentasyon ve pozisyonu kontrol edilmelidir (Johnston vd., 2001:206).

Uterus tembelliği, pelvik kanalın darlığı, anormal maternal yumuşak yapılar ve uterus anormallikleri, distosinin maternal kaynaklı sebepleridir (Purohit ve Gaur, 2004:90). Dişi köpeklerde vakaların %75'i maternal distosidir (Darvelid ve Linda-Forsberg, 1994:402, Stolla vd., 1999:145). Maternal nedenlerden en yaygın görüleni primer ve sekonder uterus tembelliğidir (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Alaçam, 1998:437, Jackson, 2004:141). Sepsis, yaş, genetik, hastalık gibi birçok sebepten dolayı görülebilir (Münnich ve Küchenmeister, 2009:141). Yavruların fazla büyük olması ve yavru zarlarındaki hidrops, uterusun aşırı gerilmesine sebep olur ve miyometriyal kontraksiyonları engelleyerek primer uterus tembelliği oluşmasına yol açar (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Alaçam, 1998:437, Jackson, 2004:141). Primer uterus tembelliğinde uterus kontraksiyonları yetersizdir ya da hiç yoktur. Bu durumda yavrular yumuşak doğum kanalına doğru ilerleyemez. Çoğunlukla vulvadan gelen yeşilimsi-siyah bir akıntı (uteroverdin) görülür (Bennett, 1974:101). Sekonder uterus tembelliğinde ise kontraksiyonlar başlar ancak bir süre sonra durur. En büyük sebebi yavrunun doğum kanalına sıkışmasıdır. Kanala sıkışan yavru

dışarı çıkamaz ve distosiye sebep olur (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Alaçam, 1998:437, Jackson, 2004:141). Maternal sebeplerin diğerleri de pelvis çapının dar, yavrunun başının büyük olmasıdır (Feldman ve Nelson, 1996:1016).

Dişi köpeklerde fetal kaynaklı distosi daha az görülmektedir. Fetüsün yanlış duruşu, aşırı büyük olması, malformasyonu ve ölümü, distosinin fetal kaynaklı sebepleridir (Jackson, 1995:115). Fetal distosi görülme oranı %24,7'dir (Darvelid ve Linda-Forsberg, 1994:402). Yavrunun fazla büyük olması en büyük fetal kaynaklı distosi sebebidir. Bunu ırklar arasındaki farklar takip eder. Bulldog, Boston Terrier, Scottish Terrier gibi Brachiocephalic ırklar küçük ve dar pelvise sahip olmalarından ötürü distosiye yatkındır. Yavrunun presentasyon ve pozisyonundaki bozukluklar da fetal kaynaklı sebepler arasındadır (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Alaçam, 1998:437, Johnston vd., 2001:206, Wykes ve Olson, 2003:1510). Yavrunun uterustaki anormal şekilde gelişimi ve fetüsün ölü olması durumlarında da güç doğumlar görülmektedir (Alaçam, 1998:437).

TEDAVİ

Güç doğumda tedavi seçeneğini belirlemede, güç doğuma sebep olan durum, doğumun ikinci evresinin süresi, anne ve yavrunun durumu gibi olgular belirlenmelidir (Alaçam, 1998:437). Distosi şikayetiyle gelen bir köpekte öncelikle, üreme tarihleri, varsa geçmiş distosi öyküsü, sağlık problemleri gibi bilgileri içeren detaylı bir anamnez alınmalıdır. Ardından tam bir fiziksel muayene yapılmalıdır (Runcan ve Coutinho da Silva, 2018:12). Eğer elle muayenede doğum kanalında fetüs tespit edilirse, yavaşça bir müdahaleyle çıkmasına yardımcı olunmalıdır. Olası pelvik obstrüksiyonu ve yavruların sayısını belirlemek amacıyla radyografiden yapılmalıdır (Laliberte, 1986:812). Radyografi ile fetüslerin bireysel yapıları, sayısı, boyutları, yeri ve maternal pelvik morfoloji belirlenebilmektedir (Farrow, 1978:24).

Vajinal kanalda yavru yoksa fetüslerin canlılığını tespit etmek için ultrasonografik muayeneden yararlanılmalıdır. Ultrasonografik muayene ile fetüslerin canlılığı, malformasyonlar, plasentanın bütünlüğü, fetal distres belirlenebilir (Davidson, 1998:123). Fetüsün kalp hızının azalması ve fetal bağırsak hareketliliği distres belirteçleridir (von Heimendahl ve Cariou, 2009:254). Hipoksi varlığında fetüsün kalp atımları yavaşlar. Fetal kalp hızının dakikada 180'nin altına düşmesi fetal stresi gösterir. Eğer fetüsün kalp hızı devamlı olarak dakikada 150'nin altında ise derin fetal stres vardır ve acil operasyon gereklidir (Smith, 2012:489).

Medikal Tedavi

Annenin sağlığında herhangi bir problem yoksa, doğumun süresi fazla uzamamışsa, servikste dilatasyon varsa, fetüs boyutu normal ise ve ultrasonografik muayenede fetal stres saptanmadıysa medikal tedavi endikedir (Johnston vd., 2001:206). Altta yatan anormallikleri düzeltmek tedavinin başlıca amacıdır (Traas, 2008:337). Eğer doğum kanalı tıkanıklığı var ise medikal tedavi kontrendikedir. Medikal tedavi ile uterus kontraksiyonları güçlendiğinden, tıbbi tedavinin yanlış uygulanması uterus komplikasyonlara sebep olabilir. (Pretzer, 2008:332).

Medikal tedavi amacıyla oksitosin ve kalsiyum glukonat en yaygın kullanılan ajanlardır (Pretzer, 2008:332). Uterus kontraksiyonlarının zayıf ve seyrek olması durumunda, oksitosin etkin değilse ya da hipokalsemi meydana gelmişse kalsiyum glukonat kullanılabilir. Ek olarak, hipoglisemi varlığında da dekstroz infüzyonu yapılabilir (von Heimendahl ve Cariou, 2009:254).

Distoside Tedavisinde Kullanılan Medikal İlaçlar

Oksitosin

Oksitosin, hipotalamik nöronların endojen olarak ürettiği bir peptid hormondur. Hipotalamik nöronlar, hipofizin arka lobundaki sinir uçlarından oksitosinin salınmasını sağlar (Senger, 2003:100). Oksitosin kan dolaşımına katılana kadar hipofizin arka lobunda sinir salgılayıcı madde olarak depo edilir. Oksitosin, uterus miyofibrillerinin sodyum geçirgenliğini artırarak, miyometriyumda sürekli kontraksiyonlara sebep olur (Klonoff ve Karam, 1995:561). Kalsiyum akışını miyometriyal hücrelere doğru yaparak, uterus kontraksiyonlarının sıklaşmasını ve gücünün artmasını sağlar. Ayrıca, doğumdan sonraki dönemde uterustaki kanamanın kontrol altına alınmasında ve plasentanın atılımına yardımcı olur (Davidson, 2001:305). Gebelikte ve doğumda, miyometriyumun oksitosin olan duyarlılığı artar. Plazma oksitosin konsantrasyonları, doğum sırasında gebeliğin son dönemlerine kıyasla daha yüksek ve daha değişkendir (Klarenbeek vd., 2007:1169). Doğumda kontraksiyonların başlamasıyla birlikte plazma oksitosin sekresyonu da artmaktadır (Olsson vd., 2003:1). Oksitosinin başka bir hedef organı da miyoepitelyal hücrelerdir. Miyoepitel hücreler uyarılması kontraksiyonlara ve sütün salgılanmasına sebep olur. Oksitosinin ayrıca annelik davranışında da etkisi olduğu bilinmektedir (Argiolas ve Gessa, 1991:217).

Oksitosin, distoside obstrüksiyon durumlarında kesinlikle kullanılmamalıdır (Humm vd., 2010:353). Oksitosin plazma proteinlerine bağlanmaz ve yarılanma ömrü 5 dakikadır (Klonoff, 1995:561). Doğru bir şekilde uygulandığında toksisitesi nadirdir (Van Der Weijden ve Taverne, 1994:20). Yüksek dozlarda

uygulandığında ise, hipertonik kasılmalara sebep olarak uterusun yırtılmasına, plasentanın ayrılmasına ve fetüsün ölümüne neden olabilir (Plumb, 2005:849). Göbekteki damarların daralması ya da annede vazodilatasyon ve hipotansiyon oksitosinin olası diğer yan etkileri arasındadır (Johnston vd., 2001:206).

Oksitosin köpeklerde 5-20 U, kas içi uygulaması yüksek dozlar olarak bildirilmiştir (Jutkowitz, 2005:397). Kontraksiyonların sıklığının artmasında 0,5-2 U arası dozlar daha etkilidir (Copley, 2002:375, Davidson, 2001:305). Başlangıç dozu olarak 0,1 U/kg uygulanır ve doz aşamalı olarak en fazla 2 U/kg' a kadar yükseltilebilir (Johnston vd., 2001:206). Oksitosinin fazla yüksek dozları uterusu tetaniye, fetüsteki kan akımının azalmasına sebep olabilir (Davidson, 2001:305). Eğer oksitosin uygulamasının ardından doğum gerçekleşmemişse 30 dakika sonra doz tekrarı yapılabilir. Yavrunun doğup, doğumun devam etmesi durumunda, kalan yavruların doğmasına yardımcı olmak adına 30 dakikada bir oksitosin uygulaması tekrarlanabilir (von Heimendahl ve Cariou, 2009:254).

Kalsiyum Glukonat

Aktin ve miyozin protein liflerinin birlikte hareketi ile iskelet, düz ve kalp kasları kasılır (Cunningham, 2002:374). Distosinin medikal tedavisinde kalsiyum uygulaması ile bu kasların gücü artmaktadır (Davidson, 1998:123). Oksitosinin tek başına tedaviye yanıt vermediği durumlarda kalsiyum tedavisi yardımcı bir tedavi olarak uygulanmaktadır (Gaudet, 1985:813). Primer uterus tembelliği olan köpeklerde serum kalsiyumunun, miyometriyal kasılmaları normal olanlar ile benzer seviyelerde olması hipokalseminin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (Kraus ve Schwab, 1990:641, Jackson, 1995:115). Medikal tedavide birçok kalsiyum tuzu kullanılmaktadır. Dişi köpeklerde sıklıkla %10 kalsiyum glukonat 0,2 mL/kg damar içi ya da 1-5 mL deri altı dozunda uygulanır (Johnston vd., 2001:206). Uygulama sırasında yan etki olarak kardiyak aritmiler görülebileceğinden dolayı göğüs oskültasyonu yapılmalı ve ilaç yavaş yavaş verilmelidir (Pretzer, 2008:332). Ek olarak, %10 kalsiyum glukonat 20mg/kg dozda deri altı ya da damar içi sıvılara eklenerek yavaş infüzyon olacak şekilde de uygulanabilir (von Heimendahl ve Cariou, 2009:254).

Operatif Tedavi

Distoside medikal tedavi seçenekleri sıklıkla primer uterus tembelliği görülen köpeklerde uygulanan bir yöntemdir. Doğum kanalının tıkanığı ve serviks uterusun yeteri kadar gevşemediği durumlarda medikal tedavi kontrendikedir (Kırşan, 1997, Alaçam, 1998:437). Medikal tedavinin başarısız

olması durumunda ise operatif tedavi gerekmektedir (Feldman ve Nelson, 1996:1016, Gilson, 2002:1517). Köpeklerde güç doğum durumlarında en yaygın olarak başvuru yöntem operasyon sezaryendir (Gilson, 2002:1517, Pearson, 2003). Operasyona, doğum sürecine ve fetal kalp hızına göre karar verilir. Yavrunun ve annenin sağlığı için güç doğuma zamanında müdahale etmek oldukça önemlidir (Traas, 2008:337). Distosi vakalarına %60-80 oranında cerrahi müdahale gerekir (Gilson, 2002:1517).

Sezaryen için en önemli endikasyon fetal kalp hızında azalmaya sebep olan fetal stres durumudur. Fetal kalp hızı dakikada 150'nin altına düşmesi acil olarak kabul edilir ve en kısa zamanda operasyon yapılmalıdır. Uterus kontraksiyonları fetüsün kalp atış hızında kısa süreli bir düşüşe sebep olabilir. Bu da ultrasonografik muayene esnasında yanlış değerlendirmelere sebep olabilir. Bundan dolayı kalp atışı az olan fetüs bir süre sonra tekrardan kontrol edilmeli ve kalp atışının düşüklüğünün sebebinin fetal kaynaklı olduğu kesin olarak belirlenmelidir (Traas, 2008:337). Doğum kanalındaki anormallikler, düzeltilemeyen obstrüktif distosi, uterus rupturu, uterus torsiyonu gibi olgular sezaryen için diğer endike olgulardır (Linde-Forsberg ve Persson, 2007).

SONUÇ

Köpeklerde normal doğumun mekanizmasının bilinmesi, güç doğuma yaklaşımda oldukça önemlidir. Doğumun normal sürecinde meydana gelen herhangi bir anormallik belirlenmeli ve distosi tanısı en kısa sürede koyulmalıdır. Annenin sağlığında bir problem yoksa, doğum uzun süre uzamamışsa, fetal stres şekillenmemişse medikal tedavi uygulanabilir. Ancak medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda operasyon tercih edilmelidir. Sezaryen, yavruların doğumunda bu amaçla en iyi seçenektir. Sonuç olarak, distosiyi zamanında belirlemek, hem annenin hem de yavruların sağlığı için hayati önem taşımaktadır.

REFERANSLAR

1. Alaçam, E. (1998). Karnivorlarda Üreme Süreci ve Sorunları. Editör H. Yılmaz, *Kedi ve Köpek Hastalıkları* (pp. 437-512). Ankara: Medisan Yayınları.
2. Argiolas, A., ve Gessa, G.L. (1991). Central functions of oxytocin. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15, 217-231.
3. Bennett, D. (1974). Canine dystocia – a review of the literature. *Journal of Small Animal Practice*, 15, 101- 117.
4. Concannon, P.W., McCann, J.P., ve Temple, M. (1989). Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy, and parturition in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 39: 3-25.
5. Copley, K. (2002). Comparison of traditional methods for evaluating parturition in the bitch versus using external fetal and uterine monitoring. *Proceedings for the Society of Theriogeneology Annual Conference* (pp. 375-382). Colorado Springs.
6. Cunningham, G.J. (2002). *Textbook of Veterinary Physiology*. USA: Saunders, Elsevier health science.
7. Darvelid, A.W., ve Linda-Forsberg, C. (1994). Dystocia in the bitch: a retrospective study of 182 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 35: 402-7.
8. Davidson, A. (1998). Uterine monitoring during pregnancy. *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology* (pp. 123–125). Baltimore.
9. Davidson, A.P. (2001). Uterine and fetal monitoring in the bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31: 305–13.
10. Farrow, C.S. (1978). Maternal-fetal evaluation in suspected canine dystocia: a radiographic prospective. *Canadian Veterinary Journal*, 19: 24–6.
11. Feldman, E.C., ve Nelson, R.W. (2004). Feline reproduction. Editör R. Kersey, *Canine and feline endocrinology and reproduction* (pp. 1016-45). Philadelphia: WB Saunders.
12. Gaudet, D.A. (1985). Retrospective study of 128 cases of canine dystocia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 21: 813–8.
13. Gendler, A., Brouman, J.D., ve Graf, K.E. (2007). Canine Dystocia: medical and Surgical Management. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 29(9): 551-63.
14. Gilson, S.D. (2003). Cesarean section. Editör D. Slatter, *Textbook of small animal surgery* (pp. 1517-20). Philadelphia, PA: Saunders.

- 15.Hollinshead, F.K., ve Hanlon, D.W. (2017). Factors affecting the reproductive performance of bitches: a prospective cohort study involving 1203 inseminations with fresh and frozen semen. *Theriogenology*, 101: 62-72.
- 16.Humm, K.R., Adamantos, S.E., Benigni, L., Armitage-Chan, E.A., Brockman, D.J., ve Chan, D.L. (2010). Uterine rupture and septic peritonitis following dystocia and assisted delivery in a Great Dane bitch. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46: 353-357.
- 17.Jackson, P.G.G. (2004). Dystocia in dog and cat. Editör P.G.G. Jackson, *Handbook of veterinary obstetrics* (pp.141-66). London: WB Saunders Company.
- 18.Jackson, P.G.G. (1995). *Handbook of Veterinary Obstetrics*. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Co.
- 19.Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R., ve Olson, P.N.S. (2001). Disorders of the canine uterus and uterine tubes (oviducts). Editör R. Kersey, *Canine and feline theriogenology* (pp. 206-24). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- 20.Jutkowitz, L.A. (2005). Reproductive emergencies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35: 397-420.
- 21.Kırşan, İ. (1997). *Veteriner Jinekolojik Endokrinolojide Temel İlkeler*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Masaüstü Yayıncılık Ünitesi.
- 22.Klarenbeek, M., Okkens, A.C., Kooistra, H.S., Mol, J.A., Bevers, M.M., ve Taverne, M.A.M. (2007). Plasma oxytocin concentrations during late pregnancy and parturition in the dog. *Theriogenology*, 68: 1169-76.
- 23.Klonoff, D.C., ve Karam, J.H. (1995). Hypothalamic and pituitary hormones. Editör B.G. Katzung, *Basic and clinical pharmacology* (pp. 561-77). New York: McGraw Hill Medical Books.
- 24.Kraus, A., ve Schwab, A. (1990). Die konzentration des ionisierten unddes gesamtkaiziums im blut von hyndinnen mit wehenschewa"che. *Tiera"rztliche Praxis*, 18: 641-3.
- 25.Laliberte, L. (1986). Pregnancy, obstetrics, and postpartum management of the queen. Editör D.A. Morrow, *Current therapy in theriogenology 2* (pp. 812-21). Philadelphia: Saunders.
- 26.Linde-Forsberg, C., ve Persson, G.A. (2007). A survey of dystocia in the Boxer breed. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49: 8.
- 27.Münnich, A., ve Küchenmeister, U. (2009). Dystocia in numbers – Evidenced-based parameters for intervention in the dog: causes for

- dystocia and treatment recommendations. *Reproduction in Domestic Animal*, 44 (2): 141-7.
28. O'Neill, D.G., O'Sullivan, A.M., Manson, E.A., Church, D.B., Boag, A.K., McGreevy, P.D., ve Brodbelt, D.C. (2017). Canine dystocia in 50 UK first-opinion emergency-care veterinary practices: prevalence and risk factors. *Veterinary Record*, 181: 88.
29. Pearson, H. (2003). Genital surgery in the bitch and queen. Editörler G.H. Arthur, D.E. Noakes, H. Pearson, T.J. Parkinson, *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. London: W.B. Saunders Company.
30. Plumb, D.C. (2005). Oxytocin. Editör D.C. Plumb, *Plumb's veterinary drug handbook* (pp. 849-853). New Jersey: Wiley-Blackwell.
31. Pretzer, S.D. (2008). Medical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology*, 70: 332-6.
32. Purohit, G.N., ve Gaur, M. (2004). Dystocia and its management in the bitch and queen: a review. *Journal of Canine Practice and Research*, 4, 90-100.
33. Runcan, E.E., ve Coutinho da Silva, M.A. (2018). Whelping and dystocia: Maximizing success of medical management. *Topics in Companion Animal Medicine*, 33, 12-16.
34. Senger, P.L. (2003). Regulation of reproduction-nerves, hormones, and target tissues. *Pathways to pregnancy and parturition* (pp. 100-27). Redmond: Current Conceptions, Inc.
35. Smith, F.O. (2012). Guide to Emergency Interception During Parturition in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42: 489-99.
36. Stolla, R., Dusi-Fürber, B., Stengel, B., Schmid, G., Braun, J. (1999). Dystocia in the bitch: A retrospective study. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 86: 145-9.
37. Traas, A.M. (2008). Surgical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology*, 70: 337-342.
38. Van Der Weyden, G.C., Taverne, M.A., Dieleman, S.J., Wurth, Y., Bevers, M.M., ve Van Oord, H.A. (1989). Physiological aspects of pregnancy and parturition in dogs. *Journal of Reproduction and Fertility Supplements*, 39: 211-24.
39. von Heimendahl, A., ve Cariou, M. (2009). Normal parturition and management of dystocia in dogs and cats. *In Practice*, 31: 254-61.
40. Wykes, P.M., ve Olson, P.N. (2003). Normal and abnormal parturition. Editör D.H. Slatter, *Textbook of Small Animal Surgery* (pp. 1510-1517). Philadelphia: Saunders.

Bölüm 3

Kalp Yetersizliğinin Bakım Yönetiminde Hemşirenin Rolü

Dilan DENİZ AKAN¹

¹ Arş. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, deniz.dilan91@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8258-8658

ÖZET

GİRİŞ

Sağlık sistemindeki tüm gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümler hala en yaygın ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Rajan ve ark., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan veriler, her yıl tahmini 17.9 milyon insanın KVH nedeniyle yaşamını yitirdiğini göstermektedir (WHO, 2021). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 2021 yılında ABD'nde KVH kaynaklı yaklaşık 695.000 ölüm olduğunu rapor etmektedir (CDC, 2021). KVH arasında hipertansiyon, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler, romatizmal kalp hastalıkları ve kalp yetersizliği yer almaktadır. KVH arasında önemli bir yere sahip olan kalp yetersizliği (KY), dünya çapında yaklaşık 26 milyon kişiyi etkileyen, hastaların yaşam kalitesini düşüren, morbidite, mortalite ve sağlık bakım yükünü artıran ciddi bir sağlık sorunudur (Bowen ve ark., 2020).

Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği, yapısal ya da fonksiyonel kardiyak bozukluk kaynaklı ventrikül dolum kapasitesi veya ejeksiyonda azalma ile karakterize yüksek natriüretik peptit seviyeleri ve/veya pulmoner veya sistemik konjesyonun objektif kanıtı ile desteklenen semptom ve/veya bulguların olduğu kronik, ilerleyici klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Bozkurt ve ark., 2021; Savarese ve ark., 2022). Yaş ile birlikte prevalansı artan KY, nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik ve ayak bileklerinde şişme gibi semptomlar ile birlikte ral, periferik ödem, jugular venöz dolgunluk gibi fizik muayene bulguları ile karakterizedir (McDonagh ve ark., 2021).

Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde yaşa göre KY insidansında düşüş bildirilmekle birlikte beklenen yaşam süresinin uzaması, kronik hastalıklardaki artış gibi faktörlere bağlı olarak yaşla beraber KY prevalansında ciddi bir artış olduğu rapor edilmektedir (McDonagh ve ark., 2021). Küresel çapta 26 milyon insanı etkileyen KY'nin 2030 yılına kadar prevalansının %25 artış göstereceği tahmin edilmektedir (DiNicolantonio ve ark., 2016).

2018 yılında ABD'de yaklaşık 380 bin kişinin KY nedeniyle hayatını kaybettiği, altı milyondan fazla yetişkinin ise HF ile yaşamaya devam ettiği belirtilmektedir (Virani ve ark., 2020). 2030 yılında bu oranın sekiz milyonu geçeceği tahmin edilmektedir (Khan ve ark., 2019). Yaşlanan nüfusa bağlı olarak ABD, Avrupa ve Asya ülkelerinde KY prevalansının arttığı bildirilmiştir

(Timmis ve ark., 2022). KY, hastaneye yatış oranları nedeniyle ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (Tsao ve ark., 2023).

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin gerçekleştirmiş olduğu HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey) çalışması verilerine göre, ülkemizde 35 yaş ve üzeri bireylerde KY prevalansı mutlak değeri %2.9 olarak rapor edilmiştir. Bu da ülkemizde yaklaşık üç milyon KY tanılı erişkin olduğu anlamına gelmektedir. HAPPY sonuçları incelendiğinde, Avrupa ülkelerine göre daha genç bir nüfusa sahip olmamıza rağmen ülkemizdeki KY prevalansının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (Değertekin ve ark. 2012).

Kalp Yetersizliği Fizyopatolojisi

Kalp yetersizliğinin altta yatan nedenlerinden kaynaklı ventrikül sistol veya diyastol ya da her ikisi birden bozulur ve kardiyak debi düşer. Azalmış kardiyak debiye cevap olarak kompanzasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla dolaşımda epinefrin, norepinefrin, endotelin ve sitokin düzeyleri yükselir. Böylelikle kalp hızında artış görülerek taşikardi oluşur (Soine, 2010; La Franca ve ark., 2021).

Azalmış renal perfüzyona yanıt olarak böbreklerden renin salınımı başlar ve Renin-Anjiotesnsin ve Aldosteron Sistemi (RAAS) aktive olur. Böylelikle sodyum ve su tutulumu gerçekleşir, damarlarda vazokonstriksiyon olur. SSS ve RAAS'ın etkisiyle endotel disfonksiyonu gelişir ve koroner damarlarda vazokonstriksiyona eğilim artar. Yetersiz olan kalp debisini yükseltmeye yönelik gelişen bu kompansevar yanıtlar bir süre sonra kardiyak anomalinin ağırlaşmasına, kardiyak debinin azalmasına, kalbin iş yükünün ve semptomların artmasına neden olur. Kalbin iş yükü arttıkça miyofibrillerin kontraktilesi azalır; bu azalma ile ventriküldeki diyastol sonu volüm ve miyokardın duvar gerilimi artar. Sonuçta ventrikül dilatasyonu gelişir ve bu miyokard hipertrofisi ile sonuçlanır (Soine, 2010; La Franca ve ark., 2021).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kalp yetersizliği etiyojisi ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, temelde kalp yetersizliğine neden olan faktörler koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiopati, konjenital kalp hastalıkları, perikard hastalıkları, aritmiler, miyokardit, metabolik problemler (hipo-hipertiroidi, akromegali, cushing sendromu, hemokromatozis, diyabet, obezite), tütün kullanımı, alkol alımı, toksinler, infektif, infiltratif (sarkoid, amiloid) ve genetik nedenler olarak sıralanabilir (Sharma ve Kalra, 2009).

Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Literatürde, KY sınıflandırması ile ilgili farklı sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Bunlar; fonksiyonel kapasiteyi ve KY semptom şiddetini temel alan New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflaması (Tablo 1.), kalbin yapısal anormalisi ve hastalığın ilerlemesini temel alan Amerika Kardiyoloji Birliği (ACC/AHA) sınıflaması (Tablo 2.) ve ejeksiyon fraksiyonunu temel alan sınıflamadır (Tablo 3.) (McDonagh ve ark., 2021).

Tablo 1. Fonksiyonel Kapasite ve Semptomlara Yönelik
NYHA KY Sınıflaması

Sınıf	Tanım	Terminoloji
1	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük yaşamsal faaliyetler KY semptomlarına neden olmaz	Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu
2	Hafif fiziksel kısıtlanma mevcut. İstirahatte semptomlar görülmez fakat günlük yaşamsal faaliyetler KY semptomlarına neden olur	Hafif dereceli KY
3	Ciddi fiziksel kısıtlanma mevcut. İstirahatte semptomlar görülmez fakat günlük sıradan faaliyetlerin altında KY semptomları mevcuttur	Orta dereceli KY
4	İstirahat ya da herhangi bir aktivite esnasında semptomlar mevcut.	Ağır KY

Kaynak: McDonagh, T. A., Metra, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 42(36), 3599–3726.

Tablo 2. ACC/AHA KY Sınıflaması

Evre	ACC/AHA Sınıflaması
A	KY için risk yüksek ancak KY semptomları ya da yapısal kalp hastalığı olmayanlar
B	Yapısal kalp hastalığı bulunan ancak KY semptom ya da bulgusu olmayanlar
C	Yapısal kalp hastalığı ile birlikte KY semptomları olanlar
D	Özellikli müdahale gerektiren refrakter KY

Kaynak: McDonagh, T. A., Metra, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 42(36), 3599–3726.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (SVEF) temel alan sınıflamaya göre üç tip KY bulunmaktadır. SVEF \leq %40 ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), SVEF %41–49 arasında ise hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY (hafif azalmış EF-KY), SVEF \geq %50 olup KY semptom ve bulgularıyla birlikte yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormallikler görülmesi ya da yükselmiş natriüretik peptitleri olan hastalar ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) şeklinde sınıflandırılmaktadır (McDonagh ve ark., 2021).

Tablo 3. 2021 ESC Kılavuzuna Göre DEF-KY, Hafif Azalmış EF-KY ve KEF-KY Tanı Kriterleri

DEF-KY	Hafif Azalmış EF-KY	KEF-KY
- Tipik KY belirtileri	- Tipik KY belirtileri	- Tipik KY belirtileri
- Tipik KY bulguları	- Tipik KY bulguları	- Tipik KY bulguları
- SVEF \leq %40	- SVEF %41-49	- SVEF \geq %50

Kaynak: McDonagh, T. A., Metra, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 42(36), 3599–3726.

Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisinde temel hedefler; etiyolojik nedenlerin tespiti ve tadavisi, miyokard kontraktilesinin artırılması, optimum su/sodyum dengesini sürdürülmesi ve kalbin iş yükünün azaltılmasıdır. KY tedavisi; farmakolojik, non-farmakolojik ve girişimsel tedaviler olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir (Akıncı ve ark., 2014).

Farmakolojik Tedavi: Kalp yetersizliğinin farmakolojik tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar; anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNİ), hidralazin/isosorbid dinitrat, diüretikler, ivabradin, digoksin ve diğer dijital glikozitleridir (McDonagh ve ark., 2021).

Non-farmakolojik Tedavi: KY’nde non-farmakolojik tedavi; danışmanlık ve hasta eğitimi, yaşam şekli önerileri ve bireye özgü egzersiz programından oluşmaktadır. Bu amaçla hasta ve bakım vericilerine hastalığın nedenleri, semptom yönetimi, diyet, tuz ve sıvı kısıtlaması, ilaç kullanımı, ilaç yan etkileri, fiziksel aktivitenin önemi ve yaşam şekli değişikliklerini içeren eğitim ve danışmanlık hizmeti verilmelidir (McDonagh ve ark., 2021).

Girişimsel Tedaviler: Bu grup tedavilerde ise, implante edilebilen cardioverter defibrilatörler (ICD), kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve mekanik destek cihazları yer almaktadır (McDonagh ve ark., 2021).

Kalp Yetersizliğinin Bakım Yönetimi ve Hemşirenin Rolü

Yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerden kaynaklı düşük kalp debisi ve/veya artmış intrakardiyak basınç ile karakterize kronik, ilerleyici klinik bir sendrom olarak tanımlanan KY, sık acil yardım ve tıbbi tedavi gerektiren, günümüz farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite oranları halen yüksek seyreden, düşük yaşam kalitesine neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (McDonagh ve ark., 2021). Bu nedenle, KY’nde farmakolojik ve girişimsel tedavilerin yanı sıra hastane içi bakım yönetimi ile hastane dışı yaşam şekli değişikliklerini içeren taburculuk eğitimi ve hasta izleminin önemi oldukça büyüktür. KY’nin bakım yönetiminde temel hedefler;

- ✓ Gereksiz hastane yatışlarının önüne geçmek ve semptom kontrolünü sağlamak için farmakolojik ve cihaz tedavisinin optimizasyonu,
- ✓ Tedaviye uyumun sağlanması,
- ✓ Semptom takibi,
- ✓ Öz bakım becerilerinin geliştirilmesi için hasta eğitimi,
- ✓ Yaşam şekli değişikliklerine uyumun sağlanması,
- ✓ Birey ve bakım vericilerinin psikososyal ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve
- ✓ Taburculuk sonrası izlemin gerçekleştirilmesidir (Akıncı ve ark., 2014).

Kardiyoloji otoriteleri, hemşire liderliğinde yapılacak bakım protokollerinin KY hastalarında semptom kontrolünü kolaylaştırabileceğini vurgulamaktadır (McDonagh ve ark., 2021). Hemşire liderliğinde yapılan bakım protokolleri ile holistik bakımın sağlanması bireylerin öz yönetim becerilerinin gelişmesine, semptom kontrolünün sağlanmasına ve tekrarlı hastaneye yatışların azalmasına katkı sağlayacağı tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalar, bu görüşü destekler niteliktedir (Rice ve ark., 2018; Arjunan ve Trichur, 2021). Bu nedenle KY’nin bakım yönetiminde hemşireler kilit rol oynamaktadır.

Klinik süreci devam eden hastalarda hemşire, anamnez almalı, fizik muayene yapmalı ve gerekli hemşirelik tanımlarını koymalıdır. ***Kardiyak out-putta azalma hemşirelik tanısına yönelik;*** hemşire nabız sayısı ve ritmini değerlendirmeli, kalp seslerini dinlemelidir. Kan basıncı ve periferik nabızlar kontrol edilmelidir. Hipoksemi belirti ve bulguları (aritmi, taşikardi, huzursuzluk, siyanoz, konfüzyon, dispne) yönünden hasta değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastaya uygun pozisyon verilmelidir. Aldığı-çıkardığı ve santral venöz basınç takibi yapılmalıdır. Ödem değerlendirilmelidir. Hasta dehidratasyon bulguları (idrar miktarında azalma, cilt ve mukoz membranlarda kuruluk, yorgunluk, susuzluk hissi, BUN ve hematokrit değerinde artış) yönünden izlenmelidir. Laboratuvar bulguları takip edilmeli ve farmakolojik

tedavinin etkinliği izlenmelidir (Enç ve Öz Alkan, 2012; Sevinç, 2016; Türen, 2016; Türen ve ark., 2017).

Gaz alış-verişinde bozulma hemşirelik tanısına yönelik; solunum sayısı, ritmi ve derinliği değerlendirilmelidir. Akciğer ve kalp sesleri 4-6 saatte bir dinlenmelidir. Kan basıncı, nabız ve vücut sıcaklığı 2-4 saatte bir kontrol edilmelidir. Siyanoz açısından hasta değerlendirilmeli ve arteriyel kan gazları izlenmelidir. Kapiller dolun kontrol edilmeli ve hastaya fowler pozisyon verilmelidir. Hasta hipoksemi belirti ve bulguları yönünden gözlenmelidir. $SPO_2 < \% 90$ ya da $PaO_2 < 60$ mm durumunda O_2 tedavisi başlanmalıdır. Hastaya öksürük ve solunum egzersizleri öğretilmeli ve spirometri kullanımı hakkında bilgi verilmelidir. Hastanın anksiyetesini azaltmak amacıyla işlemler hakkında açıklama yapılmalıdır. Serebral hipoksemiye fark edebilmek için hastanın mental durumu kontrol edilmelidir (Enç ve Öz Alkan, 2012; Sevinç, 2016; Türen, 2016; Türen ve ark., 2017).

Sıvı-volüm fazlalığı hemşirelik tanısına yönelik; hastada kilo takibi yapılmalıdır. Hastaya uygun pozisyon verilmeli ve aldığı-çıkardığı takibi yapılmalıdır. Boyun venleri ve periferel nabızlar kontrol edilmeli; ödem kontrolü yapılmalıdır. Hastanın solunum sesleri dinlenmeli ve solunum değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastanın sıvı kısıtlaması varsa hasta ve bakım vericilerinin bu kısıtlamaya uyması konusunda uyarı yapılmalıdır. Cilt bütünlüğünde bozulma riskine yönelik cilt değerlendirmesi yapılmalı, sık pozisyon değişimi sağlanmalı ve pozisyon değişimi sırasında basınç bölgeleri değerlendirilmelidir. Cilt kuru ve temiz tutulmalıdır. Diüretik tedavisi alan hastada idrar çıkışı, böbrek fonksiyonları ve serum elektrolit düzeyleri takip edilmelidir (Enç ve Öz Alkan, 2012; Sevinç, 2016; Türen, 2016; Türen ve ark., 2017).

Aktivite intoleransı hemşirelik tanısına yönelik olarak; hastanın aktivite düzeyi değerlendirilmeli; aktivite sınırlılıklarının nedenleri belirlenmelidir. Hastanın aktiviteye yanıtı gözlenmeli ve kaydedilmelidir (Enç ve Öz Alkan, 2012).

Elektrolit dengesizliği riski hemşirelik tanısına yönelik; serum elektrolit düzeyleri izlenmelidir. Hasta hiponatremi belirti ve bulguları (Na^+ 135 mEq/L nin aşağısında olması, oryantasyon bozukluğu, idrar dansitesinin azalması, bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk, abdominal kramplar) açısından takip edilmelidir. Hipopotasemi belirti ve bulguları (plazma potasyum değerinin $<3,5$

mEq/L olması, hipotansiyon, uyuşukluk, reflekslerde azalma, abdominal gerginlik, EKG değişiklikleri, kas gevşemesi) değerlendirilmeli; anormal durumlar hekime bildirilmelidir. EKG ritmi izlenmeli; hasta disritmi yönünden değerlendirilmelidir. Sıvı kaybı veya artışı takip edilmelidir (Enç ve Öz Alkan, 2012; Sevinç, 2016; Türen, 2016; Türen ve ark., 2017).

Yapılan çalışmalar, KY hastalarında uyku problemlerinin sıklıkla görüldüğünü ve uyku sorunlarının hastaların yaşam kalitelerini azalttığını bildirmektedir (Redeker ve Stein, 2006; Schulz ve ark., 2007). Bu nedenle, KY hastalarının uyku düzenlerinin değerlendirilmesi ve varsa uyku sorunlarına neden olan problemlerin tespit edilmesi gerekmektedir.

KY hastalarında kaygının artması, yaşamın sonunun geldiği düşüncesi ve ölüm anksiyetesi sonucu depresyon görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, KY hastalarında depresyon ve ölüm anksiyetesinin yüksek olduğunu göstermektedir (Bayrak ve ark., 2019). Bu açıdan, KY hastalarının psiko-sosyal yönden takip edilmesi ve gerektiğinde hastanın desteklenmesi oldukça önemlidir.

KY hastalarında beslenmede değişiklik görülebileceğinden; hasta malnütrisyon belirti ve bulguları (BKİ'nin normal sınırların altında olması, soluk/solgun konjunktiva, halsizlik-yorgunluk, hassas-inflamasyonlu oral membran, serum albümin, hematokrit, hemoglobün ve lenfosit değerlerinde azalma) yönünden izlenmelidir. Kilo artışı olan hastalarda beslenme programı gözden geçirilmelidir (Kavradım ve Canlı Özer, 2013).

Hastane dışı KY'nin bakım yönetiminde, hastanın öz yönetim becerilerinin gelişmesini sağlamak için hasta ve yakınlarına öz yönetim eğitimi verilmelidir. Öz yönetim eğitimi ile KY hastalarının tedavi ve bakımına uyum sağlaması hedeflenmektedir. Eğitimlerin hazırlanırken bireyin ihtiyaçları doğrultusunda hazırlanması, bireye özelleştirilmesi, açık ve anlaşılır olması önem arz etmektedir. Bireyin uyum sürecinin kolaylaştırılması için motivasyonel görüşme planlanabilir. Literatürde, motivasyonel görüşmenin KY hastalarının hastalık yönetimini, tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmektedir (Uysal ve Enç, 2012; Lee ve ark., 2021).

Öz yönetim becerilerinin geliştirilmesinde anahtar bileşenlerden biri tedaviye uyumu arttırmaktır. Bu nedenle, hastaya tedaviye uyumun önemi anlatılmalı ve izlem yapılmalıdır. Hastaya ilaçların etkileri, yan etkileri ve kullanım şekilleri anlatılmalıdır. Ciddi yan etki durumlarında sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği açıklanmalıdır. Hastaya düzenli doktor kontrollerine gitmesinin önemi vurgulanmalıdır (Kavradım ve Canlı Özer, 2013).

Ayrıca, hastaya yaşam şekli değişikliklerini içeren bir eğitim verilmelidir. Bu eğitim içerisinde; düzenli beslenmenin önemi, doymamış yağlardan zengin ve düşük kolesterolü akdeniz tipi beslenmenin önemi vurgulanmalıdır.

Hastanın günlük alabileceği sıvı miktarının 1.5-2 lt olması gerektiği belirtilmelidir. Kilo takibinin önemi açıklanmalıdır. Ani kilo alımlarında hekim ve hemşiresi ile görüşmesi gerektiği açıklanmalıdır. KY hastalarında sodyum kısıtlaması yapılmalıdır. Sodyum kısıtlamasında KEF-KY olan hastalarda 2000-3000 mg sodyum alımı uygulanırken; HEF-KY ve DEF-KY olgularında <2000 mg/gün sodyum kısıtlanması uygulanmalıdır. Tütün ve tütün ürünleri ile alkol alımından kaçınması gerektiği ifade edilmelidir. Egzersiz planı için hekim ve hemşiresi ile görüşmesi gerektiği belirtilmeli; bireye özgü egzersiz planı oluşturulmalıdır (Kavradım ve Canlı Özer, 2013; Sezgin ve Mert, 2015).

SONUÇ

Sonuç olarak; prevalansı yüksek, toplumdaki görülme oranı yaşla birlikte artan ve bir salgın olarak tanımlanan KY'nin bakım yönetiminde hemşirelere büyük sorumluluklar düşmektedir. Hemşire liderliğinde yapılacak multidisipliner bakım yönetimi ile hastaların tedaviye uyumları artırılabilir, semptom kontrolü sağlanabilir, tekrarlı hastane yatışlarının önüne geçilebilir, yaşam kaliteleri artırılabilir ve sağlık bakım maliyetleri düşürülebilir (Cajanding, 2016; Imanuel Tonapa ve ark., 2022). Bu nedenle, KY hastalarının hasta eğitim programlarına dahil edilmesi ve danışmanlık hizmeti verilmesi gerekmektedir. Ayrıca, bu eğitim programlarının bireye özelleştirilmesi, sürekliliğin sağlanması, danışmanlık, izlem ve destek sunumunun yapılması oldukça önemlidir. Bu eğitim programlarının uzman kardiyooloji hemşireleri tarafından yönetilmesi önerilmektedir.

REFERANSLAR

1. Akıncı, A. Ç., Zengin, N., Buğ, Y. (2014). Kalp yetersizliği ve hemşirelik bakımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*. 18(2), 52-61.
2. Arjunan P, & Trichur R. V. (2021). The impact of nurse-led cardiac rehabilitation on quality of life and biophysiological parameters in patients with heart failure: A randomized clinical trial. *J Nurs res*, 29(1), e130.
3. Bayrak, B., Oğuz, S., Karabulut, Z., Çelik, S., & Kodak, C. (2019). Kalp yetersizliği hastalarında ölüm kaygısının belirlenmesi. *Turk J Cardiovasc Nurs*, 10(23), 97-104. <https://doi.org/10.5543/khd.2019.09226>
4. Bowen, R. E. S., Graetz, T. J., Emmert, D. A., & Avidan, M. S. (2020). Statistics of heart failure and mechanical circulatory support in 2020. *Annals of translational medicine*, 8(13), 827. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1127>
5. Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S. D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M. H., Felker, G. M., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J. E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., Jankowska, E. A., ... Zieroth, S. (2021). Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of cardiac failure*, S1071-9164(21)00050-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
6. Cajanding R. J. (2016). The Effectiveness of a Nurse-Led Cognitive-Behavioral Therapy on the Quality of Life, Self-Esteem and Mood Among Filipino Patients Living With Heart Failure: a Randomized Controlled Trial. *Applied nursing research : ANR*, 31, 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2016.01.002>
7. Center for Disease Control and Prevention. [Cited: 2023 Jun 20] <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
8. Değertekin, M., Erol, Ç., Ergene, O., Tokgözoğlu, L., Aksoy, M., Erol, M. K., & ve ark. (2012). Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 40(4), 298-308. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.65031>
9. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence?. *Progress in*

- cardiovascular diseases, 58(4), 401–406.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.12.002>
- 10.Enç, N., & Öz Alkan, H. (2012). Kronik kalp yetersizliği hastalarının hastane içi hemşirelik bakımı. *Turk J Card Nur*, 3(4), 85-100
- 11.Immanuel Tonapa, S., Inayati, A., Sithichoksakulchai, S., Daryanti Saragih, I., Efendi, F., & Chou, F. H. (2022). Outcomes of nurse-led telecoaching intervention for patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of clinical nursing*, 31(9-10), 1125–1135. <https://doi.org/10.1111/jocn.16025>
- 12.Khan, S. S., Ning, H., Shah, S. J., Yancy, C. W., Carnethon, M., Berry, J. D., Mentz, R. J., O'Brien, E., Correa, A., Suthahar, N., de Boer, R. A., Wilkins, J. T., & et al. (2019). 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(19), 2388–2397.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.057>
- 13.La Franca, E., Manno, G., Ajello, L., Di Gesaro, G., Minà, C., Visconti, C., & et al. (2021). Physiopathology and diagnosis of congestive heart failure: consolidated certainties and new perspectives. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100-691.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100691>
- 14.Lee, H., Park, G., Jin, H., Chun, K. J., & Kim, J. H. (2021). The Effects of Nurse-Led Motivational Interviewing on Exercise and Quality of Life among Koreans with Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *Korean Journal of Adult Nursing*, 33(6), 588-600. doi:
<https://doi.org/10.7475/kjan.2021.33.6.588>
- 15.McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 16.Rajan, S., McKee, M., Rangarajan, S., Bangdiwala, S., Rosengren, A., Gupta, R., et. al. (2020). Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries. *JAMA psychiatry*, 77(10), 1052-1063.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1351>
- 17.Redeker, N. S., & Stein, S. (2006). Characteristics of sleep in patients with stable heart failure versus a comparison group. *Heart & lung : the*

- journal of critical care, 35(4), 252–261.
<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2005.10.007>
- 18.Rice, H., Say, R., & Betihavas, V. (2018). The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. a systematic review *Patient Education and Counseling*, 101, 363-374.
- 19.Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M., & Coats, A. J. (2022). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*, 118(17), 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- 20.Schulz, R., Blau, A., Börgel, J., Duchna, H. W., Fietze, I., Koper, I., Prenzel, R., Schädlich, S., Schmitt, J., Tasci, S., Andreas, S., & working group *Kreislauf und Schlaf of the German Sleep Society (DGSM) (2007)*. Sleep apnoea in heart failure. *The European respiratory journal*, 29(6), 1201–1205. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037106>
- 21.Sevinç, S. (2016). Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve hemşirelik yönetimi. Ovayolu, N., Ovayolu, Ö. (Eds.) *Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar içinde* (ss. 213-233) Çukurova Nobel Tıp Kitapevi.
- 22.Sezgin, D., & Mert, H. (2015). Kalp yetersizliği olan bireylerin hemşirelik bakımında kanıta dayalı yaklaşımlar. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(2), 108-118.
- 23.Sharma, R., Kalra, P. R. (2009). Kronik kalp yetersizliği. Purcell, H. J., Kalra, P. R. (Eds). *Çev. İlerigelen, B. Kardiyoloji içinde* (ss.146-164). İstanbul Tıp Kitapevi.
- 24.Soine, L. A. (2010). Heart failure and cardiogenic shock. Woods, S. L., Froelicher, E.S.S., Motzer, S.U., Bridges, E.J. (Eds) *Cardiac Nursing içinde* (ss. 555-594)., Sixth edition.
- 25.Soine, L.A. (2010). Heart failure and cardiogenic shock. Woods, S.L., Froelicher, E.S.S., Motzer, S.U., Bridges, E.J. (Eds) *Cardiac Nursing içinde* (ss. 555-594)., Sixth edition.
- 26.Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N., Torbica, A., Katus, H., De Smedt, D., ... & Achenbach, S. (2022). European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European Heart Journal*, 43(8), 716-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
- 27.Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S.,

- Ho, J. E., Kalani, R., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2023). Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93–e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
28. Turan Kavradım, S., & Canlı Özer, Z. (2013). Kalp yetersizliği tanısı olan bireylerde semptom yönetimi. *Turk J Card Nur*, 4(6), 1-14.
29. Türen, S. (2016). Kalp yetersizliğinin yönetiminde uzman hemşirenin rolü ve önemi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*. 2(3), 1-5.
30. Türen, S., Işık, F. Ç., Morgül, N. U., & Atakoğlu, R. (2017). Koroner yoğun bakımda kalp yetersizliği hastaları için belirlenen hemşirelik tanıları ve NANDA'ya uygunluğunun değerlendirilmesi. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 8(17), 115-120.
31. Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2020). Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139–e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
32. World Health Organization. 2021 [Erişim Tarihi: 20.07.2023] Erişim Adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)/](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)/)

Bölüm 4

Lenfomada Güncel İlaç Tedavisi

NESLİHAN ARSLAN¹
EBRU UZUNHİSARCIKLİ²

1 Ecz. : Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
nesliarslan1@gmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi : Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
eczebuozturk@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7088-7490

ÖZET

Kanser, tüm dünyada ölümlerin başında gelen ve oldukça yüksek vaka sayılarına sahip bir hastalıktır. Lenfomalar, farklı olgunlaşma aşamasındaki bağışıklık sistemi hücreleri olan B hücresi, T hücresi ve doğal katil hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile oluşan maligniteler grubudur. Lenfomalar temelde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma olarak ikiye ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 sınıflandırmasına göre tanımlanan 80'den fazla lenfoma tipi bulunmaktadır. Çeşitli sinyal yolları üzerindeki düzensizlikler ve anormal genetik değişiklikler lenfoma onkogenezi ve heterojenliği artırmaktadır. Lenfoma tedavisinde kemoterapi ilaçları, immünoterapi ilaçları ve radyoterapi tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Kemoterapi ilaçları advers etki riskinin yüksek olması ile bilinmektedir. İmmünoterapi ilaçları daha az advers etki göstermekte ve hedefe yönelik tedavi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, lenfoma, kemoterapi, immünoterapi, sitokin

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında en çok ölümlü sonuçlanan tehlikeli hastalıkların başında gelmektedir. Kanser vakaları ve ölümler günümüzde nüfusun artmasına, yaşlanmaya ve kanser riski oluşturan yaşam tarzının benimsenmesine bağlı olarak artmaktadır (Torre ve ark., 2016). Lenfomalar, lenfositlerden gelişen tümörlerden oluşan kanser türüdür. Lenfatik doku vücudun birçok yerinde bulunması nedeniyle lenfoma vücudumuzun herhangi bir yerinde gelişebilmektedir.

Lenfoma temelde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana tipe bulunmaktadır (Younes, 2016). Hodgkin lenfoma yeni kanser vakalarının %0,5'ini oluşturmakta ve Hodgkin olmayan lenfoma yeni kanser vakalarının %4,3'ünü oluşturmaktadır (Rocha, 2020). Lenfoma risk faktörleri ve nedenleri arasındaki immün deregülasyon lenfomaların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca bazı enfeksiyöz ajanlar, otoimmün hastalıklar ve immünosupresyon spesifik lenfoma alt tiplerinin gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır (Younes, 2016).

Lenfoid maligniteler, çok çeşitli tipleri, moleküler ve klinik heterojenlikleri ile bilinmektedir. Terapötik olarak hedeflenen düzensiz sinyal yolları ve bunların gizli onkogenik biyobelirteçleri lenfoma tedavisinde kullanılabilir hale gelmektedir. Düzensiz sinyal yollarının altında yatan mekanizmaları iyi anlamak ve ilgili sinyal yolağı biyobelirteçlerin potansiyel faydasını ele almak önem göstermektedir (Sun ve ark., 2018).

Lenfoma tipi, tipik olarak hastalar için tedavi yolunu belirlemede, ancak hastanın yaşı, hastalık alanı ve evreleme de en iyi tedavinin belirlenmesinde rol oynamaktadır (Rocha, 2020). Birçok durumda, lenfoma tek başına veya kombinasyon halinde kemoterapi, immünoterapi veya radyoterapi kullanılarak kontrol altına alınabilmekte ve bazen iyileştirilebilmektedir (Hatton ve ark., 2018).

Bu çalışmada lenfoma tedavisinde kullanılan ilaçların derlenmesi ve incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Lenfoma

Lenfomalar, farklı olgunlaşma aşamalarındaki B hücresi, T hücresi ve doğal katil (NK) hücrelerinin klonal proliferasyonundan kaynaklanan heterojen maligniteler grubu olarak tanımlanmaktadır. Hücre aracılı sitotoksik doğal bağışıklıkta işlev gören doğal katil (NK) hücreleri, hücre aracılı sitotoksik adaptif bağışıklıkta görevli T hücresi ve humoral antikorla yönetilen B hücrelerini içeren üç tip lenfosit bulunmaktadır. Lenfomalar, lenfositlerden gelişen tümörlerden

oluşan kanser türüdür. Lenfatik doku vücudun birçok yerinde bulunması nedeniyle lenfoma vücudumuzun herhangi bir yerinde gelişebilmektedir. Lenfoma temelde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana tipe bulunmaktadır (Younes, 2016).

Lenfomanın Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü' nün yenilenen 2017 sınıflandırmasında morfolojilerine, immünofenotiplerine, genetik lezyonlarına, moleküler profillerine, klinik özelliklerine göre tanımlanan 80'den fazla lenfoma bulunmaktadır. Lenfoid neoplazmalar bu sınıflandırmada B hücreli neoplazmalar, T hücresi ve NK hücreli neoplazmalar, Hodgkin lenfomalar olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılmaktadır. Lenfomalar ve lenfoid lösemiler de bu sınıflandırmaya dahil edilmiştir (Leval ve Jaffe, 2020). Lenfomalar temelde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1) (Lynch ve ark., 2017). Hodgkin lenfoma, klasik ve klasik olmayan tiplere, Hodgkin olmayan lenfoma B hücreli, T hücreli ve doğal katil (NK) hücreli olarak ayrılmaktadır. Klinik tanıda lenfomanın agresif (yüksek dereceli) ya da ağrısız (düşük dereceli) olma durumunu bilmek önem göstermektedir (Mugnaini ve Ghosh, 2016).

Tablo 1. Lenfomanın Sınıflandırılması

Lenfoma Tipleri
<i>Hodgkin olmayan lenfoma</i>
B Hücre
Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
Foliküler Lenfoma
Mukozayla ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal bölge lenfoması
Kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma
Mentle Hücreli Lenfoma
Burkitt Lenfoma
T hücre/NK
Periferik T hücreli Lenfoma
Angioimmünoblastik T hücreli Lenfoma
Ektranodal NK/T hücreli Lenfoma, nazal tip
Mycosis fungoides
Sezary sendromu
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (Anaplastik lenfoma kinaz) pozitif
Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif
Enteropati tipi T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Primer kutanöz CD30+T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar
Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma

Epstein Barr virüs pozitif T hücreli lenfoproliferatif çocukluk çağı hastalığı
T hücreli prolenfositik lösemi
Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Agresif NK hücreli lösemi
NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif bozuklukları
Diğer lenfomalar
Hodgkin Lenfoma
Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL)
Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma (NLPHL)

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin tipi lenfoma ilk olarak 1832 yılınca Thomas Hodgkin tarafından lenf düğümleri ve dalağı genişlemiş hastaların ölümü sonucunda elde edilen bulgular incelenerek tanımlanmıştır. Daha sonra bu lenfoma, tipik histolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklerine sahip, birincil olarak B hücre bağından oluşan bir hematolenfoid neoplazma olan Hodgkin lenfoma olarak sınıflandırılmıştır. Hodgkin lenfoma, neoplastik olmayan enflamatuar ve aksesuar hücrelerin heterojen karışımında bulunan az sayıda dağınık tümör hücresi ile karakterizedir. Tümör hücreleri, arka plan hücrelerinin, lenfositlerin, histiyositlerin, plazma hücrelerinin, eozinofillerin ve nötrofillerin varlığından sorumlu sitokinler üretmektedir (Wahed ve Dasgupta, 2015).

Epidemiyolojisi

Hodgkin lenfoma, ABD’de yeni tanı konmuş lenfoma vakalarının yaklaşık %10’unu oluşturmaktadır. Lenfoma nedeniyle yıllık tahmini 21,210 ölümden yaklaşık 1070’i veya %5’i Hodgkin lenfomadan kaynaklanmaktadır. ABD’de yeni teşhis edilmiş kanser vakalarının yaklaşık %0,5’ini ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %0,2’sini oluşturmaktadır. Lenfoma ergenlerde teşhis edilen en yaygın kanserdir, yeni tanılarının %21’ini oluşturmaktadır. HL (Hodgkin lenfoma) bu kanserlerin yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır (Shanbhag ve Ambinder, 2018). HL’nın yaş dağılımı iki modludur ve ilk pik 15-30 yaşları arasında, ikinci pik ise yaşamın altıncı on yılında meydana gelmektedir (Wahed ve Dasgupta, 2015b).

Etiyolojisi

Hodgkin lenfoma, lenfatik sistemde anormal antikor üreten hücrelerin büyümesinin neden olduğu bir kanserdir. Her yaştaki insanları etkileyebilmektedir ancak en çok 15 ile 30 yaş arasındaki kişilerde ve 55 yaşın üzerindeki kişilerde görülmektedir. Yaş, HL hastalığının birincil risk faktörleri

arasındadır. Ailede lenfoma öyküsünün bulunması, kişinin cinsiyetinin erkek olması ve daha önce Epstein-Barr enfeksiyonu geçirmiş olması HL ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. HL vakalarında gözlenen, çoklu çekirdek içeren lenfoid hücreler olan Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı, Epstein-Barr virüsü ile ilişkilendirilmektedir (Rocha, 2020).

Belirtileri

Deri altında yumru veya yumrular: Hodgkin lenfomanın en yaygın semptomu boyun, kol altı ya da kasıkta genişlemiş bir lenf nodu olan yumru oluşmasıdır. Yumrular genelde ağrısızdır fakat alkol alımı ile ağrı görülebilmektedir. Yumrular zamanlar büyüyebilmektedir, yakınında veya vücudun diğer kısımlarında yeni yumrular da oluşabilmektedir.

B semptomları: HL olan kişilerde görülen; Enfeksiyon olmadan birkaç hafta sürebilen ateş, aşırı gece terlemeleri, kilo kaybı gibi semptomlar B semptomları olarak adlandırılmaktadır.

Spesifik olmayan semptomlar: Kaşıntı, yorgunluk hissi ve iştah kaybı olarak sayılabilmektedir.

HL, göğüsteki lenf düğümlerini etkiliyorsa, bu bölgedeki lenf düğümlerinin şişmesi soluk borusuna baskı yapabilmektedir. Yatarken öksürme ve nefes almada zorluk görülebilmektedir. Bazı bireylerde göğüs kafesinin arkasında ağrı oluşabilmektedir.

Lenfoma Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kanserin tedavisi lokorejyonel tedaviler (cerrahi ve radyasyon tedavisi), sistemik tedaviler (kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler) ve destekleyici bakım ajanları ile sürekli gelişim gösteren tedavi seçeneklerini içermektedir. Cerrahi ve radyasyon tedavisi, lokalize kanserler için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olmaktadır. Ancak kanser sistemik bir hastalık olduğu için çoğu kanser vakasında özellikle ileri aşamalarda sistemik tedavi gerektirmektedir. Sistemik tedavinin temelini ise kemoterapi ilaçları oluşturmaktadır. Kemoterapi, kanserin sistemik tedavisi için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan sitotoksik ajanlar olarak ifade edilmektedir. Kemoterapi ajanları genellikle hızla büyüyen tümörlere karşı daha etkili olan, aynı zamanda kemik iliği ve sindirim sistemi mukozası gibi hızla bölünen normal dokular üzerinde önemli adverse etkilere sahip olabilen genel antiproliferatif ajanlardır. İmmünoterapi ilaçları, hedefe yönelik tedavi ajanları olarak kemoterapiden ayrı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ilaçlar monoklonal antikolar ve sinyal transdüksiyon inhibitörleri dahil olmak üzere, tümör hücrelerine nispeten spesifik olan ve bu nedenle daha az toksisiteye neden olabilen hedeflere

yönelik ilaçlardır. Antikanser ilaçların en yeni sınıfı immünoterapidir (Sohal ve Khorana, 2021).

Kemoterapi İlaçları

Kemoterapide, kanser hücrelerini öldürmek veya büyüme hızlarını yavaşlatmak için ilaçlar kullanılmaktadır. Büyüyen, bölünen ve kanser hücrelerinin karakteristik özelliği olan hücreleri hedefleyerek çalışmakta ve yetişkin insan vücudunda yalnızca sınırlı sayıda normal hücrede görülmektedir (Hatton, 2018).

Mekloreタミン

Mekloreタミン hidroklorür, alifatik alkilleyici ajan olarak sentetik nitrojen içeren kükürt mustard türevinin tuzu olarak bilinmektedir (Weber, 2015). Alkilleyici ajanlar, sitotoksik etkilerini, alkil gruplarının çeşitli hücresel bileşenlere aktarılması yoluyla göstermektedir. Çekirdek içindeki DNA alkilasyonu, muhtemelen hücre ölümüne yol açan ana etkileşim olarak ifade edilmektedir. Ayrıca alkilleyici ajanlar, diğer hücresel nükleofillerin sülfidril, amino, hidroksil, karboksil ve fosfat gruplarıyla da kimyasal olarak reaksiyona girmektedir. Alkilleyici ajan olan ilaçların genel etki mekanizması, doğrudan veya bir karbonyum iyonu oluşumu yoluyla bir alkil grubunu bir hücresel bileşene aktarabilen bir etilenimonyum iyonu oluşturmak için molekül içi siklizasyonu içermektedir. Alkilasyona ek olarak, nitrozoüreler ile ortaya çıkan ikinci bir etki mekanizması ise izosiyanatların oluşumu yoluyla proteinlerin lizin kalıntılarının karbamilasyonunu içermektedir. DNA içindeki alkilasyon bölgesi, guaninin Azot 7 pozisyonudur (Chu, 2018). Mekloreタミン ağızdan alınmamaktadır. 20 dakikadan fazla intravenöz infüzyon olarak verilmektedir. Dozaj, klinik duruma, ilk terapötik cevaba ve hematolojik depresyonun büyüklüğüne göre değişmektedir. Mekloreタミン jel, evre IA ve IB mikoz fungoides kutanöz T hücresi lenfomasının ikinci basamak tedavisi için topikal olarak kullanılan jeldir. Mekloreタミン, hamilelik sırasında fetüse zarar verebilmektedir. Gebelik Kategorisi D'dir (Weber, 2015). Mekloreタミン, DNA ile iplikler arası ve aynı iplik üzerinde çapraz bağlar oluşturan klasik bir alkilleyici ajandır ve DNA sentezi ve fonksiyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Mekloreタミン, Hodgkin lenfoma, Hodgkin olmayan lenfoma ve topikal olarak Kütanoz T-hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Miyelosüpresyon, lökopeni ve trombositopeni ile doz sınırlayıcıdır. Advers etkileri arasında bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrı, iltihaplanma, eritem, sertleşme, nekroz, alopesi, menore, azospermi, hiperürisemi ve nadiren halsizlik, uyku hali, baş ağrısı, aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır.

Klorambusil

Klorambusil, nitrogen mustardın aromatik analogu olan alkilleyici ajan sınıfına ait bir kemoterapi ilacıdır. Klorambusil, iki işlevli bir alkilleyici ajan olarak işlev görmektedir. DNA ile çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezinin ve işlevinin engellenmesine neden olmaktadır. Hücre döngüsü aşaması spesifik değildir. Hücre döngüsünün tüm aşamalarında aktif olarak işlev görmektedir. Direnç mekanizması, hücresel ilaç alımında azalma, DNA onarım enzimlerinin artan aktivitesi, glutatyon ve glutatyonla ilgili enzimler dahil olmak üzere sülfidril proteinlerinin artan ekspresyonu ile gelişmektedir. Gıda ile alındığında oral biyoyararlanımı yaklaşık %75 olmaktadır. Karaciğer sitokrom P450 sistemi tarafından hem aktif hem de inaktif formlara kapsamlı bir şekilde metabolize edilmektedir. Klorambusil, Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi D'dir. Emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. Doz sınırlayıcı advers etkisi miyelosupresyon olarak bilinmekte ve trombositopeni ile nötropeni eşit gözlenmektedir. Advers etkileri arasında, yaygın hafif bulantı- kusma, hiperürisemi, nadir olarak yaşamı tehdit eden pulmoner fibroz ve pnömoni, nöbetler, tedavinin erken evrelerinde görülen bacaklara yayılan deri döküntüsü, yüzde, kafa derisi ve gövdede ürtiker, nadir olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nöroliz, amenore, oligospermi/azospermi, kısırlık yer almaktadır.

Siklofosfamid

Siklofosfamid, alkilleyici ajan sınıfına ait bir kemoterapi ilacıdır. Siklofosfamid ana formu aktif değildir ve karaciğer sitokrom P450 mikrozomal sistemi tarafından sitotoksik metabolitler olan fosforamid mustarda ve akroleine aktive edilmektedir. Siklofosfamid metabolitleri, DNA ile çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezi ve fonksiyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Siklofosfamidin spesifik bir hücre döngüsü yoktur. Hücre döngüsünün her aşamasında aktif rol oynamaktadır. Siklofosfamidin yaklaşık %90 biyoyararlanımı ile gastrointestinal yoldan iyi absorbe edilmektedir. Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Miyelosüpresyon doz sınırlayıcıdır ve hastaların %5-10'unda advers etki olarak hemorajik sistit, dizüri ve idrar sıklığında artma şeklinde mesane toksisitesi görülmektedir. Diğer advers reaksiyonlar arasında bulantı-kusma, alopesi, deri ve tırnaklarda hiperpigmentasyon yer almaktadır. Yumurtalık yetmezliği ile amenore ve kalıcı kısırlık olabilmektedir. Rinit ile aşırı duyarlılık reaksiyonu ve burun ve boğazda tahriş olabilmektedir. Enfeksiyon riskinde artma ile immünosupresyon da advers etkileri arasında yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Bendamustin

Bendamustin, bir purin benzimidazol halkası ve bir nitrojen mustard kısımdan oluşan iki işlevli bir alkilleyici ajan olarak bilinmektedir. Bendamustin, DNA ile çapraz bağlantılar oluşturarak tek ve çift iplikli kırılmalara neden olmakta, DNA sentezinin ve işlevinin inhibisyonuna yol açarak etki göstermektedir. Bendamustin, ayrıca mitotik kontrol noktalarını engellemekte ve hücre ölümüne yol açan mitotik felakete neden olmaktadır. Bendamustin Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Temel doz sınırlayıcı toksisiteler, miyelosupresyon ve hafif bulantı ve kusma olarak bilinmektedir. Aşırı duyarlılık infüzyon reaksiyonları, deri döküntüsü ve diğer deri reaksiyonları nadiren ortaya çıkmaktadır (Chu, 2018).

Karmustin

Karmustin alkilleyici ajanlar sınıfına ait nitrozoüre analogu bir kemoterapi ilacıdır. Alkilleyici ajan Karmustin, hücre döngüsünün tüm aşamalarında DNA'yı çapraz bağlayarak DNA fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum hücre döngüsü durması ve apoptoz ile sonuçlanmaktadır. Karmustin ayrıca, DNA onarım enzimleri de dahil olmak üzere proteinleri karbamoile etmekte ve böylece sitotoksik etkinin artmasına neden olmaktadır. Geri dönüşü olmayan bir glutatyon redüktaz inhibitörü olan Karmustin, hücreleri oksidatif strese duyarlı hale getirmektedir. Karmustin oldukça lipofildir ve kan-beyin bariyerini geçme kabiliyeti nedeniyle beyin tümörlerinin tedavisinde özellikle yarar göstermektedir. Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma hastalarında birincil tedaviye yanıt vermeyen veya nükseden hastalarda ikincil kombinasyon kemoterapisi olarak tedavide Karmustin kullanılmaktadır. İntravenöz uygulanan Karmustin 15 dakika içinde yıkılmaktadır. Metabolizması, idrarla ve nefesle atılmadan önce karaciğerde gerçekleşmektedir. Karmustinin gebelik kategorisi D'dir (Weber, 2015). Miyelosüpresyon doz sınırlayıcıdır. Advers etkileri arasında bulantı- kusma, yüz kızarması, iv injeksiyon yerinde yanma hissi, ilaçla deri temasına bağlı kahverengimsi renk değişimi ve ağrı, iktidarsızlık, erkek kısırlığı, amenore, yumurtalık baskılanması, menopoz ve kısırlık, nadiren jinekomasti yer almaktadır. Ayrıca serum transaminazlarında geçici yükselmelerle birlikte hepatotoksosite, tedaviden 1 hafta sonra hastaların yaklaşık %90'ında gelişmektedir. Yüksek doz tedavi ile hastaların %5-%20'sinde hepatik veno-tıkayıcı hastalık görülebilmektedir. Düşük dozlarda pulmoner toksisite nadirdir ve kümülatif dozlarda, interstisyel akciğer hastalığı, sinsi öksürük, dispne, pulmoner infiltratlar, solunum yetmezliği şeklinde pulmoner fibroz gelişebilmektedir (Chu ve ark., 2015).

Prokarbazin

Prokarbazin oral olarak aktif bir metilhidrazin türevidir ve klinik ortamda, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Prokarbazin DNA, RNA ve protein biyosentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Fazlar arasını uzatarak, kromozom kırılmalarına neden olmaktadır. Prokarbazinin, mikrozomal enzimler tarafından oksidatif metabolizması, DNA iplikçığının kesilmesinden sorumlu olan azoprokarbazin ve H₂O₂ üretmektedir. Bu durumda sitotoksik olabilen çeşitli ilaç metabolitleri oluşmaktadır. Oluşan metabolitler zayıf bir monoamin oksidaz (MAO) inhibitörüdür ve Prokarbazin, diğer MAO inhibitörleri, sempatomimetik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler, merkezi sinir sistemi depresanları, antidiyabetik ajanlar, alkol ve tiramin içeren besinler ile verildiğinde advers reaksiyonlar meydana gelebilmektedir (Chu, 2018). Doz sınırlayıcı advers etki miyelosüpresyondur. Bulantı ve kusma genellikle tedavinin ilk günlerinde gelişmekte ve tedaviye devam edildiğinde düzelmektedir. İshal görülebilmektedir. Ateş, titreme, terleme, miyalji ve artralji şeklinde grip benzeri sendrom, kaşıntı, ürtiker, makulopapüler deri döküntüsü, kızarma, eozinofili ve pulmoner infiltratlar ile aşırı duyarlılık reaksiyonu, amenore ve azospermi diğer advers reaksiyonları arasında yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Dakarbazin

Dakarbazin, monometil türevine oksidatif N-demetilasyon yoluyla karaciğerde metabolik aktivasyonu takiben bir alkilleyici ajan olarak işlev gören sentetik bir bileşiktir. Bu metabolit kendiliğinden diazometana ayrışmakta ve anahtar sitotoksik tür olduğuna inanılan bir metil karbonyum iyonu oluşturmaktadır. Dakarbazin parenteral olarak Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Temel doz sınırlayıcı toksisite miyelosüpresyondur ve bazı durumlarda mide bulantısı-kusma şikayetleri şiddetli olabilmektedir. Dakarbazinin deriyi kabartma potansiyeli vardır bu yüzden ilaç uygulaması sırasında intravenöz yol ile verilen ilacın damar dışına çıkmamasına özen gösterilmelidir (Chu, 2018).

Metotreksat

Metotreksat (MTX), folik asit metabolizmasını inhibe ederek dihidrofolat redüktazın etkisini bloke eden bir antimetabolit olarak bilinmektedir. MTX, S fazında hücre bölünmesini engelleyen folik asit analoglarıdır. Dihidrofolat redüktaz, DNA ve RNA sentezinde yer alan timidilat ve purin nükleotidlerinin sentezi için gerekli olan dihidrofolatı tetrahidrofolata dönüştürmekte ve glisinamid ribonükleotid transformilaz, aminoimido-carboksiamido-

ribonükleotid transformilaz ve timidilat sentaz gibi pürin ve timidilat sentezinin folata bağımlı enzimlerini inhibe etmektedir. MTX, dihidrofolat redüktaz inhibitörü olarak işlev görmektedir. MTX ayrıca metiyonin sentazı inhibe ederek S-adenosil metiyonin (SAM) seviyelerini düşürmektedir. SAM, DNA metil transferazlar (DNMT'ler) için başlıca metil donörü olarak bilindiğinden, MTX'in, SAM metil donör kaynaklarının DNMT'lerini tüketerek bir demetile edici ajan olarak hareket edebileceği öne sürülmektedir. MTX, anaplastik büyük hücreli lenfoma (cALCL) gibi birincil kutanöz CD30+lenfoproliferatif bozuklukları tedavi etmek için kullanılmaktadır. MTX advers etkileri arasında gastrointestinal sistemde; bulantı, kusma, stomatit, ülserler, ishal, kemik iliğinde; lökopeni, anemi, trombositopeni, karaciğerde; artmış trans-aminazlar, hepatit, fibroz, siroz, akciğerlerde; pnömoni, fibroz, gebelikte; düşük, teratojen ve diğerleri; alopesi, anafilaksi, oligospermi, ışığa duyarlılık, güneş yanığı reaktivasyonu yer almaktadır.

Pralatreksat

Periferik T hücre lenfomalarının (PTCL'ler) tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından daha güçlü bir analog olan Pralatreksat (PDX) geliştirilmiş ve onaylanmıştır. PDX, MTX benzer şekilde etki göstermektedir. Nükseden veya refrakter periferik T hücre lenfomasının tedavisinde kullanılmaktadır. Advers etkileri arasında miyelosupresyon, deri döküntüsü, mukozit, ishal ve yorgunluk yer almaktadır (Wood ve Wu, 2015).

Sitarabin

Sitarabin (sitozin arabinozid, Ara-C), deoksisitidin kinaz tarafından 5'-mononükleotide dönüştürülen S fazına özgü bir antimetabolit olarak bilinmektedir. Ara-CMP (Sitozin arabinozid monofosfat) ayrıca difosfat ve trifosfat metabolitlerine metabolize edilmekte ve bunlardan ara-CTP (Sitozin arabinozid trifosfat) trifosfatın ana sitotoksik metabolit olduğu düşünülmektedir. Ara-CTP, DNA polimeraz- α ve DNA polimeraz- β 'yı yarışmalı olarak inhibe etmekte ve bu durum sırasıyla DNA sentezi ve DNA onarımının blokajı ile sonuçlanmaktadır. Bu metabolit ayrıca RNA ve DNA'ya katılmaktadır. DNA'ya katılma, yeni sentezlenen DNA fragmanlarının zincir uzaması ve hatalı bağlanması ile blokaja öncülük etmektedir. İntravenöz uygulamadan sonra ilaç hızla temizlenmekte ve uygulanan dozun çoğu inaktif formlara dönüştürülmektedir. Sitarabin aktivitesi, Hodgkin dışı lenfoma dahil olmak üzere yalnızca hematolojik malignitelerle sınırlıdır, katı tümörlerde hiçbir aktivite göstermemektedir (Chu, 2018). Doz sınırlayıcı advers reaksiyon miyelosupresyondur. Lökopeni ve trombositopeni yaygın advers etkiler

arasındadır. Bulantı-kusma, anoreksi, ishal, mukozit, serebellar ataksi, uyuşukluk ve kafa karışıklığı diğer advers etkiler arasında yer almaktadır. Nörotoksisite yüksek doz tedavi alan, 40 yaş üstü, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda advers etki olarak görülmekte ve bu hastaların yaklaşık %10'unda gelişebilmektedir (Chu ve ark., 2015).

Gemsitabin

Gemsitabin, ilk önce deoksisitidin kinaz enzimi tarafından monofosfat formuna, daha sonra diğer nükleosit kinazlarla difosfat ve trifosfat nükleotid formlarına fosforile edilen florin- süstitüe deoksisitidin analogudur. Ribonükleotid redüktazın Gemsitabin difosfat tarafından inhibisyonu ve bunun sonucunda DNA sentezi için gerekli deoksiribonükleosit trifosfatların seviyesinin azalması, DNA polimeraz- α ve DNA polimeraz- β 'nın Gemsitabin trifosfat tarafından inhibisyonu ve böylece DNA sentezi ve DNA onarımının bloke edilmesiyle sonuçlanması, Gemsitabin trifosfatın DNA'ya katılması ile DNA sentezi ve fonksiyonunun inhibisyonuna yol açması Gemsitabin'in antitümör etkisinin kaynaklandığı mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Katı tümörlerde aktivitesi olmayan Sitarabin'in aksine, Gemsitabin hem katı tümörlere hem de hematolojik malignitelere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir. Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nötropeni şeklindeki miyelosüpresyon doz kısıtlayıcı olarak bilinmektedir. Hastaların %70'inde bulantı-kusma ve grip benzeri sendrom gözlenmektedir. Nadir olarak, hemolitik üremik sendrom (HUS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) dahil olmak üzere renal mikroanjyopati sendromları görülmektedir.

Fludarabin

Fludarabin bir purin nükleozit analogudur. Fludarabin fosfat hızla 2-floroarabinofuranosiladenozine defosforile edilmekte ve daha sonra deoksisitidin kinaz tarafından hücre içinde fosforillenerek sonunda trifosfata dönüştürülecek olan monofosfata dönüştürülmektedir. Fludarabin trifosfat, DNA polimeraz- α ve DNA polimeraz- β 'nin inhibisyonu ile DNA sentezine ve DNA onarımına engel olmaktadır. Trifosfat formu ayrıca doğrudan DNA'ya katılabilmekte ve böylece DNA sentezi ve fonksiyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Fludarabin'in difosfat metaboliti, ribonükleotid redüktazı inhibe ederek esansiyel deoksiribonükleotid trifosfatların inhibisyonuna yol açmaktadır. Fludarabin duyarlı hücrelerde henüz belirlenmemiş mekanizmalar yoluyla apoptozu indüklemektedir. Fludarabin, temel olarak düşük dereceli Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (Chu, 2018). Miyelosüpresyon doz sınırlayıcıdır ve otoimmün hemolitik anemi ve ilaca bağlı aplastik anemi de

ortaya çıkmaktadır. Fludarabin immüsupresyona da neden olmaktadır. Hastaların çoğunda CD4 ve CD8 T hücrelerinde azalma meydana gelmektedir. CD4 seviyelerinin düzelmesi yavaştır ve normale dönmesi bir yıldan fazla sürebilmektedir. Mantar, herpes ve Pneumocystis jiroveci dahil olmak üzere artan fırsatçı enfeksiyon riski oluşmaktadır. Hafif bulantı kusma, makülopapüler deri döküntüsü, eritem ve kaşıntı ile aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmektedir (Chu ve ark., 2015).

Kladribin

Kladribin (2-klorodeoksiadenozin), lenfoid hücreler için yüksek özgüllüğü olan bir purin nükleosit analogudur. Ana formu inaktif olarak bulunmaktadır. İlk önce deoksisitidin kinaz tarafından monofosfat formuna fosforile edilmekte, daha sonra trifosfat formuna metabolize edilmekte ve sonunda DNA'ya katılmaktadır. Trifosfat metaboliti sırasıyla DNA polimeraz- α ve DNA polimeraz- β 'yi inhibe ederek DNA sentezine ve DNA onarımına engel olmaktadır. Kladribin düşük dereceli Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde endikedir. Tek seferde ve 7 gün devam eden infüzyon şeklinde uygulanmakta ve bu sayede geçici miyelosüpresyondan meydana gelen toksisiteye karşı tedavi güvenli bir şekilde yönetilebilmektedir. Diğer purin nükleozid analoglarında olduğu gibi, immünosupresif etkilere sahiptir ve hastalarda 1 yıldan uzun süren CD4 ve CD8 T hücrelerinde azalma gözlenmektedir. Kladribin tedavisinde miyelosüpresyon doz sınırlayıcıdır (Chu, 2018). Hastaların %30'unda görülen nötropeni, trombositopeni, lenfopeni, %15'inde görülen orta derecede bulantı-kusma, transaminazların geçici yükselmesi, özellikle yetersiz sıvı replasmanı ile bozulmuş böbrek fonksiyonu, nadir görülen eritem, hastaların %15'inde görülen periferik veya merkezi nörotoksiste, enfeksiyonlar, %60'ında ateş, %50'sinde yorgunluk, baş ağrısı Kladribin'in advers etkileri olarak sayılabilmektedir (Berger ve ark., 2008).

Bleomisin

Bleomisin, glikopeptid antibiyotiklerin bir alt ailesine aittir ve esas olarak bir antineoplastik ajan olarak kullanılmaktadır. Bleomisin, demir dahil metal iyonlarına bağlanarak metal:bleomisin kompleksleri oluşturmakta ve DNA'ya oksidatif olarak zarar vermektedir. Bu kompleksler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri, deoksiribozda 3'-4' bağları arasında DNA tek iplikli ve çift iplikli kırılmalara neden olmaktadır. Bu iplik kırılmaları, özellikle timinin serbest baz propenallerini üretmekte ve G2 fazında hücre döngüsünün durmasına neden olmaktadır. Bleomisin ilk olarak 1975 yılında skuamöz hücreli karsinomlar, malign lenfomalar ve testis kanserlerinin tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi

(FDA)'nden onay almıştır. Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfomaların tedavisinde o zamandan beri kullanılmaktadır. Bleomisin, gastrointestinal yoldan yeterince absorbe edilmediği için parenteral olarak uygulanmaktadır. Bleomisinin en ciddi advers etkisi pulmoner toksisitedir ve Bleomisin için doz sınırlayıcıdır. Pulmoner toksisite bazen kötü prognozlu kronik ve geri döndürülemez bir hastalık olan pulmoner fibrozise yol açabilmektedir. Bleomisin akciğer endotel hücrelerinde fonksiyonel değişiklikleri indükleyebilmektedir. Diğer advers reaksiyonlar arasında ateş, titreme, bayılma, göğüs ağrısı ve nefes darlığı bulunmaktadır. Daha az ciddi advers reaksiyonlar arasında cilt pigmentasyonu değişiklikleri, kaşıntı, kızarıklık, bulantı, kusma ve kilo kaybı yer almaktadır (Brandt ve Gerriets, 2020).

Doksorubisin (Adriamisin)

Doksorubisin, *Streptomyces peucetius var caesius*'tan izole edilen antirasiklin antibiyotikler grubundadır ve sitotoksik antikanser ilaçları arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Doksorubisin, DNA ile interkalasyon yoluyla etkilene girerek makromoleküler biyosentezi inhibe etmektedir. Bu, topoizomera II enzimini inhibe etmekte ve DNA'daki süper sarmalları transkripsiyon için gevşetmektedir. Doksorubisin, DNA zincirini replikasyon için kırıldıktan sonra topoizomera II kompleksini stabilize etmekte ve DNA çift sarmalının yeniden oluşmasını önlemektedir. Dolayısıyla replikasyon sürecini durdurmaktadır. Doksorubisin HCl'nin bir başka mekanizması ile DNA ve hücre zarı hasarına neden olan serbest radikaller üretme kabiliyeti bulunmaktadır. Doksorubisin diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyon halinde Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (Rivankar, 2014). Advers etkileri arasında miyelosüpresyon, bulantı-kusma, mukozit, ishal, kardiyotoksisite, turnakların hiperpigmentasyonu, nadiren deri döküntüsü, ürtiker, alopesi, idrarda kırmızı-turuncu renk değişikliği, nadiren alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır. Lökopeni ile doz sınırlayıcı toksisite trombositopeni veya anemiden daha yaygındır. Akut olarak ilk 2-3 gün içinde aritmi, ileti anormallikleri, EKG (Elektrokardiyografi) değişiklikleri, perikardit, miyokardit olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle geçici, asemptomatiktir ve dozla ilgisi bulunmamaktadır. Kronik olarak, konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili doza bağlı, dilate kardiyomiyopatiye neden olmaktadır (Chu ve ark., 2015).

Etopozid

Etopozid, ilk olarak 1966'da sentezlenmiştir ve ardından 1983'te Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kanser tedavisi için onaylanmıştır. Etopozid, *Podophyllum peltatum* ve *Podophyllum emodi*'den

türetilen yarı sentetik bir bileşiktir. Etopozid, topoizomeraz II inhibitörü olarak işlev görmektedir ve etki mekanizması esas olarak hücre döngüsünün geç S ve G2 fazlarında gerçekleşmektedir. Topoizomeraz II, DNA sarmalının her iki ipliğini aynı anda kesmektedir. Replikasyon sırasında çift sarmallı DNA kırıklarını oluşturarak yeniden DNA ligasyonuna neden olmaktadır. Etopozid, topoizomeraz II komplekslerini inhibe etmekte ve ikinci adım olan yeniden DNA ligasyonuna engel olarak etki göstermektedir. Etopozid, Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Miyelosupresyon doz kısıtlayıcı advers etkidir. Diğer yaygın advers etkiler arasında bulantı- kusma, stomatit, alopesi, akut hipersensitivite reaksiyonları, intravenöz uygulama sırasında hastalarda kızarma, bronkospazm, siyanoz, hipertansiyon veya hipotansiyon yer almaktadır (Reyhanoglu ve Tadi, 2021).

Vinblastin

Vinblastin, vinka alkaloidleri sınıfına ait antimikrotübül ajanı olarak işlev gören bir kemoterapi ilacıdır. Vinblastin, Deniz salyangozu bitkisi *Catharanthus roseus*'tan elde edilen bitki alkaloididir. Hücre döngüsünün mitoz (M) fazına özgü olarak aktivite göstermektedir. Tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek mitoz sırasında mikrotübül düzeneğinin oluşumunu engellemektedir. Bu durum hücre döngüsünde tutulumu neden olmakta ve hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Ayrıca DNA, RNA ve protein sentezi de inhibe edilebilmektedir. Vinblastin Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Oral yoldan yetersiz ve düzensiz bir emilim göstermektedir. Vinblastin, karaciğerde sitokrom P450 mikrozomal sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Metaboliti olan desasetil Vinblastin ana ilaç kadar aktif olabilmektedir. Vinblastin'in büyük bir kısmı, enterohepatik siklus yoluyla metabolit formunda atılmaktadır. Ana ilacın yaklaşık %10'u dışkı ile atılmaktadır. İlacın yaklaşık %14'ü ise böbreklerden atılmaktadır. Plazma yarı ömrü 25 saattir. Vinblastin'in gebelik kategorisi D'dir ve emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. Miyelosupresyon, en sık görülen nötropeni ile doz sınırlayıcıdır. Trombositopeni ve anemi daha az yaygın görülmektedir. Mukozit ve stomatit Vinblastinde, Vinkristine göre daha yaygın görülmektedir. Diğer advers etkileri arasında bulantı-kusma, iştahsızlık, ishal, alopesi, hipertansiyon, nörotoksisite, vezikül, baş ağrısı, depresyon, inme, miyokard infarktüsü ve Raynaud sendromu gibi vasküler olaylar yer almaktadır. Nörotoksisite, Vinkristine göre çok daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Daha az yaygın olarak, kraniyal sinir felci, ataksi, kortikal körlük, nöbetler ve koma meydana gelebilmektedir. Nadiren akut pulmoner ödem, bronkospazm, akut solunum sıkıntısı, interstisyel pulmoner infiltratlar ve dispne gelişebilmektedir.

Vinkristin

Vinkristin, vinka alkaloidleri sınıfına ait antimikrotübül ajanı olarak işlev gören bir kemoterapi ilacıdır ve Deniz salyangozu bitkisi *Catharanthus roseus*'tan elde edilen bir bitki alkaloididir. Vinka alkaloidi olan bir diğer kemoterapi ilacı Vinblastinle benzer mekanizma ile etki göstermektedir. Hücre döngüsünün mitotik evresine özgü olarak etki göstermektedir. Mitoz sırasında mikrotübül oluşumunu bozarak tübülün polimerizasyonunu engellemektedir. Bu durum hücre bölünmesini tutuklamaya uğratarak hücrenin ölümüne neden olmaktadır. DNA, RNA ve protein sentezini de inhibe edebilmektedir. Vinkristin Hodgkin lenfoma ve Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Oral kullanımı yoktur ve sadece iv olarak uygulanmaktadır. Karaciğerde sitokrom P450 mikrozomal sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Vinkristinin çoğu (%80) safra ve dışkı ile atılmaktadır. İlacın sadece %15-20'si idrarda bulunmaktadır. Yarı ömrü uzundur ve 85 saattir. Vinkristin'in gebelik kategorisi D' ir ve emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. En sık görülen ve doz sınırlayıcı toksisite nörotoksisitedir. Klinik belirtiler değişkendir ve periferik nöropati; parestezi, felç ve derin tendon reflekslerinin kaybı, otonom sinir sistemi disfonksiyonu; ortostaz, sfinkter problemleri ve paralitik ileus, kraniyal sinir felci, ataksi, kortikal körlük, nöbetler ve komayı içermektedir. Kemik, sırt, uzuv, çene ve parotis bezi ağrısı da oluşabilmektedir. Advers etkileri arasında alopesi, deri döküntüsü ve ateş, vezikül, miyelosüpresyon hipersensitivite reaksiyonları, kalıcı azospermi ve amenore, yaygın olarak kabızlık, karın ağrısı, paralitik ileus ve nadiren mide bulantısı, kusma ve ishal görülebilmektedir. Ekstravazasyon, lokal doku hasarına, iltihaplanmaya ve nekroza neden olabilmektedir (Chu ve ark., 2015).

Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapi tedavi planından önce iyi bir evreleme değerlendirmesi yapmak gerekmektedir. Evre I ve evre IIA hastaları genişletilmiş alan radyasyon tedavisi ile tedavi edilmekteydi ancak radyasyon tedavisinin hipotiroidizm, ikincil kanser riskinde artma ve koroner arter hastalığını gibi geç etkileri göz önüne alındığında, kısa bir kombinasyon kemoterapisi ve ilgili alan radyasyon tedavisi ile kombine modalite tedavisi yaklaşımı önerilmektedir. İleri evre III ve IV Hodgkin lenfomalı hastalar için 1960'larda MOPP (Meklorektamin, Vinkristin, Prokarbazin ve Prednizon) kemoterapi rejimi geliştirilmiştir. Bu rejim başlangıçta hastaların %60'ına kadar iyileşme ile %80-90 düzeyinde yüksek tam yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin ve Dakarbazin) olarak adlandırılan antrasiklin içeren rejimin, özellikle kısırlık ve ikincil malignitelerin insidansı açısından MOPP'den daha etkili ve daha az toksik olduğu gösterilmektedir. Alternatif olarak Stanford V rejimi (Doksorubisin,

Vinblastin, Mekloreタミン, Vinkristin, Bleomisin, Etopozid ve Prednizon) ve ilgili radyasyon terapisi kullanılmaktadır. Tüm bu rejimlerle, ilerlemiş Hodgkin lenfomalı (evre III ve IV) önceden tedavi edilmemiş hastaların %80'inden fazlasının, hastalıkla ilgili tüm semptomların ortadan kalkması ve hastalığın objektif kanıtıyla tam bir remisyona girmesi beklenmektedir. Hodgkin lenfomalı tüm hastaların yaklaşık %50-60'nın hastalıktan kurtulduğu görülmektedir.

Hodgkin olmayan lenfoma heterojen bir hastalıktır ve Hodgkin olmayan lenfoma alt kümelerinin klinik özellikleri, altta yatan histopatolojik özellikler ve hastalık tutulumunun derecesi ile ilişkili olmaktadır. Genel olarak, nodüler (veya foliküler) lenfomalar, medyan sağkalımı yaklaşık 1-2 yıl olan diffüz lenfomalar ile kıyaslandığında 7 yıla kadar medyan sağkalımla daha iyi bir prognoza sahiptir. Kombine kemoterapi, diffüz Hodgkin dışı lenfomalı hastalar için standart tedavi olarak kullanılmakta ve antrasiklin içeren CHOP rejimi (Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon) başlangıç tedavisi açısından en iyi tedavi olarak kabul edilmektedir. CHOP ile Rituksimab kombinasyonunun, tek başına CHOP kemoterapisi ile kıyaslandığında daha iyi yanıt oranları, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile sonuçlandığını göstermektedir. Nodüler foliküler lenfomalar ileri bir aşamada ortaya çıktığında tedavi sadece palyatif olmaktadır (Chu, 2018).

İmmünoterapi İlaçları

Monoklonal Antikorlar

Antikorlar hücre yüzeyi reseptörlerini hedeflemekte ve kanser tedavisinde tedavinin temel dayanağı haline gelmektedir. Lenfomada ilk çalışmalarda bir kimerik monoklonal antikor (mAb) olan Rituksimab kullanılarak CD20 hedeflendi. Daha sonraki çalışmalarda kötü huylu hücre üzerindeki diğer hücre yüzeyi reseptörleri hedeflendi veya bağışıklık sistemini, özellikle makrofajları ve diğer fagositik hücreleri daha etkili bir şekilde angaje etmek için antikorun Fc kısmını modifiye etmeye odaklanıldı. Yakın zamanlarda, bağışıklık bastırıcı ligandlar tarafından işlevlerinin engellenmesini önlemek ya da aktive edici reseptörleri agonistik bir şekilde devreye sokarak hücreyi doğrudan uyarmak için bağışıklık hücreleri üzerindeki reseptörleri hedefleyen monoklonal antikorlar üretilmektedir (Ansell ve Lin, 2020).

Ritüksimab

Ritüksimab, ilk olarak 1997 yılında FDA tarafından onaylanan bir anti-CD20 monoklonal antikorudur. Normal ve kötü huylu B lenfositleri üzerindeki CD20 molekülünü hedefleyen kimerik bir murin-insan monoklonal IgG1

(imünoglobulin G1) olarak bilinmektedir. CD20, pre B hücresinden plazma hücresi oluşumu aşamasına kadar farklılaşma sırasında B hücrelerinde eksprese edilen bir yüzey transmembran protein işaretleyicisi olarak işlev görmektedir. CD20'nin bir kalsiyum kanalı olarak işlev görmekte olduğu, B hücrelerinin olgunlaşmasında ve aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Rituksimab CD20'ye bağlandıktan sonra, hücre ölümü, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksosite (ADCC), kompleman aracılı sitotoksosite (CDC), antikora bağımlı fagositoz (ADP) ve Rituksimab'ın CD20'ye direkt bağlanmasının etkileri olmak üzere çeşitli mekanizmaları indüklemektedir. Rituksimab, CD20 pozitif B hücreli Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) tedavisinde kullanılmaktadır. Tek bir ajan olarak nükseden/refrakter, düşük dereceli veya foliküler B hücreli NHL tedavisinde, Rituksimab ile kombine tedaviye tam veya bir dereceye kadar yanıt veren önceden tedavi edilmemiş foliküler B hücresi NHL'da idame tedavisi olarak, CVP (Siklofosamid, Vinkristin, Prednizon) kemoterapisinden sonra düşük dereceli ilerleyici olmayan veya stabil B hücreli NHL tedavisinde tek ajan olarak, daha önce tedavi edilmemiş diffüz büyük B hücreli NHL tedavisinde antrasiklin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Rituksimab, intravenöz infüzyon yoluyla kullanılmaktadır. Hastalara iv bonus veya iv enjeksiyon yoluyla uygulanmamalıdır. Rituksimab'ın en yaygın ve en ciddi advers etkileri infüzyon reaksiyonlarıdır. Rituksimab alan hastaların %80-90'ında alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar görülmektedir. İnfüzyon reaksiyonları ateş, titreme, deri döküntüsü, ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon, ventriküler fibrilasyon, şok, anafilaksi ve ölüm olaylarını kapsamaktadır. Rituksimab kullanan hastalarda ciddi bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar meydana gelebilmektedir. Hematolojik advers etkiler arasında en sık görülen advers etki lenfopeni olmakla birlikte lökopeni, trombositopeni, nötropeni ve anemi de görülmektedir. Kaşıntı, alopesi, deri döküntüsü ve toksik epidermal nekroliz, paraneoplastik pemfigus ve Stevens-Johnson sendromu gibi yaşamı tehdit eden reaksiyonlar, tümör lizis sendromu, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonları, rinit, burun kanaması, bronkospazm, nefes darlığı, pulmoner toksisite, taşikardi, supraventriküler aritmiler, iskemik olmayan kardiyomiyopati, periferik ödem, göğüs ağrısı, hipertansiyon, bulantı- kusma, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, anksiyete, depresyon ve uykusuzluk Rituksimab'ın diğer advers etkileri arasına girmektedir (Hanif ve Anwer, 2021).

Ofatumumab

Ofatumumab, FDA tarafından 2009'da anti-kanser tedavileri için ilk onayı ve 2014'te tam onayı alan CD20'yi hedefleyen tamamen insanlaştırılmış ilk mAb olma özelliği taşımaktadır. Ofatumumab, CD20'nin büyük hücre dışı döngüsüne

bağlanan Rituksimab'dan farklı bir epitopa bağlanmaktadır. Ofatumumab, CD20' nin hem küçük hem de büyük hücre dışı döngüsünü bağlayabilmektedir. Hücre zarına daha yakın olan bu bağlanma CDC aktivitesinde artma ile sonuçlanmaktadır. Ofatumumab ayrıca, immün efektör hücreler ile daha iyi bağlanmaya neden olan gliko-mühendisliği yapılmış bir Fc bölgesi bulundurmaktadır. Ofatumumab tamamen insanlaştırılmış olduğu için Rituksimaba göre anafilaksiye daha az neden olmaktadır (Pierpont ve ark., 2018). Ofatumumab yalnızca iv yolla uygulanmaktadır. Tekrarlayan ve/ veya dirençli foliküler, CD20 +, B hücreli Hodgkin dışı lenfoma ile orta ve/ veya yüksek dereceli, CD20 +, B hücreli Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Bronkospazm, dispne, laringeal ödem, pulmoner ödem, anjiyoödem, senkop, sırt ağrısı, karın ağrısı, döküntü ve kardiyak iskemi/enfarktüs infüzyonla ilişkili advers etkiler özellikle ilk iki infüzyon sırasında ortaya çıkmaktadır. Nötropeni ve trombositopeni ile miyelosüpresyon görülmektedir. Diğer advers reaksiyonlar arasında hepatit B reaktivasyonu, ince bağırsak tıkanması, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riskinde artma, ürtiker ile veya tek başına maküler ve veziküler döküntü dahil deri reaksiyonları, hafif mide bulantısı, ishal, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Obinituzumab

Obinituzumab, 2013 yılında ABD'de kanser tedavisi için yeni nesil anti-CD20 mAb olarak onaylanan ilk gliko-değiştirilmiş antikor olma özelliği taşımaktadır (Pierpont ve ark., 2018). Obinitumab, CD20 epitopu için Rituksimaba göre daha yüksek afiniteye sahip yeni gliko-değiştirilmiş tip II anti-CD20 monoklonal antikorudur ve CD20' ye tip I anti-CD20 antikorlarından farklı bir yönde bağlanmaktadır. Rituksimab ile karşılaştırıldığında daha güçlü anti-CD20 antikorudur olduğu bilinmektedir. CD20, tüm B hücreli, Hodgkin olmayan lenfomaların çoğunda eksprese edilmekte, erken öncü B hücrelerinde, plazma hücrelerinde, normal kemik iliği kök hücrelerinde, antijen sunan dendritik retikulum hücrelerinde veya diğer normal dokularda eksprese edilmemektedir. Obinituzumab, antikora bağımlı hücrel sitotoksositeye (ADCC) ve Rituksimab ile karşılaştırıldığında doğrudan hücre ölümüne daha etkili bir şekilde aracılık etmektedir. Yalnızca iv yolu ile uygulanmaktadır. Advers etkileri arasında infüzyonla ilişkili özellikle tedavinin ilk döngüsü sırasında ortaya çıkan bulantı-kusma, kızarma, baş ağrısı, ateş, titreme, nötropeni ve trombositopeni ile miyelosüpresyon, hepatit B reaktivasyonu, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riskinde artma, hafif mide bulantısı, baş ağrısı, ağrı dahil kas-iskelet bozuklukları yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Antikor-İlaç Konjugatları (ADC)

Monoklonal antikörlerin etkililiğini geliştirme girişimleri, monoklonal antikörlerin toksik bir yük sağlamak üzere tasarlandığı antikör-ilaç konjugatlarının (ADC'ler) geliştirilmesini sağlamaktadır.

Brentuksimab Vedotin

Brentuksimab vedotin, klinik aktiviteyi gösteren ilk ADC olma özelliğini taşımaktadır. Brentuksimab vedotin, mikrotübül fonksiyonunu bozan ve hücre bölünmesini inhibe eden bir auristatin türevi olan monometil auristatin E'ye (MMAE) konjuge edilmiş, CD30'u hedefleyen bir monoklonal antikördür (Ansell ve Lin, 2020). CD30'a bağlanmanın ardından, Brentuksimab vedotin hızla içselleştirilmekte, MMAE'nin salındığı lizozomlara taşınmakta ve tübülüne bağlanarak hücre döngüsü durmasına ve apoptoza yol açmaktadır (Donk ve Dhimolea, 2012). ABD FDA tarafından 2011 yılında onaylanan Brentuksimab vedotin, Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (Weber, 2015). Brentuksimab vedotin sadece iv yolla uygulanmaktadır. Brentuksimab'dan salınan MMAE'nin küçük bir kısmı, CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından aracılık edilen metabolize edilmektedir. ADC infüzyonunun bir parçası olarak uygulanan toplam MMAE'nin yaklaşık %25'i bir haftalık bir süre içinde dışkı ve idrarda geri kazanılmış, %70'i dışkıda geri kazanılmıştır. Antikör-ilaç konjugatı ve MMAE'nin terminal yarılanma ömrü tahminleri sırasıyla 4-6 gün ve 3-4 gündür. Brentuksimab vedotinin gebelik kategorisi C'dir ve emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. Ateş, titreme, ürtiker, kızarma, yorgunluk, baş ağrısı, bronkospazm, rinit, nefes darlığı, anjiyoödem, bulantı, hipotansiyon dahil infüzyonla ilişkili advers etkiler görülmektedir. Diğer advers etkileri arasında, tümör lizis sendromu, yaygın olarak nötropeni ve anemi ile miyelosüpresyon, periferik duyuşal nöropati, progresif multifokal lökoensefalopati, döküntü, kaşıntı ve Stevens-Johnson sendromu dahil deri reaksiyonları, hafif mide bulantısı- kusma, ishal yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Loncastuksimab tesirin

Loncastuksimab tesirin, bir pirolbenzodiazepin (PBD)-dimer toksinine konjuge edilmiş, CD19'u hedefleyen insanlaştırılmış bir IgG1 antikörüdür. Loncastuksimab tesirin, CD19-pozitif hücrelere bağlandıktan sonra PBD'nin salındığı hücreye içselleştirilmekte ve hücre ölümünü teşvik etmektedir (Kaplon ve ark., 2020). Loncastuksimab tesirin, CD19 hedef antikoru ve alkilleyici ajan konjugatı olarak, iki veya daha fazla sistemik tedavi dizisinden sonra nükseden veya refrakter büyük B hücreli lenfomalı yetişkin hastalar, Düşük dereceli lenfoma ve yüksek dereceli B hücreli lenfomadan kaynaklanan DLBCL ve başka

türlü tanımlanmamış diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) tedavisinde kullanılmak üzere 23 Nisan 2021’de FDA tarafından acil kullanım onayı almıştır. En yaygın advers reaksiyonlar arasında trombositopeni, gama-glutamiltransferaz düzeyinde artma, nötropeni, anemi, hiperglisemi, transaminaz yükselmesi, yorgunluk, hipoalbuminemi, kızarıklık, ödem, mide bulantısı ve kas-iskelet sistemi ağrıları yer almaktadır.

Radyoimmünoterapi

Radyoterapi bir radyasyon kaynağının tedavi gerektiren alanın içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyoterapi şeklidir. Antikorlar, 177-lutetyum, 90-yttrium veya 131-iodine dahil olmak üzere çeşitli izotoplarla radyo-etiketlenebilmektedir. 177-lutetyum ve 90-yttrium, nispeten hızlı radyoiyot klirensine kıyasla daha uzun hücre içi yarı ömürleri nedeniyle 131I’den daha iyi dozimetri sağlamaktadır (Weber, 2015).

Tositumomab

Tositumomab, radyasyon kaynağı olarak I-131 (İyot-131) ile konjuge edilmiş bir murin IgG2a (imünoglobulin G2a) antikorudur. Bu radyoimmünokonjugat, Rituksimab ile aynı antijen olan CD20’yi hedef almasına rağmen, I-131 ek bir sitotoksikite mekanizması sağlamaktadır (Hainsworth, 2000). Tositumomab antikoru, plazma hücre aşamasına kadar erken öncü B hücre gelişimi sırasında eksprese edilen hücre yüzeyi 35 kDa olan glikosile edilmemiş fosfoprotein olan CD20 antijenini hedeflemektedir. Antikoru CD20’ye bağlanması, hücre aktivasyonunu ve hücre döngüsü ilerlemesini bloke eden bir transmembran sinyalini indüklemektedir. CD20, tüm B hücreli Hodgkin dışı lenfomaların çoğunda eksprese edilmekte, erken öncü B hücrelerinde, plazma hücrelerinde, normal kemik iliği kök hücrelerinde, antijen sunan dendritik retikulum hücrelerinde veya diğer normal dokularda eksprese edilmemektedir. I-131 radyoizotopundan gelen iyonlaştırıcı radyasyon, hücre ölümüne neden olmaktadır. Tositumomab sadece iv yolla verilmektedir. I-131’in eliminasyonu idrarda bozulma ve atılım ile meydana gelmektedir. Tositumomabın gebelik kategorisi X’tir ve hamile kadınlarda kullanımı kontrendikedir. Tedaviye başlanmadan hemen önce emzirme kesilmelidir. İnfüzyonla ilişkili advers etkiler ateş, titreme, ürtiker, kızarma, yorgunluk, baş ağrısı, bronkospazm, rinit, nefes darlığı, anjiyoödem, bulantı, hipotansiyon olarak sayılabilmektedir. Miyelosüpresyon nötropeni, trombositopeni ve anemide en sık görülen advers etkiler arasındadır. Hastaların %5-%7’sinde şiddetli sitopeniler tedaviden 12 haftadan sonra devam etmektedir. Hastaların yaklaşık %40’ında hafif asteni ve yorgunluk görülmektedir. Hastaların yaklaşık %45’inde enfeksiyon gelişmekte

ve bu enfeksiyonlar viral ve ikincil olmaktadır. Ancak hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkan enfeksiyonlar hastanede yatmayı gerektirmektedir. Diğer advers reaksiyonlar, hafif bulantı-kusma, hastaların yaklaşık %2-3'ünde gelişen ikincil maligniteler ve insan anti-fare aşırı duyarlılık antikoru (HAMA) gelişimi olarak sayılabilmektedir. HAMA gelişimi hastaların %1-2'sinden daha azında nadir olarak görülmektedir (Chu ve ark., 2015). Dozimetrik aşamanın başlangıcında, olası anafilaktik reaksiyonları önlemek için Parasetamol ve anti-histamin damlamaları uygulanmaktadır ve hastalar ciddi bağışıklık reaksiyonları riskinden kaçınmak için (HAMA) açısından taranmalıdır (Weber, 2015).

İbritumomab tiuksetan

Ibritumomab tiuksetan, bazı B hücreli Hodgkin olmayan lenfoma formları için bir monoklonal antikor radyo-immünokonjugat tedavisi olarak bilinmektedir. İbritumomab tiuksetan, CD20'yi hedefleyen bir monoklonal antikor olan IgG1k ile bir radyoaktif izotopun (90 yttrium veya 111 indiyum) bağlı olduğu şelatör tiuksetanın birleştirilmesi ile meydana gelmektedir. Tiuksetan, karbon omurgası, bir izotiyosiyanatobenzil ve bir metil grubu içeren, dietilen triamin pentaasetik asidin (DTPA) modifiye edilmiş bir versiyonudur. Şelat 90-yttrium'u sıkıca bağlamakta ve kovalent olarak ibritumomaba bağlanmaktadır. 90-yttrium'dan gelen β emisyonu, hedef ve komşu hücrelerde serbest radikallerin oluşumuyla hücrel hasara neden olmaktadır. Ibritumomab tiuksetan, nükseden veya dirençli, düşük dereceli veya foliküler B hücreli Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde, birinci basamak kemoterapiye kısmi veya tam yanıt veren hastalarda önceden tedavi edilmemiş foliküler Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Her İbritumomab enjeksiyonundan birkaç saat önce Rituksimab tedavinin bir parçası olarak verilmektedir. İbritumomab tiuksetana karşı en yaygın advers etkiler arasında nötropeni, trombositopeni, yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, ishal, burun ve üst boğaz iltihabı, enfeksiyon, ateş yer almaktadır. İbritumomab tiuksetan terapötik rejiminin önemli bir bileşeni olan Rituksimab infüzyonundan sonraki 24 saat içinde ölümler meydana gelebilmektedir. Bu tür ölümler hipoksi, pulmoner infiltratlar, akut solunum güçlüğü sendromu, miyokardiyal enfarktüs, ventriküler fibrilasyon veya kardiyojenik şok ile ilişkilendirilmektedir. Hastalarda ikincil lösemi ve miyelodisplastik sendrom ortaya çıkabilmektedir (Weber, 2015).

Sitokinler

İnterferon alfa

İnterferon alfa, biyolojik yanıt değiştirici ajan olarak immünoterapi tedavi grubuna girmektedir. Antitümör etkisinin kesin mekanizması bilinmemektedir. İnterferon alfanın, tümör hücresi üzerindeki doğrudan antiproliferatif etkileri; 2'5'- oligoadenilat sentetaz ve protein kinazın indüksiyonunun, tümör hücresi protein sentezinin translasyonunun azaltılmasına ve inhibisyonuna yol açması, farklılaşmanın indüksiyonu, hücre döngüsünün uzaması ve onkojen ifadesinin modülasyonu olarak bilinmektedir. Konakçı antitümör mekanizmalarının dolaylı indüksiyonu ise; sitotoksik T hücreleri, yardımcı T hücreleri, NK hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere en az dört immün efektör hücrenin aktivitesinin indüklenmesi, bağışıklık sistemi tarafından tanınan kritik antijenlerin tümör yüzey ekspresyonunun güçlendirilmesi, çeşitli anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunun azalması yoluyla anjiyogenezin inhibisyonuna neden olmaktadır. İnterferon alfanın oral kullanımı bulunmamaktadır sadece iv yol ile uygulanmaktadır. İnterferon alfanın yaklaşık %80-90'ı, intramusküler veya subkutan enjeksiyondan sonra sistemik dolaşıma emilmektedir. İnterferon alfa, kütanoz T hücreli lenfoma ve düşük dereceli Hodgkin olmayan lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir ve emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. Advers etkileri arasında; ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji ve artraljilerle birlikte grip benzeri semptomlar, kronik uygulamada dozu sınırlandıran yorgunluk ve iştahsızlık, uyuklama hali, kafa karışıklığı, depresyon, hafif lökopeni ve trombositopeni ile miyelosüpresyon, serum transaminazlarında hafif ve geçici yükselmeler, nadiren renal toksisite, alopesi, deri döküntüsü, kuru ciltle birlikte kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde tahriş, yaygın olmayan göğüs ağrısı, aritmiler ve konjestif kalp yetmezliği şeklinde kardiyotoksisite, iktidarsızlık, libido azalması, adet düzensizlikleri, spontan düşüklüklerin sıklığında artma, nadir görülen trombositopeni, vaskülit, Raynaud hastalığı, lupus, romatoid artrit ve rabdomiyoliz dahil otoimmün bozukluk vakaları, maküler ödem, retinal arter veya ven trombozu, optik nörit, retina dekolmanı, pamuklu lekeler ve küçük kanamalarla birlikte retinopati yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

Denilökin Diftitoks

Denilökin diftitoks, hem IL-2 hem de difteri toksininin aktif bölümlerini birleştiren rekombinant bir füzyon proteini olarak bilinmektedir. Konjuge olmayan difteri toksini uygulanamayacak kadar toksiktir. Konjugasyondan sonra sitotoksik etkileri, kötü huylu hücrelerin CD25'i bol miktarda eksprese ettiği kalıcı veya tekrarlayan kütanoz T hücresi lenfomasında olduğu gibi, IL-2

Reseptörünün (CD25) yüksek afinite formunu eksprese eden hücrelere yönelik olmaktadır. Denilökin diftitoks, IL-2 Reseptörleri ile etkileşime girdiğinde, toksin kanser hücrelerinde protein sentezini inhibe etmekte ve hücre ölümlerine neden olmaktadır (Weber, 2015). Denileukin diftitoks, ağızdan kullanımı mevcut değildir ve sadece iv yolla uygulanmaktadır. Kötü huylu hücreleri IL-2 reseptörünün CD25 bileşenini eksprese eden kalıcı veya tekrarlayan kutanöz T hücresi lenfoması tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir ve emzirme durumunda kullanımından kaçınılmalıdır. Advers reaksiyonları olarak hipotansiyon, sırt ağrısı, nefes darlığı, deri döküntüsü, göğüs ağrısı veya gerginliği, taşikardi, disfaji ve nadiren anafilaksi ile kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonu, bulantı- kusma, ishal, aneminin nötropeniden daha sık görüldüğü nadir miyelosüresyon ve hastaların %15-20'sinde serum transaminazlarında ve hipoalbüminemide (albümin, 2,3 g/dL) yükselmeleri ile hepatotoksisite sayılabilmektedir. Hepatotoksisite genellikle ilk kür sırasında ortaya çıkmakta ve tedaviyi bıraktıktan sonraki 2 hafta içinde geçmektedir (Chu ve ark., 2015). Diğer advers reaksiyonları arasında akut aşırı duyarlılık reaksiyonları, grip benzeri semptomlar (bazen belirgin ishal ile birlikte olmakta) ve vasküler sızıntı sendromu yer almaktadır. Yüksek doz IL-2 tarafından üretilen vasküler sızıntı sendromundan farklı olmaktadır. Daha az hastada ortaya çıkmakta, başlangıcı geciktirmekte, genellikle kendi kendini sınırlamakta ve yeniden tedavide tutarlı bir şekilde nüks etmemektedir (Weber, 2015).

İmmünomodülatör İlaçlar

İmmünomodülatör ilaçlar (IMiD) olan Talidomid ve Lenalidomid hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. IMiD'ın antianjiyojenik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Anjiyogenezin inhibisyonunun yanı sıra, bu ilaçların MM hücrelerinde apoptozu indüklediği de bilinmektedir. IMiD'ler, NF-kB aktivitesinin inhibisyonu ve FLIP (FADD benzeri interlökin-1 beta dönüştürücü enzim benzeri inhibitör protein) ekspresyonunu azaltarak apoptozu artırmaktadır (Crespo ve ark., 2011).

Lenalidomid

Lenalidomid, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) sitokinlerinin kan seviyelerini düşüren, TNF- α üretimini inhibe eden, T lenfositleri uyaran ve anjiyogenezini inhibe eden bir Talidomid analogu olarak bilinmektedir. Ayrıca Lenalidomid, G1 hücre döngüsü durdurarak ve apoptozu teşvik ederek habis hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilmektedir. ABD FDA 2005 yılında, Talidomidin ticari olarak yararlı ilk türevi olarak Lenalidomid için onay vermiştir (Weber, 2015). Lenalidomid,

IL-2 ve IFN-g üretimini yanı sıra T hücre proliferasyonunu uyararak immünomodülatör ilaçtır (IMid). TNF-a ve IL-6 sentezinin inhibisyonu ve talidomide benzer hücre yüzeyi yapışma moleküllerinin aşağı modülasyonu ile bazik fibroblast büyümesini (bFBG) ve VEGF'yi inhibe ederek, henüz tanımlanmamış mekanizmalar yoluyla antianjiyojenik etki göstermektedir. Lenalidomid, Talidomide karşı hücresel ilaç direncinin üstesinden gelebilmektedir. Lenalidomidin sitokrom P450 yolu tarafından metabolize edildiği veya indüklendiği görülmemektedir. Uygulanan dozun yaklaşık %66'sı değişmeden idrarla atılmaktadır. Lenalidomidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saati bulmaktadır. Biri bortezomib içeren önceki iki tedaviden sonra hastalığı nükseden veya ilerleyen hastalarda Manto hücreli lenfoma (MCL) tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi X'tir. Lenalidomid, ciddi veya yaşamı tehdit eden doğum kusurlarına neden olduğu bilinen insan teratojeni talidomidin analogudur. Bu nedenle hamile olan veya hamile kalmak isteyen kadınlarda lenalidomid kullanılmamasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Potansiyel advers etkisi arasında şiddetli veya ölümcül teratojenik etkiler yer almaktadır. Advers etkileri arasında genellikle geri dönüşümlü olan nötropeni ve trombositopeni ile miyelosüpresyon, yaygın olarak bulantı-kusma, ishal, kabızlık, nadiren sedasyon olmayan nörotoksik advers etkiler yer almaktadır (Chu ve ark., 2015).

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Nivolumab

Nivolumab, tamamen insan IgG4 (immüoglobulin G4) anti-PD-1 monoklonal antikorudur. (Matsuki ve Younes, 2016). Nivolumab, potansiyel anti-tümör T hücrelerinin aktif kalmasına aracılık etmektedir. Nivolumab, T hücreleri üzerindeki PD-1 markörüne bağlanmakta ve T hücre aktivitesini baskılayan PD ligand-1'in (PD-L1) tümör hücrelerine bağlanmasını bloke etmektedir. Nivolumab Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır (Chu, 2018). Nivolumab ile tedavi edilen lenfoma hastalarında en yaygın görülen advers etkiler olarak hastaların yaklaşık %22'sinde döküntü, %17'sinde trombosit sayısında azalma, %13'ünde yorgunluk ve %11'inde pnömoni gelişebilmektedir. İlaçla ilişkili seviye ≥ 3 toksisiteleri olarak hastaların %21'inde akut solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni ve sepsis görülebilmektedir (Batlevi ve ark., 2015).

Pembrolizumab

Pembrolizumab, eskiden Lambrolizumab olarak bilinen, insanlaştırılmış bir IgG4 antagonistik anti-PD-1 monoklonal antikordur. IgG4 kullanımı, Fc reseptör bağlanmasını sınırlamaktadır dolayısıyla PD-1-pozitif hücrelerin antikora bağımlı hücre modülasyonlu sitotoksitesine (ADCC) neden olmamaktadır. Bu nedenle, Pembrolizumab, baskın mekanizması antitümör immün yanıtları güçlendirmesi olarak bilinmektedir (Matsuki ve Younes, 2016). Pembrolizumab, Nivolumab da olduğu gibi potansiyel anti-tümör T hücrelerinin aktif kalmasına aracılık etmekte, T hücreleri üzerindeki PD-1 markörüne bağlanmakta ve T hücre aktivitesini baskılayan PD ligand-1'in (PD-L1) tümör hücrelerine bağlanmasını bloke etmektedir (Chu, 2018). Lenfomalı hastalarda Pembrolizumabın klinik deneyimi şu anda relaps gösteren HL' li az sayıda hastayla sınırlı bulunmaktadır. Bu popülasyonda en sık görülen advers etkiler arasında her ikisi de hastaların %10'unda gözlenen hipotiroidizm ve pnömoni yer almaktadır. Hastalarda ilaç toksisitesine bağlı olarak koltuk altı ağrısı, hipoksi, eklem şişmesi ve pnömoniti advers etkileri görülebilmektedir (Batlevi ve ark., 2015).

CAR-T Hücre Terapisi

Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini yok etme yeteneği, tümöre spesifik antijenlere özgü yetersiz sayıda T hücresi, kansere karşı tam T hücresi aktivasyonunu sınırlayan birçok bağışıklık kontrol noktası ve bağışıklık baskılayıcı tümör mikro ortamı dahil olmak üzere çeşitli engellerle sınırlanmaktadır. Kimerik anti-gen reseptörü (CAR) T hücresi terapisi, endojen bağışıklık sisteminin ve diğer kanser immünoterapilerinin bazı ana sınırlamalarının üstesinden gelerek kanseri tedavi etmek için yeni bir yol sağlayabilmektedir. CAR'lar, hücre dışı alanı tipik olarak bir tümör hücresi yüzey proteinini tanıyan bir antikordan türetilmiş tek zincirli değişken parçacığa (scFv) sahip sentetik immün reseptörlerdir. ScFv, T hücre reseptör (TCR) CD3 alt biriminin anahtar hücre içi sinyalleme alanı dahil olmak üzere T lenfositlerinden türetilen hücre içi sinyalleme bileşenlerine bağlı bulunmaktadır. T hücresi aktivasyonu için gerekli olmasına rağmen, CD3 yoluyla sinyalleşme optimal T hücresi işlevi için yeterli gelmemektedir ve bu nedenle CAR'lar ayrıca performansı optimize etmek için ek sinyaller sağlayan CD28 veya 4-1BB (CD137) gibi bir eş uyarıcı reseptörün hücre içi sinyalleme alanını da içermektedir (Roberts ve ark., 2017). CAR-T hücre tedavisi, lenfomada ilk FDA onaylı hücresel tedavi olma özelliğini taşımaktadır. Bu bireysel terapide, hastanın kendi T hücreleri bir kimerik antijen reseptör (CAR)'ü ifade edebilmek için canlı dışında lentiviral veya retroviral vektörlerle genetik olarak dönüştürülmektedir.

Oluşan bu CAR-pozitif T hücrelerinin, kaynaşmış hücre içi CD3 sinyalleme alanları ile T hücrelerinin aktivasyonu ve antijen tanınması için MHC (major histokompatibilite kompleks) sunumunun atlanmasını sağlamaktadır (Ansell ve Lin, 2020).

Aksikabtagen silolösel

Aksikabtagen silolösel'in CD19'a özgü CAR'ı, CD3 ve CD28'in sinyalleme alanlarını ve CD19'a özgü bir hücre dışı scFv (tek zincir değişken fragmanı)'yi içermektedir. Çalışmalara göre, bu anti-CD19 CAR'ı eksprese eden birincil insan T hücrelerinin, özellikle CD19+ hedef hücelere yanıt olarak sitokinler üretebildiğini ve birincil kronik lenfositik lösemi (CLL) hücrelerini vitro verimli bir şekilde öldürebildiğini göstermektedir. Daha sonraki bir çalışmada, benzer tasarıma sahip, ancak murin CD19 için spesifik olan ve mürin kaynaklı hücre içi sinyalleme alanlarını taşıyan bir CAR, lenfoma için immün yetkin bir jeneik fare modelinde değerlendirildi ve anti-CD19 CAR-T hücrelerinin güçlü antilenfoma aktivitesi, normal B hücresi aplazisinin beklenen hedef üzerinde/tümör dışı etkisiyle birlikte gözlemlendi. Bu prelinik çalışmalar, başarılı anti-CD19 CAR-T hücresi tedavisini tanımlayan ilk klinik raporun temelini oluşturmaktadır (Roberts ve ark., 2017b). CD19 hedefli CAR-T yaklaşımında onaylanan ilaç Aksikabtagene silolösel; nükseden, refrakter agresif B hücreli Hodgkin olmayan lenfoma, özellikle yüksek dereceli B hücreli lenfoma, DLBCL, dönüştürülmüş foliküler lenfoma ve PMBCL (Birincil mediastinal B hücreli lenfoma) tedavisinde kullanılmaktadır (Ansell ve Lin, 2020). Kandaki anti-CD19 CAR-T genişlemesi, infüzyondan sonraki ilk 1-2 hafta boyunca meydana gelmekte ve bunu bir çekilme fazı takip etmektedir. Bir adaptif hücre transferi biçimi olarak, anti-CD19 CAR-T hücre terapisi, sınıfa özgü advers reaksiyon gösterme potansiyeline sahiptir. CAR T hücrelerinin infüzyonundan birkaç süre sonra ortaya çıkan en yaygın advers reaksiyonları olan, CRS (sitokin salınım sendromu) ve NE genellikle geri dönüşümlü olmakta ve hastaların çoğunda kalıcı sekel olmaksızın genellikle 2 hafta içinde düzelmektedir. CRS'nin klinik belirtileri infüzyondan sonraki 12 saat içinde ortaya çıkabilmekte ve başlangıç semptomları ateş ve yapısal semptomları içermektedir. Kardiyak ve renal toksisite dahil olmak üzere hipoksemi, hemodinamik istikrarsızlık ve uç organ hasarını içeren sendrom advers reaksiyonları arasında yer almaktadır. Ayrıca anti-CD19 CAR-T hücre tedavisi alan hastalarda ensefalopati, deliryum, afazi ve nöbetler dahil NE görülebilmektedir. Hem CRS hem de NE'ler, aynı anda CD3+ T hücrelerini ve CD19+ hedef hücrelerini bağlayan bispesifik bir T hücresi etkileşimi olan Blinatumomab gibi diğer T hücresine yönelik tedavilerle etkileşimi bildirilmektedir (Roberts ve ark., 2017).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sonuç olarak, Dünya’da ölüm nedenlerinin başında gelen kanser hastalığının bir türü olan ve lenfoid neoplazmlarda malignitelerin oluşumu ile karakterize olan lenfomada, hedefe yönelik tedavide kullanılan ilaçların anlaşılması bireye özgü tedaviyi ön plana çıkarmakta, sağkalım ve iyileşme oranlarını artırmaktadır.

Lenfoma tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan kemoterapi ajanlarının tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanımı devam etmektedir. Ancak kemoterapi ajanlarının yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle daha spesifik olan ve yan etkileri daha az olan hedefe yönelik tedavi ajanları geliştirilmektedir. Hedefe yönelik geliştirilen ve kanser tedavisinde kullanılan bu ilaçlar immünoterapi ilaçlarıdır. İmmünoterapi ilaçlarının başında monoklonal antikorlar gelmektedir. Antikorların hücre yüzey reseptörlerini hedeflemesi monoklonal antikorlar ile tedavinin temelini oluşturmaktadır. Lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen ve CD20 antijenini hedefleyen ilk monoklonal antikor Rituksimab’dır. İleri çalışmalar ile monoklonal antikorlar, kötü huylu tümörün diğer reseptörlerini hedefleyecek şekilde veya antikorun Fc kısmı üzerinde modifikasyonlar yaparak geliştirilmektedir. Monoklonal antikorların geliştirilmesi çalışmalarında, monoklonal antikorun kötü huylu tümör üzerindeki toksik yükünü geliştirmek için Antikor-ilaç konjugatları ilaçlar geliştirilmektedir. ADC ilaçlarının ilki olan Brentuksimab vedotin, CD30 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor ile mikrotübül fonksiyonunu bozan ve hücre bölünmesini inhibe eden monometil auristatin E konjugasyonu ile meydana gelmektedir. Diğer bir immünoterapi yöntemi olan radyoimmünoterapide, radyasyon kaynağı bir ajan ile antikor konjuge edilerek radyoimmünokonjugat oluşturulmaktadır. Böylece radyasyon kaynağı ajan, antikora ek olarak sitotoksisite mekanizması oluşturmaktadır. Radyoimmünoterapi ilacı olan Tositumomab, radyasyon kaynağı I-131 ile konjuge edilmekte olan bir murin IgG2a antikorudur ve CD20 antijenini hedeflemektedir. Ayrıca bazı sitokinler ve bazı immün kontrol noktası inhibitörü ilaçlar ve Lenalidomid gibi immünomodülatör ilaçlar da immünoterapi olarak lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır.

Lenfomada, FDA tarafından onaylanan ilk hücresel tedavi olma özelliği taşıyan CAR-T hücre tedavisinde, bireysel tedavi yaklaşımı söz konusu olmaktadır. Hastanın bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini yok etme yeteneği ve tümöre spesifik antijenlere karşı T hücresinin yetersiz sayıda olması ile yeterli bağışıklığın sağlanamaması CAR-T hücre tedavisinin gelişme nedenleri arasında yer almaktadır. CAR-T hücre tedavisi, endojen bağışıklık sisteminin ve diğer immünoterapi ajanlarının üstesinden gelemediği durumlarda dahi kanser tedavisinde fayda göstermektedir. Bireysel tedavi olan CAR-T hücre tedavisinde,

hastanın T hücreleri canlı dışı koşullarda modifiye edilerek bağışıklık sistemi T hücrelerinin aktive edilmesini ve antijen tanınmasını desteklemektedir. CD19 antijenini hedefleyen bir CAR olan, onaylı Aksikabtagen silolösel, lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. İlerleyen çalışmalarda kanser tedavisi için bireysel yaklaşımlar ve hedefe yönelik tedaviler dikkat çekmektedir. Bu bağlamda CAR-T hücre terapisinin lenfoma dahil olmak üzere diğer kanser tedavilerinde kullanılmak üzere gelişime ve aydınlatılmaya açık olduğu görülmektedir.

REFERANSLAR

1. Ansell SM, Lin Y. Immunotherapy of lymphomas. *J Clin Invest*, 2020; 130(4): 1576-1585.
2. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, et. al. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016; 13(1): 25-40.
3. Berger DP, Engelhardt R, Henss H. Basic Principles of Chemotherapy. In: *Concise Manual of Hematology and Oncology*, Berger DP, Engelhardt M, Henss H, Mertelsmann R, Andreeff M, Koziner B, Messner HA, Thatcher N, (eds). Springer Berlin Heidelberg, 2008: 84.
4. Brandt JP, Gerriets V. Bleomycin. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier Inc., 2007; 1-6.
5. Chu E. Cancer Chemotherapy, In: *Basic& Clinical Pharmacology (14)*, Katzung BG, McGraw-Hill Education, USA, 2018:948-976.
6. Chu E, Ramaekers R, Harrold LJ, et. al. Chemotherapeutic and Biologic Drugs. In: *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual*, Chu E, DeVita VJ, Jones& Bartlett Learning, USA, 2015:1-465.
7. Crespo LA, Zhang X, Tao J. Targeting the Tumor Microenvironment for Enhancing Chemotherapy in Hematologic Malignancies. In: *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures*, Minev BR, 2011: 215-233.
8. Donk N, Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *mAbs*, 2012; 4(4): 458-465.
9. Hainsworth JD, Monoclonal Antibody Therapy in Lymphoid Malignancies. *The Oncologist*, 2000; 5: 376-384.
10. Hanif N, Anwer F. Rituximab, In: *StatPearls [Internet]*, 2021.
11. Hatton C, Collins G, Sweetenham J. *Fast Facts: Lymphoma (3rd ed)*, S. Karger AG 2018.
12. Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, et. al. Antibodies to watch in 2020. *mAbs*, 2020; 12(1).
13. Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J*, 2020; 26(3): 176-185.
14. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr. Treat. Options in Oncol.*, 2017; 18(7): 45.
15. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*, 2016; 17(6): 31.
16. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*, 2016; 43(4): 661-675.

17. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab- The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Front Oncol*, 2018; 8: 163.
18. Reyhanoglu G, Tadi P, Etoposide, StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
19. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther*, 2014; 10(4): 853-858.
20. Roberts ZJ, Better M, Bot A, et. al. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma*, 2018; 59(8): 1785-1796.
21. Rocha K. Treating Lymphoma: An Overview. *Radiation Therapist*, 2020; 29(2): 157-170.
22. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68(2): 116-132.
23. Sohal D P.S, Khorana A. A, Principles of Cancer Therapy, In: Cecil Essentials of Medicine, 56, 577-582
24. Sun RF, Yu QQ, Young KH. Critically dysregulated signaling pathways and clinical utility of the pathway biomarkers in lymphoid malignancies. *Chronic Dis Transl Med*, 2018; 4(1): 29-44.
25. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et. al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016; 25(1): 16-27.
26. Wahed A, Dasgupta A, Hodgkin Lymphoma. In: Hematology and Coagulation: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice, Elsevier, 2015; 215-221.
27. Weber GF. Molecular Basis of Anti-Cancer Drug Treatment. In: Molecular Therapies of Cancer, Springer International Publishing Switzerland, 2015; 1-486.
28. Wood GS, Wu J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin*, 2015; 33(4): 747-753.
29. Younes A, Introduction. In: Handbook of Lymphoma, Springer International Publishing, 2016; 1.

Bölüm 5

Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zeka: Geçmiş, Bugün ve Gelecek

Eray YURTSEVEN¹

¹ Prof. Dr.; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.
eyurt@istanbul.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0565-6407

ÖZET

GİRİŞ

Yapay zeka (AI) genellikle düşünce, derin öğrenme, adaptasyon, katılım ve duysal anlama gibi insan zekasının desteklediği mekanizmaları taklit eden hesaplama teknolojilerine uygulanır. Bazı cihazlar, tipik olarak insan yorumu ve karar vermeyi içeren bir rolü yerine getirebilir. Bu teknikler disiplinler arası bir yaklaşıma sahip olup, Tıp ve sağlık gibi farklı alanlara uygulanabilirler. AI, hekimlerin bilgisayar destekli programlar kullanarak tanımlarını iyileştirmek için ilk girişimleri yaptıkları 1950'lerden beri tıpta yer almaktadır (Dheeba, 2014:45). Tıbbi AI uygulamalarına olan ilgi ve ilerlemeler, modern bilgisayarların önemli ölçüde geliştirilmiş bilgi işlem gücü ve toplama ve kullanım için mevcut olan çok miktarda dijital veri nedeniyle son yıllarda artış göstermektedir. AI yavaş yavaş tıbbi uygulamaları da değiştirmeye başlamaktadır. Tıpta, klinik, tanısal, rehabilite edici, cerrahi ve öngörü uygulamaları gibi çeşitli tıbbi alanlarda kullanılabilen birkaç yapay zeka uygulaması vardır. Yapay zekanın etki yarattığı bir diğer kritik tıp alanı, klinik karar verme ve hastalık teşhisidir. AI teknolojileri, hastalığı tespit etmek ve klinik kararları yönlendirmek için farklı modaliteler de büyük hacimli verileri alabilir, analiz edebilir ve raporlayabilir (Castro, 2017:164). AI uygulamaları, tıpta üretilen çok büyük miktarda veriyle başa çıkabilir ve aksi takdirde tıbbi büyük veri yığımında gizli kalacak yeni bilgiler bulabilir. Bu teknolojiler aynı zamanda sağlık hizmetleri yönetimi ve hasta bakım tedavileri için yeni ilaçları tanımlayabilir (Bently, 2014:635).

Sağlık hizmetlerindeki verilerin karmaşıklığı ve yükselişi, yapay zekanın (artificial intelligence [AI]) bu alanda giderek daha fazla uygulanacağı anlamına gelmektedir. Günümüzde yaşam bilimleri şirketleri tarafından çeşitli yapay zeka türleri zaten yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Darcy, 2016:551). Uygulamaların temel kategorileri arasında teşhis ve tedavi önerileri, hasta katılımı ve uyumu ve idari faaliyetler yer almaktadır. Yapay zekanın sağlık hizmetleri görevlerini insanlardan daha hızlı veya daha iyi yerine getirebileceği birçok örnek olmasına rağmen, uygulama faktörleri, sağlık profesyoneli işlerinin büyük ölçekli otomasyonunu önemli bir süre engelleyecektir. Yapay zekanın (AI)'nın sağlık hizmetlerine uygulanmasındaki etik konular da günümüzde yaygın olarak tartışılmaktadır (Esteva, 2017:115). Yapay zeka (AI) ve ilgili teknolojiler, iş dünyası ve toplumda giderek daha yaygın hale gelirken, sağlık hizmetleri alanında da hızla artış göstermektedir. Bu teknolojiler, hasta bakımının birçok yönünün değerlendirilmesi yanında idari süreçlerin dönüşümünde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Khedher, 2015:139).

Halihazırda, AI'nın hastalık teşhisi gibi temel sağlık hizmetlerinde insanlar kadar iyi veya insanlardan daha iyi performans gösterebileceğini öne süren bir dizi araştırma çalışması vardır. Bugün, algoritmalar kötü huylu tümörleri tespit etmede radyologlardan daha iyi performans gösterirken, araştırmacılara maliyetli klinik deneyler için kohortların nasıl oluşturulacağı konusunda da rehberlik etmektedir (Miller, 2017:283).

Bununla birlikte, çeşitli nedenlerle, yapay zekanın geniş tıbbi süreç alanlarında insanların yerini almasının yıllar alacağına inanılmaktadır. Bu çalışmada, hem yapay zekanın sürekli iyileşmesi için çeşitli yönlerini otomatikleştirmek için sunduğu potansiyeli, hem de yapay zekanın sağlık hizmetlerinde hızlı bir şekilde uygulanmasının önündeki bazı engelleri açıklamak önem taşımaktadır. Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın (AI) ortaya çıkışı çığır açıcı oldu ve hastaları teşhis etme, tedavi etme ve izleme şeklimizi yeniden şekillendirdi (Rondina, 2016:372). Bu teknoloji, daha doğru teşhisler üreterek ve daha kişiselleştirilmiş tedaviler sağlayarak sağlık hizmetleri araştırmalarını ve sonuçlarını büyük ölçüde iyileştirmektedir. Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın çok miktarda klinik belgeyi hızlı bir şekilde analiz etme yeteneği, tıp uzmanlarının aksi takdirde gözden kaçabilecek hastalık belirteçlerini ve eğilimleri belirlemesine yardımcı olur. Yapay zeka ve sağlık hizmetlerinin potansiyel uygulamaları, erken teşhis için radyolojik görüntülerin taranmasından elektronik sağlık kayıtlarından sonuçların tahmin edilmesine kadar geniş ve geniş kapsamlıdır (Thornhill, 2014:345). Hastane ortamlarında ve kliniklerde yapay zekadan yararlanan sağlık sistemleri, dünya çapında milyonlarca insana bakım sağlamada daha akıllı, daha hızlı ve daha verimli hale gelebilir. Sağlık hizmetlerinde yapay zeka, hastaların kaliteli bakım alma biçimini değiştirirken sağlayıcılar için maliyetleri azaltırken ve sağlık sonuçlarını iyileştirerek gerçek anlamda bir gelecek haline geliyor. Her şey, IBM'in soruları doğru ve hızlı bir şekilde yanıtlamak için geliştirdiği Watson yapay zeka sistemi ile başladı. Sağlık hizmetlerinde yapay zekayla ilgili makaleler, IBM'in 2011'de Watson'ın sağlık sektörüne özgü bir sürümünü piyasaya sürmesinden bahsediyor ve bu, insan iletişimini anlamak ve yorumlamak için kullanılan teknoloji olan doğal dil işlemeye odaklanıyor. Bugün IBM'in yanı sıra Apple, Microsoft ve Amazon gibi diğer teknoloji devleri de sağlık sektörü için yapay zeka teknolojilerine giderek daha fazla yatırım yapıyor (Murdoch, 2013:1351).

Yapay zekanın sağlık hizmetlerindeki potansiyel etkileri gerçekten dikkate değerdir. Sağlık hizmetlerinde AI'nın sağlık hizmeti verilerini işleme, hastalıkları teşhis etme, tedavi geliştirme ve hatta bunları tamamen önleme şeklimizi yeniden tanımlamada önemli bir rol oynaması bekleniyor. Sağlık

hizmetlerinde yapay zekayı kullanan tıp uzmanları, daha doğru bilgilere dayalı olarak daha bilinçli kararlar alabilir- zamandan tasarruf edebilir, maliyetleri azaltabilir ve genel olarak tıbbi kayıt yönetimini iyileştirebilir. Sağlık hizmetlerinde yapay zeka, yeni kanser tedavilerini belirlemekten hasta deneyimlerini iyileştirmeye kadar ezber bozacak vaatlerde bulunuyor ve hastaların kaliteli bakım ve tedaviyi her zamankinden daha hızlı ve daha doğru bir şekilde aldığı bir geleceğe giden yolu açıyor (Ravi, 2017:4).

Sağlık hizmetlerini iyileştirmek amacıyla zengin veri kümelerini daha iyi anlamak ve bunlardan yararlanmak için Yapay Zeka (AI) ve Makine Öğrenimi (ML) tekniklerini kullanmaya olan ilgi katlanarak artış göstermektedir. Bu, bir dizi benzersiz zorluğun yanı sıra sağlık hizmetlerine özgü heyecan verici fırsatlar sunar (Sweilam, 2018:81).

Dinamik, kendi kendini izleyen ve otomatik güncellenen klinik risk tahmin modelleri: Risk tahminine yönelik yaygın yaklaşımlar genellikle statiktir ve zaman içinde değişen tekrarlanan boylamsal ölçümler yerine enine kesitsel, tek seferlik risk faktörlerinin yakalanmasını kullanır. Ayrıca ilk türetilmeleri ve doğrulamalarının ardından nadiren güncellenirler. Tekrarlanan boylamsal değerlendirmeler için tasarlanmış dinamik, kendi kendini izleyen ve sürekli güncellenen modelleri içeren, bu sorunları ele almak için gelecek vaat eden bir modelleme çerçeveleri grubu geliştirilmiştir (Lee, 2013:611). Statik risk tahmininden dinamik risk tahminine geçiş, performans kaymasını tespit etmek için zamansal doğrulama içeren çerçeveler, yeniden eğitim ve yeniden kalibrasyon şemaları ve zamansal eğilimleri ve gelişen risk faktörlerini içeren mimarileri gerektirir (Hirschauer, 2015:39).

Tahmine dayalı modelleme ve Öğrenen Sağlık Sisteminin vizyonu: Tahmine dayalı çözümlere uygun ilgili, gerçek dünya klinik problemlerinin belirlenmesi, bu modelleri başarılı bir şekilde uygulamak için en uygun stratejilerin tanımlanması ve uygulama sonrası tüm ilgili sonuçların izlenmesi (Jha, 2016:23). Multidisipliner ekiplerin (örneğin, hastalar, araştırmacılar, klinisyenler, bilişimciler, biyoistatistikçiler, iyileştirme ve uygulama bilim adamları, endüstri mühendisleri) bir bütün olarak sürekli öğrenmek, geliştirmek ve yenilik yapmak için iş birliği yaptığı Öğrenme Sağlığı Sistemi paradigması ile yakından uyumludur (Dilsizian, 2014:441).

Klinik öngörücü algoritmalar için doğrulama çerçeveleri: Son zamanlarda, yaygın olarak benimsenen birkaç algoritmanın, daha geniş bir şekilde uygulandığında ve yayıldığında düşük performans gösterdiği bulunmuştur. Eğitim verilerinin temsili olmaması, klinik olmayan optimizasyon fonksiyonları, sahaya özgü uygulama faktörleri, zayıf değişim yönetimi yaklaşımları ve dağılımsal sapma genellikle genelleme başarısızlıklarının

temelini oluşturur. Bu sorunların her biri için doğrulama çerçeveleri mevcut olsa da, algoritma fikri oluşturma, doğrulama ve uygulamanın tüm yaşam döngüsü boyunca tutarlı ve entegre olan, geniş çapta kabul gören bir çerçeve oluşturmaya ihtiyaç vardır.

Kesintisiz veri akışına dayalı tahmine dayalı analitik ve modeller: Acil servislerde, kardiyak telemetri katlarında ve yoğun bakım ünitelerinde klinik hayati belirtilerin ve dalga biçimlerinin sürekli yüksek frekanslı izlenmesi rutindir ve geleneksel olarak izlenmeyen servislerde kullanımı artmaktadır. Bu veriler, gerçek zamanlı hasta izleme için kritik olmakla birlikte, nadiren tutulur ve tahmine dayalı modellere dahil edilir; Bu tür yüksek frekanslı verilere dayanan bir dizi tahmine dayalı analitik, klinisyenlere kritik kararlar vermede yardımcı olma konusunda umut vaat ediyor ve hem akademik çevrelerde hem de endüstri çevrelerinde artan ilgi toplayan, hızla büyüyen bir alandır.

Yapay Zekan'ın (AI) Sağlık Hizmetlerinde Faydaları

Klinik sonuçlar için yapay zeka analitiği, insan hatası riski olmadan (örneğin, tümörlerin veya hastalık öncüllerinin saptanması) bilgilerin daha hızlı ve daha derinlemesine incelenmesini sağlar. Buna karşılık, doktorlar ve cerrahlar, bu sonuçları daha iyi sonuçlara dönüştürebilecek daha iyi tedavi seçeneklerine dönüştürebilirler. Yapay zekanın işlem gücü, duruma göre sınırlı değildir; dünyanın dört bir yanından bilgi alabilir ve hayat kurtaran bakım ve tıbbi yeniliklere yol açabilecek eyleme dönüştürülebilir içgörülerini ortaya çıkarabilir. Örneğin, COVID-19 salgını sırasında yapay zeka, yeni varyantları analiz etmek ve insan temelli araştırma ve değerlendirmeden daha hızlı yeni, etkili tedaviler oluşturmak için kullanılabilir. Geçmişte AI, gen haritalama ve diğer öncü genetik çalışmalar için gerekliydi.

Operasyonel verimlilikler için yapay zeka, ameliyat dahil süreçleri düzene sokma ve onları daha üretken hale getirme fırsatlarını belirleyebilir. Buna karşılık yapay zeka, BT ve tıp yöneticilerine proaktif olarak hatalardan kaçınabilen, sorunları çözebilen ve işletme maliyetlerini düşürebilen daha iyi görünürlük sağlayarak daha iyi karar verme konusunda bilgi sağlar. Yapay zeka, hastaların tıbbi sonuçlarını iyileştirmeye benzer şekilde, ya daha fazla hasta kaydına daha hızlı erişim sağlayarak ya da hasta bakımını yönetmenin daha verimli yollarını bularak tıp uzmanlarının ve bakıcıların bakım sağlama şeklini iyileştirebilir. Yapay Zeka, NPL'nin yardımıyla klinik notları (yani yapılandırılmamış verileri) bile birleştirebilir, sınıflandırabilir ve klinik süreçleri optimize etmek için kullanılabilir.

Yapay zeka aynı zamanda tıp kuruluşlarının gelişmiş güvenlik ve emniyetle uyumlu kalmasına yardımcı olur. Yapay zeka, özel tıbbi bilgilere hileli erişimi

azaltmanın yanı sıra akıllı video analitiği (IVA) sağlayarak personelin tesislerini ve hastalarını izlemesine olanak tanır. Akıllı hastaneler, IVA ve akıllı sensörleri kullanarak tıbbi ekipman ve yüz örtüleri gibi nesnelere tanıyabilir, doktorların ve hastaların yüzlerini tanımlayıp eşleştirebilir ve hatta yüksek vücut sıcaklıklarını algılayabilir. Bu girdiler, yüksek riskli bireyleri belirlemek ve eyleme geçirilebilir sonuçlar yaratmak için kullanılır (Kamnitsas, 2017:61).

Yapay Zekanın Sağlık Hizmetlerinde Karşılaştığı Zorluklar

Hasta mahremiyeti ve veri analizine güven, yapay zeka uygulamasındaki zorlukların başında gelir. Daha fazla veri üretilip kullanıldıkça, sağlık kuruluşlarının bu verileri depolamak ve düzenlemek için uygun altyapıya ihtiyacı vardır. Aynı şekilde, herhangi bir AI, herhangi bir veri havuzunu anlamlı kılmak için uygun algoritmalara ihtiyaç duyar. Etkili bir altyapıya sahip olmayan kuruluşlar, hastaların tıbbi bilgilerini kötüye kullanma veya siber saldırılara ve diğer tehditlere karşı savunmasız hale getirme riskini alabilir. Kötü algoritmalar ayrıca kasıtsız önyargılı karar vermeye yol açabilir. Başka bir deyişle, AI insan önyargılarını miras alabilir. Bir örnekte, bir sağlık hizmeti yapay zekası, kişiselleştirilmiş bakım türleri için belirli etnik kökenleri istemeden öncelik sırasına koyarken, bir diğeri böbrek nakli söz konusu olduğunda siyah hastalara karşı ayrımcılık yaptı. Uygun altyapıya, teknoloji yığınına sahip olmanın ötesinde,

Sonra standart ve sıkı güvenlik protokolleri var. HIPAA gibi uyumluluk standartları, AI'nın verilere nasıl eriştiği, analiz ettiği ve kullandığı da dahil olmak üzere hasta bilgilerinin nasıl gizli tutulacağını ve kullanılacağını belirler. Uygun korumalar olmadan, hasta verileri izinsiz kullanılabilir, kötüye kullanılabilir veya kötü niyetli aktörler tarafından (kasıtlı olarak veya kazara) elde edilebilir (Li, 2016:1965).

Sağlık Hizmetleriyle İlgili Yapay Zeka (AI) Türleri

Yapay zeka tek bir teknoloji değil, bunların bir koleksiyonudur. Bu teknolojilerin çoğunun sağlık hizmetleri alanıyla doğrudan ilgisi vardır, ancak destekledikleri belirli süreçler ve görevler büyük farklılıklar gösterir. Sağlık hizmetleri için yüksek öneme sahip bazı belirli yapay zeka teknolojileri aşağıda tanımlanmış ve açıklanmıştır.

Makine Öğrenimi – Sinir Ağları ve Derin Öğrenme

Makine öğrenimi, yapay zeka ve sağlık hizmetlerinin birlikte çalışmasına en yaygın örneklerden biridir. Yapay zeka ve sağlık hizmetleri teknolojisine

yönelik birçok yaklaşımın merkezinde yer alan geniş bir tekniktir ve birçok versiyonu vardır.

Makine Öğrenimi, yapay zekanın tıbbi teşhis ve tedavide kullanılmasını sağlayarak sağlık sistemini değiştirmiştir. Makine öğrenimi algoritmaları, büyük miktarda klinik belgeyi hızlı bir şekilde işleyebilir, kalıpları belirleyebilir ve tıbbi sonuçlar hakkında her zamankinden daha fazla doğrulukla tahminler yapabilir. Makine öğreniminin arkasındaki veri bilimi, hasta kayıtlarını ve tıbbi görüntülemeyi analiz etmekten yeni tedaviler keşfetmeye kadar, sağlık profesyonellerinin tedavilerini iyileştirmesine ve maliyetleri düşürmesine yardımcı oluyor. Doktorlar, hastalık teşhisi veya ilaç keşfi ve geliştirme gibi görevler için makine öğrenimi gibi yapay zeka teknolojilerinden yararlanarak hastalıkları daha doğru bir şekilde teşhis edebilir ve tedavileri hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre özelleştirebilir.

Geleneksel makine öğreniminin en yaygın kullanımı hassas tıptır. Hastaların tedavi çerçevesine göre hangi tedavi prosedürlerinin başarılı olma olasılığının yüksek olduğunu tahmin edebilmek, birçok sağlık kuruluşunun veri bilimi için ileriye doğru büyük bir adımdır. Sağlık hizmetlerinde makine öğrenimi ve hassas tıp uygulamalarını kullanan AI teknolojisinin çoğunluğu, eğitim için nihai sonucun bilindiği tıbbi görüntüler ve klinik veriler gerektirir. Bu denetimli öğrenme olarak bilinir (Mannini, 2016:134).

Derin öğrenmeyi kullanan sağlık hizmetlerinde yapay zeka, doğal dil işleme biçiminde konuşma tanıma için de kullanılır. Derin öğrenme modellerindeki özellikler genellikle insan gözlemciler için çok az anlam ifade eder ve bu nedenle modelin sonuçlarının uygun şekilde yorumlanmadan tasvir edilmesi zor olabilir. Derin öğrenme teknolojisi gelişmeye devam ettikçe, sağlık profesyonellerinin derin öğrenme teknolojisinin nasıl çalıştığını ve klinik ortamlarda nasıl etkili bir şekilde kullanılacağını anlaması giderek daha önemli hale gelecektir.

Makine öğrenimi, modelleri verilere uydurmak ve modelleri verilerle eğiterek 'öğrenmek' için istatistiksel bir tekniktir. Makine öğrenimi, yapay zekanın en yaygın biçimlerinden biridir; 2018 Deloitte anketinde, kuruluşları halihazırda yapay zekayı takip eden 1.100 ABD'li yöneticiyle yapılan bir ankette, ankete katılan şirketlerin %63'ü işlerinde makine öğrenimi kullandıklarını belirtmişlerdir. Yapay zekaya yönelik birçok yaklaşımın merkezinde yer alan geniş bir tekniktir ve birçok versiyonu bulunmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde, geleneksel makine öğreniminin en yaygın uygulaması, çeşitli hasta özelliklerine ve tedavi bağlamına dayalı olarak bir hasta üzerinde hangi tedavi protokollerinin başarılı olabileceğini tahmin eden hassas tıbbi yaklaşımlardır. Makine öğrenimi ve hassas tıp uygulamalarının büyük

çoğunluğu, sonuç değişkeninin (örn. hastalığın başlangıcı) bilindiği bir eğitim veri seti gerektirir; buna denetimli öğrenme denir.

Makine öğreniminin daha karmaşık bir biçimi *sinir ağıdır*. 1960'lardan beri mevcut olan bu teknoloji, birkaç on yıldır sağlık araştırmalarında iyi bir şekilde yerleşmiştir ve bir hastanın belirli bir hastalığa yakalanıp yakalanmayacağını belirlemek gibi kategorizasyon uygulamalarında kullanılmaktadır. Problemleri girdiler, çıktılar ve değişkenlerin ağırlıkları veya girdileri çıktılarla ilişkilendiren 'özellikler' açısından görür. Nöronların sinyalleri işleme biçimine benzetilmiştir, ancak beynin işlevine benzetme nispeten zayıftır.

Makine öğreniminin en karmaşık biçimleri, sonuçları tahmin eden birçok özellik veya değişken düzeyine sahip *derin öğrenmeyi* veya sinir ağı modellerini içerir. Günümüzün grafik işlem birimlerinin ve bulut mimarilerinin daha hızlı işlemeyle ortaya çıkan bu tür modellerde binlerce gizli özellik olabilmektedir. Sağlık hizmetlerinde derin öğrenmenin yaygın bir uygulaması, radyoloji görüntülerinde potansiyel olarak kanserli lezyonların tanınmasıdır. Derin öğrenme, radyomiklere veya görüntüleme verilerinde insan gözünün algılayabildiğinin ötesinde klinik olarak ilgili özelliklerin saptanmasına giderek daha fazla uygulanmaktadır. Hem radyomik hem de derin öğrenme, en yaygın olarak onkoloji odaklı görüntü analizinde bulunur. Kombinasyonları, bilgisayar destekli algılama veya CAD olarak bilinen görüntü analizi için önceki nesil otomatikleştirilmiş araçlardan daha fazla teşhis doğruluğu vaat ediyor gibi görünmektedir (Gulshan, 2016:2402).

Derin öğrenme ayrıca konuşma ve tanıma için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Daha önceki istatistiksel analiz biçimlerinin aksine, bir derin öğrenme modelindeki her özelliğin tipik olarak bir insan gözlemci için çok az anlamı vardır. Sonuç olarak, modelin sonuçlarının açıklanması çok zor veya yorumlanması imkansız olabilir (Saenger, 2010:21).

Doğal Dil İşleme

Doğal dil işleme (NLP), bilgisayarların insan dilini yorumlamasını ve kullanmasını sağlayan bir yapay zeka biçimidir. Bu teknoloji formu, sağlık sektörü de dahil olmak üzere birçok alanı yeniden şekillendirdi. Sağlık hizmetlerinde NLP, daha iyi teşhis doğruluğu yoluyla hasta bakımını iyileştirmek, klinik süreçleri düzene sokmak ve daha kişiselleştirilmiş hizmetler sağlamak gibi çok çeşitli sağlık verisi uygulamalarında kullanılmaktadır.

Örneğin NLP, sağlık verilerinden yararlı bilgiler çıkararak hastalıkları doğru bir şekilde teşhis etmek için tıbbi kayıtlara uygulanabilir. Ek olarak, her hasta için ilgili tedavileri ve ilaçları belirlemek ve hatta geçmiş sağlık verilerine dayanarak potansiyel sağlık risklerini tahmin etmek için kullanılabilir. Ayrıca

NLP, klinisyenlere büyük miktarda karmaşık veriyi yönetmeleri için güçlü araçlar sağlar normalde manuel olarak yapılması çok daha uzun sürer.

Doğal dil işleme, sağlık hizmetlerinde paha biçilmez bir araç olduğunu kanıtlamaktadır. Tıp uzmanlarının hastalıkları daha doğru teşhis etmek ve hastalarına daha iyi kişiselleştirilmiş tedaviler sağlamak için yapay zekayı kullanmalarına olanak tanıyor. Sağlık hizmetlerinde yapay zekanın bu biçimi, modern sağlık sektöründe hızla olmazsa olmaz haline geliyor ve muhtemelen daha da sofistike hale gelecek ve daha geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılacak (Graber, 2016:1493).

İnsan dilini anlamlandırmak, 1950'lerden beri yapay zeka araştırmacılarının hedefi olmuştur. Bu alan, NLP (natural language processing), konuşma tanıma, metin analizi, çeviri ve dil ile ilgili diğer amaçlar gibi uygulamaları içermektedir. Bunda iki temel yaklaşım vardır: istatistiksel ve anlamsal NLP. İstatistiksel NLP, makine öğrenimine (özellikle derin öğrenme sinir ağları) dayalıdır ve yakın zamanda tanıma doğruluğundaki artışa katkıda bulunmuştur. Öğrenmek için geniş bir 'korpus' veya dil gövdesi gerektirir.

Sağlık hizmetlerinde, NLP'nin baskın uygulamaları, klinik belgelerin ve yayınlanmış araştırmaların oluşturulmasını, anlaşılmasını ve sınıflandırılmasını içerir. NLP sistemleri, hastalarla ilgili yapılandırılmamış klinik notları analiz ederek, raporlar hazırlayabilmektedir (Winters, 2012:894).

Kural Tabanlı Uzman Sistemler

Uzman sistemler, insan uzmanların ve bilgi mühendislerinin belirli bir bilgi alanında bir dizi kural oluşturmasını gerektirir. Bir noktaya kadar iyi çalışanlar ve anlaşılması kolaydır. Ancak, kural sayısı çok olduğunda (genellikle birkaç binin üzerinde) ve kurallar birbiriyle çelişmeye başladığında, bozulma eğilimi gösterirler. Ayrıca, bilgi alanı değişirse, kuralları değiştirmek zor ve zaman alıcı olabilir. Sağlık hizmetlerinde yavaş yavaş yerini veriye ve makine öğrenimi algoritmalarına dayalı daha fazla yaklaşıma bırakmaktadır (Gillies, 2016:563).

Fiziksel Robotlar

Dünya çapında her yıl 200.000'den fazla endüstriyel robotun kurulduğu göz önüne alındığında, fiziksel robotların özelliklerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Fabrika ve depo gibi yerlerde nesnelere kaldırılması, yeniden konumlandırılması, kaynaklanması veya birleştirilmesi ve hastanelere malzeme teslimi gibi önceden tanımlanmış görevleri yerine getirirler. Daha yakın zamanlarda, robotlar insanlarla daha işbirlikçi hale gelmiş ve onları istenen bir görevde hareket ettirerek daha kolay eğitilmelerine imkan tanınmaya başlanmıştır. Ayrıca, diğer yapay zeka AI yetenekleri "beyinlerine" (aslında

işletim sistemlerine) yerleştirildikçe daha da akıllı hale gelmektedirler. Zamanla, yapay zekanın diğer alanlarında gördüğümüz zekadaki aynı gelişmelerin fiziksel robotlara dahil edilmesi muhtemel görünmektedir. İlk olarak 2000 yılında ABD'de onaylanan cerrahi robotlar, cerrahlara 'süper güçler' sağlayarak görme, hassas ve minimal invaziv kesiler oluşturma, yaraları dikme vb. imkanlar sağlamıştır. Bununla birlikte, önemli kararlar hala insan cerrahlar tarafından verilmektedir. Robotik cerrahinin kullanıldığı yaygın cerrahi prosedürler arasında jinekolojik cerrahi, prostat cerrahisi ve baş ve boyun cerrahisi yer almaktadır (Griffis, 2016:97).

Robotik Süreç Otomasyonu

Bu teknoloji, idari amaçlar için yapılandırılmış dijital görevleri, yani bilgi sistemlerini içeren, sanki bir komut dosyasını veya kuralları izleyen bir insan kullanıcıymış gibi gerçekleştirir. Diğer Yapa Zeka (AI) biçimleriyle karşılaştırıldığında, ucuz, programlanması kolay ve eylemlerinde şeffaftırlar. Robotik süreç otomasyonu (RPA) gerçekten robotları içermez - yalnızca sunuculardaki bilgisayar programlarını içerir. Sistemlerin yarı akıllı bir kullanıcısı gibi hareket etmek için iş akışı, iş kuralları ve bilgi sistemleriyle 'sunum katmanı' entegrasyonunun bir kombinasyonuna dayanır. Sağlık hizmetlerinde, ön yetkilendirme, hasta kayıtlarının güncellenmesi veya faturalandırma gibi tekrarlayan görevler için kullanılırlar. Görüntü tanıma gibi diğer teknolojilerle birleştirildiğinde, işlem sistemlerine girmek için örneğin fakslanan görüntülerden veri çıkarmak için kullanılabilirler.

Bu teknolojiler bireysel teknolojiler olarak tanımlanırken, giderek daha fazla birleştirilip entegre ediliyorlar; robotlar yapay zeka tabanlı 'beyinler' alıyor, görüntü tanıma RPA ile entegre ediliyor. Belki gelecekte bu teknolojiler o kadar iç içe geçecek ki, bileşik çözümler daha olası veya uygulanabilir olacaktır (Farina, 2017:25).

Teşhis ve Tedavi Uygulamaları

1970'lerden beri yapay zeka odaklı enfeksiyonları teşhis etmek için çalışmalar devam etmektedir. Bu ve diğer erken dönem kural tabanlı sistemler, hastalığı doğru bir şekilde teşhis etme ve tedavi etme konusunda umut vaat etmiş, ancak klinik uygulama için benimsenmemiştir. İnsan tabanlı uzmanların teşhisinden önemli ölçüde iyi olmayan yapay zeka uygulamalarının ilk şekilleri, klinisyen iş akışları ve tıbbi kayıt sistemleriyle zayıf bir şekilde bütünleşmişlerdir.

Daha yakın zamanlarda, IBM'in Watson'ı, özellikle kanser teşhisi ve tedavisi olmak üzere hassas tıbbı odaklandığı için medyada büyük ilgi

görmüştür. Watson, makine öğrenimi ve NLP yeteneklerinin bir kombinasyonunu kullanmaktadır. Watson'ı bakım süreçlerine ve sistemlerine entegre etmenin zorluğunu fark etmesiyle, teknolojinin bu uygulamasına yönelik erken heves azalmıştır. Watson tek bir ürün değil, konuşma ve dil, görme ve makine öğrenimi tabanlı veri analizi programları dahil olmak üzere uygulama programlama arabirimleri (API'ler) aracılığıyla sağlanan bir dizi "bilişsel hizmet"tir.

Yapay zeka ile ilgili uygulama sorunları birçok sağlık kuruluşu tarafından dile getirilmekle birlikte, yaygın olarak kullanımı artmakta, makine öğrenimine dayalı daha algoritmik sistemlerin geliştirilme çalışmaları sürmektedir. Bu kurala dayalı klinik karar destek sistemlerini, tıbbi bilgi değiştikçe sürdürmek zordur ve genellikle bakıma yönelik genomik, proteomik, metabolik ve diğer 'omik tabanlı' yaklaşımlara dayalı veri ve bilgi patlamasını kaldırmada güçlük yaşanılmaktadır. Bu durum değişmeye başlıyor, ancak klinik uygulamadan ziyade çoğunlukla araştırma laboratuvarlarında ve teknoloji firmalarında mevcut. Bir araştırma laboratuvarının, bir hastalığı insan klinisyenlere eşit veya daha fazla doğrulukla teşhis ve tedavi etmek için yapay zeka veya büyük verileri kullanmaya yönelik bir yaklaşım geliştirdiğini iddia ettiği bir araştırma laboratuvarının olmadığı neredeyse bir hafta geçmiyor. Bu bulguların birçoğu radyolojik görüntü analizine dayalıdır veya genomik tabanlı hassas tıp gibi diğer görüntü türlerini içerir. Bu tür bulgular istatistiksel tabanlı makine öğrenimi modellerine dayandığından, genellikle olumlu olarak kabul edilen ancak tıp etiği ve hasta/klinisyen ilişkilerinde birçok zorluğu da beraberinde getiren kanıt ve olasılığa dayalı tıp çağını başlatmaktadır (Fizman, 2000:593).

Teknoloji firmaları ve startuplar da aynı konular üzerinde titizlikle çalışmaktadırlar (Afzal, 2017:1753). Örneğin Google, klinisyenleri sepsis ve kalp yetmezliği gibi yüksek riskli durumlar konusunda uarmak için büyük verilerden tahmin modelleri oluşturmak üzere sağlık dağıtım ağlarıyla işbirliği yapmaktadır. Google, Enlitic ve diğer çeşitli girişimler yapay zekadan türetilen görüntü yorumlama algoritmaları geliştirmektedir. Jvion, tedavi protokollerine yanıt verme olasılığı en yüksek olanların yanı sıra en fazla risk altındaki hastaları tanımlayan bir 'klinik başarı makinesi' sunar. Bunların her biri, hastalar için en iyi tanı ve tedaviyi bulmaya çalışan klinisyenlere karar desteği sağlayabilmektedir (Rehne, 2015:3046).

Genetik profillerine dayalı olarak belirli kanserler için özel olarak teşhis ve tedavi önerilerine odaklanan birkaç firma da vardır. Pek çok kanserin genetik bir temeli olduğundan, insan klinisyenler, kanserin tüm genetik varyantlarını ve bunların yeni ilaçlara ve protokollere tepkilerini anlamının giderek daha karmaşık olduğunu bulmuşlardır. Riski taşıyan popülasyonları tahmin

etmek veya hastaneye yeniden kabulü tahmin etmek için "nüfus sağlığı" makine öğrenimi modellerini de kullanılmaktadır. Bu modeller tahminde etkili olabilir, ancak bazen hastanın sosyo-ekonomik durumu gibi tahmin yeteneği ekleyebilecek tüm ilgili verilerden yoksundurlar. Ancak doğası gereği kurallara dayalı veya algoritmik olsun, yapay zeka tabanlı teşhis ve tedavi önerilerinin klinik iş akışlarına ve EHR sistemlerine dahil edilmesi bazen zor olabilmektedir. Bu tür entegrasyon sorunları, muhtemelen AI'nın geniş çapta uygulanmasının önünde, doğru ve etkili öneriler sunma konusundaki herhangi bir yetersizlikten daha büyük bir engel olmuştur; ve teknoloji firmalarının teşhis ve tedavi için birçok AI tabanlı yeteneği, doğası gereği bağımsızdır veya bakımın yalnızca tek bir yönünü ele almaktadır.

Bazı EHR sağlayıcıları, sınırlı yapay zeka işlevlerini (kural tabanlı klinik karar desteğinin ötesinde) tekliflerine dahil etmeye başlamış olmalarına karşın erken aşamalarda bulunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Afzal N, Sohn S, Abram S, et al. . Mining peripheral arterial disease cases from narrative clinical notes using natural language processing. *J Vasc Surg* 2017;65:1753–61.
2. Bentley P, Ganesalingam J, Carlton Jones AL, et al. . Prediction of stroke thrombolysis outcome using CT brain machine learning. *Neuroimage Clin* 2014;4:635–40.
3. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. . Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia. *Nature* 2016;533:247–50.
4. Castro VM, Dligach D, Finan S, et al. . Large-scale identification of patients with cerebral aneurysms using natural language processing. *Neurology* 2017;88:164–8.
5. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA* 2016;315:551–2.
6. Dheeba J, Albert Singh N, Tamil Selvi S. Computer-aided detection of breast Cancer on mammograms: a swarm intelligence optimized wavelet neural network approach. *J Biomed Inform* 2014;49:45–52.
7. Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:441-45.
8. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. . Dermatologist-level classification of skin Cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542:115–8.
9. Farina D, Vujaklija I, Sartori M, et al. . Man/machine interface based on the discharge timings of spinal motor neurons after targeted muscle reinnervation. *Nat Biomed Eng* 2017;1:25-30.
10. Fiszman M, Chapman WW, Aronsky D, et al. . Automatic detection of acute bacterial pneumonia from chest X-ray reports. *J Am Med Inform Assoc* 2000;7:593–604.
11. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278:563–77.
12. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med* 2005;165:1493–9.
13. Griffis JC, Allendorfer JB, Szaflarski JP. Voxel-based gaussian naïve Bayes classification of ischemic stroke lesions in individual T1-weighted MRI scans. *J Neurosci Methods* 2016;257:97–108.

14. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. . Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for detection of Diabetic Retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 2016;316:2402–10.
15. Hirschauer TJ, Adeli H, Buford JA. Computer-Aided diagnosis of Parkinson's Disease Using Enhanced Probabilistic Neural Network. *J Med Syst* 2015;39:179
16. Jha S, Topol EJ. Adapting to Artificial Intelligence: radiologists and pathologists as information specialists. *JAMA* 2016;316:23–33
17. Kamnitsas K, Ledig C, Newcombe VF, et al. . Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation. *Med Image Anal* 2017;36:61–78.
18. Khedher L, Ramrez J, Grriz JM, et al. . Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing* 2015;151:139–50.
19. Lee CS, Nagy PG, Weaver SJ, et al. . Cognitive and system factors contributing to diagnostic errors in radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:611–7.
20. Li CY, Liang GY, Yao WZ, et al. . Integrated analysis of long non-coding RNA competing interactions reveals the potential role in progression of human gastric Cancer. *Int J Oncol* 2016;48:1965–76.
21. Mannini A, Trojaniello D, Cereatti A, et al. . A machine Learning Framework for Gait classification using inertial sensors: application to Elderly, Post-Stroke and Huntington's Disease Patients. *Sensors* 2016;16:134–40.
22. Miller TP, Li Y, Getz KD, et al. . Using electronic medical record data to report laboratory adverse events. *Br J Haematol* 2017;177:283–6.
23. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA* 2013;309:1351–2.
24. Ravi D, Wong C, Deligianni F, et al. . Deep Learning for Health Informatics. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017;21:4–21.
25. Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, et al. . Identifying neuroimaging markers of Motor Disability in acute stroke by machine Learning Techniques. *Cereb Cortex* 2015;25:3046–56.
26. Rondina JM, Filippone M, Girolami M, et al. . Decoding post-stroke motor function from structural brain imaging. *Neuroimage Clin* 2016;12:372–80.

- 27.Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. Clin Chem 2010;56:21–33.
- 28.Sweilam NH, Tharwat AA, Abdel Moniem NK, Moniem NKA. Support vector machine for diagnosis Cancer disease: a comparative study. Egyptian Informatics Journal 2010;11:81-7.
- 29.Thornhill RE, Lum C, Jaber A, et al. Can shape analysis differentiate free-floating internal carotid artery Thrombus from atherosclerotic plaque in patients evaluated with CTA?for stroke or transient ischemic attack? Acad Radiol 2014;21:345–54.
- 30.Winters B, Custer J, Galvagno SM, et al. . Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies. BMJ Qual Saf 2012;21:894–902.
- 31.ahin, S., Ocak, M.A., ve Uluyol, C.(2009). A systematic evaluation of preservice teachers' opinions on learning objects. International Journal of Human Sciences, 6(2), 723-736.
- 32.Ocak, M. A., ve Akdemir, O. (2008). An investigation of primary school science teachers' use of computer applications. The Turkish Online Journal of Educational Technology, 7(4), 54-60.
- 33.Ocak, M.A. (2005). Mathematics teachers' attitudes toward the computers. *The Turkish Online Journal of Educational Technology*, 4(3), 82-88.
- 34.Scahill, E. M., Melican, C., ve Walstad, W. (2005). The preparation and experience of advanced placement in economics instructors. *Journal of Economic Education*, 36(1), 93-98.

Kitapların Kaynakça bölümünde gösterimi

1. Yalın, H. İ. (2003). *Öğretim teknolojileri ve materyal geliştirme*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
2. Kozol, J. (1991). *Savage inequalities: Children in America's schools*. New York: Crown Publishers.
3. Calfee, R. C., ve Valencia, R. R. (1991). *APA guide to preparing manuscripts for journal publication*. Washington, DC: American Psychological Association.

Kitap Bölümlerinin Kaynakça bölümünde gösterimi

1. Jonassen, D. H. (1999). Designing constructivist learning environments. Editör C. M. Reigeluth, *Instructional-design theories and models, Vol. II* (pp. 215-239). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

2. O'Neil, J. M., ve Egan, J. (1992). Men's and women's gender role journeys: Metaphor for healing, transition, and transformation. Editör B. R. Wainrib, *Gender issues across the life cycle* (pp. 107-123). New York, NY: Springer.
3. Çakır, H., Karadeniz, Ş., ve Uluyol, Ç. (2008). Öğretim stratejileri: İnternet temelli öğretimde kuramsal temeller. Editör H. İ. Yalın, *İnternet temelli eğitim* (pp. 65-106). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.

Konferans Sunularının ve Bildirilerinin Kaynakça bölümünde gösterimi

1. Akkoyun, F. ve Bacanlı, H. (1988). ACL-Sıfat tarama listesinin Türkçeye uyarlaması: TA ego durumları ölçekleri ile bir çalışma. *V. Ulusal Psikoloji Kongresine Sunulmuş Bildiri*.
2. Lee, J., ve McIntire, W. G. (1999). Understanding rural student achievement: Identifying instructional and organizational differences between rural and nonrural schools. *The Annual Meeting of the American Educational Research Association, Montreal, Quebec, Canada Kongresine Sunulmuş Bildiri*.
3. Barlow, D. H., Chorpita, B. F., ve Turovsky, J. (1996). Fear, panic, anxiety, and disorders of emotion. Editör R. Dienstbier, *Nebraska Symposium on Motivation: Vol. 43. Perspectives on anxiety, panic, and fear* (pp. 251-328). Lincoln, NE: University of Nebraska Press.

Elektronik Kaynakların Kaynakça bölümünde gösterimi

1. Taylor, D. ve Potter, M. (2001). *The literature review: a few tips on conducting it*. University of Toronto. <http://www.utoronto.ca/writing/litrev.html> adresinden 8 Ağustos 2009 tarihinde alınmıştır.

Bölüm 6

Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Nanopartiküller ve Uygulama Alanları

Esra ÖZ¹

¹ Doç. Dr; Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı.
esrakaraagac@sdu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-5160-7211

ÖZET

Nanoteknoloji, antimikrobiyal özelliklere sahip metalik nanopartiküllere dayalı yeni formülasyonlar geliştirmek ve bunları test etmek için modern ve yenilikçi bir yaklaşımı temsil etmektedir. Nanopartiküllerin antimikrobiyal olarak kullanılmasıyla çeşitli bulaşıcı hastalıkların gelişiminin önlenmesi ve hastalıkların kontrol edilmesi sağlanabilmektedir. Fiziksel, kimyasal veya biyolojik yöntemlerle elde edilebilen metal nanopartiküller, iyon salınımı, oksidatif stres indüksiyonu ve oksidatif olmayan mekanizmaları ile önemli antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. Bunlar arasında gümüş nanopartiküller, bakteri, mantar ve zarflı virüslere karşı antimikrobiyal özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini göstermek için birçok alanda başarıyla uygulanmaktadır.

Son zamanlarda, gümüş nanopartiküller, potansiyel kullanım alanları ve birçok faydasından dolayı diş hekimliğinde araştırmacıların odak noktası olmuştur. Gümüş nanopartiküllerin büyük yüzey-hacim oranları, küçük partikül boyutları ve mikrobiyal kolonizasyonu engellemesi gibi özelliklerinden dolayı akrilik reçine, implant, kök kanal dolgu patları, kompozit rezin, cam iyonomer siman ve pit ve fissür örtücüler gibi dental materyallere dahil edilmesi, materyallerin mekanik ve antibakteriyel özelliklerini geliştirebilmektedir. Literatür taraması sonucunda, gümüş nanopartiküllerin diş hekimliği alanındaki kullanımı gözden geçirilmiş olmasına rağmen, kullanım alanları üzerine güncellemelerin tartışılmasına hala ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu derlemede, gümüş nanopartiküllerin spesifik karakteristiklerinin, çocuk diş hekimliği alanındaki kullanımları ile ilgili güncel gelişmelerin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk diş hekimliği, gümüş, nanopartiküller, nanoteknoloji

GİRİŞ

Yirminci yüzyılda nanomalzemelerin incelenmesiyle sağlık bilimlerinde nanoteknoloji olarak adlandırılan yeni bir alan ortaya çıkmıştır. Nanoteknoloji; çeşitli kimyasal ve fiziksel metotlar kullanarak biyomedikal alanlarda kullanımları olan 0.1 ile 100 nanometre (nm) boyutları arasında değişen küçük yapıları atomik ve moleküler düzeyde üreterek fonksiyonel hale getirmektedir. Bu yeni alanda kullanılan partiküllerin nanometrik boyutu, yeni özellikler ve işlenebilirlik göstererek biyomalzemelerin olağan özelliklerini değiştirmektedir (Durán vd., 2010:949).

Gümüş nanopartiküller

Gümüş (Ag), minimum toksisitesi, insan hücreleriyle güçlü biyoyumluluğu, sürekli iyon salınımı göstermesi gibi özelliklerinden dolayı uzun süreli antibakteriyel aktivite ve düşük bakteri direnci olmak üzere birçok faydası olan güçlü bir antibiyotiktir. Geniş spektrumu, düşük toksisitesi ve çapraz spektrumlu bakteri direncinin olmaması nedeniyle bir yüzyıldan fazla süredir antimikrobiyal ajan olarak diş hekimliği sektöründe kullanılmaktadır. İlk başlarda, çürük önleyici ajan, kavite sterilize ajanı ve dentin hassasiyetini gidermek amacıyla gümüş nitrat ($AgNO_3$), 1960'larda ise olası bir kombine etki yaratmak için gümüş ile florid birleştirilerek (AgF) anti-çürük ajanı olarak kullanılmıştır (Butrón vd., 2020:8882930).

Gümüş nanopartiküller, gıda, kozmetik ve içecek endüstrilerinde en fazla ilgi gören nanopartiküller arasında gösterilmektedir. Gümüş nanopartiküller, 20 ile 15.000 gümüş atomu içerir ve çapları genellikle 100 nm'den küçüktür (Yin vd., 2020:2555). Optik, kimyasal, foto elektrokimyasal, elektronik uygulamalarda da oldukça fazla öneme sahiptir. Büyük yüzey-hacim oranları nedeniyle, gümüş nanopartiküller, düşük konsantrasyonlarda bile olağanüstü antimikrobiyal aktivite sergilemektedirler. Çok sayıda çalışmada, gümüş nanopartiküllerin daha az toksisite, mükemmel elektriksel iletkenlik, kimyasal kararlılık ve gelişmiş biyoyararlanım ile anti-trombosit, anti-enflamatuvar, anti-anjiyojenik, anti-kanser, anti-fungal, anti-viral özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Klorheksidinden 25 kat daha fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olan gümüş nanopartiküllerin antiplasmodial, larvisidal, leishmanisidal, skolisidal ve pupisidal etkili olduğu da kanıtlanmıştır (Haghoo vd., 2014:57; Santos vd., 2014:945, Targino vd., 2014:2041).

Gümüş nanopartiküllerin sentezi

Gümüş nanopartiküller, bir öncü (genellikle $AgNO_3$), gümüş iyonlarını Ag^+ dan Ag^0 a indirgeyen bir indirgeyici ajan ve metalik nanopartiküllerin

yüksek yüzey enerjisine sahip olmasından dolayı asılı nanopartiküllerin stabilizasyonunu sağlayan, çekirdeklenmeyi ve topaklanmayı önleyen bir dengeleyici ajan kullanılarak sentezlenirler. Gümüş nanopartiküllerin sentezi, kimyasal, fiziksel veya biyolojik olabilir. Farklı sentez yöntemleriyle değişken boyut, şekil, morfoloji ve stabiliteye sahip gümüş nanopartiküller üretilir. Dış hekimliğinde en yaygın kullanılan sentez yönteminin gümüş tuzlarının sodyum sitrat veya sodyum borohidrat ile kimyasal indirgenmesi olan kimyasal yol olduğu (Burdusel vd., 2018:681) ve nanopartikülleri sentezlemek için kullanılan en yaygın organizmaların ise bitkiler olduğu gösterilmiştir (Fernandez vd., 2021:2485). Biyolojik sentez yöntemi, çevre dostu ve daha az toksik olması, bitki özleri, mikroorganizmalar ve mantarları vb. içermesi nedeniyle kullanılmaktadır (Mathur vd., 2018:115).

Gümüş nanopartiküllerin etki mekanizması

Gümüş nanopartiküllerin etki mekanizması, esas olarak suyun varlığında redoks reaksiyonlarının bir sonucu olarak katyonik gümüşün kademeli olarak salınmasıdır. Ayrıca, bu durumun oksidatif potansiyel ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Porenczukl vd., 2019:75).

Gümüş nanopartiküllerin partikül yüzeyindeki elektrik yükü, boyutu, şekli, partikül aglomerasyon riski gibi kimyasal ve fiziksel faktörleri, kimyasal afinitesi, serbest radikal oluşumu, serbest Ag^+ katyonları, absorpsiyonu gibi özellikleri gümüş nanopartiküllerin etki mekanizmasına etki eden unsurlar arasında olmasına karşın antimikrobiyal mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır (Jiménez-Ramírez vd., 2021:2021).

Gümüş nanopartiküllerin bakterisidal etkisi

Gümüş nanopartiküllerin birçok mikroorganizma üzerindeki bakterisidal etkisi, partikülün boyutuna ve şekline bağlı olup, iyonik Ag^+ emisyonunun konsantrasyonundan ve hızından da etkilenmektedir. Boyut ve şekillerdeki çeşitlilik nanopartiküllerin farklı nano-iyonik kökenleri ile açıklanmaktadır (Espinosa-Cristóbal vd., 2009:2603, Jiménez-Ramírez vd., 2021:2021).

Gümüş nanopartiküller tarafından sürekli olarak Ag^+ iyonlarının salınması, sitoplazmik zar ve hücre duvarındaki kükürt proteinlerine bağlanması, bakterilerin geçirgenliğinin ve solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Bakteri hücrelerinin içindeki reaktif oksijen türleri oksidasyonu yükselterek deoksiribonükleik asidi (DNA) strese sokar ve ona zarar verir. DNA'daki kükürt ve fosforun Ag^+ iyonlarıyla etkileşimi, DNA replikasyonu ve hücre üremesi ile ilgili sorunlar yaratarak mikroorganizmaların ölümüne neden olabilir. Gümüş iyonlarının başka bir etkisi de sitoplazmik proteinlerin

denatürasyonudur. Gümüş nanopartiküller hücre yüzeyine tutunduktan sonra hücre duvarını oluşturan çukurlarda birikerek bakterileri öldürebilmektedir. Ayrıca, bakteriyel sinyal iletiminde, proliferasyonda ve hücre apoptozunda azalmaya neden olurlar (Liao vd., 2019:449).

Gümüş nanopartiküllerin mikrobiyal inhibisyon etkisi

Çapları 1 ile 10 nm arasında değişen gümüş nanopartiküller, *Streptococcus mutans*'a (*S.mutans*) karşı güçlü antibakteriyel ve adezyon önleyici etkilere sahiptirler. Gümüş nanopartiküller sırasıyla 40 ve 60 nm boyutlarında kullanıldığında, *S.mutans*'a karşı minimum inhibe edici konsantrasyonu 4.86 µg/ml ve minimum bakteriyostatik konsantrasyonu 6,25 µg/ml olarak belirlenmiştir (Hernández-Sierra 2008:237).

Gümüş nanopartiküllerin *S.mutans* üzerinde minimum inhibe edici konsantrasyonlarını belirleyebilmek için üç farklı boyutta gümüş nanopartikülün kullanıldığı bir çalışmada, gümüş nanopartiküller ile tedavi öncesi ve sonrası *S.mutans*'ın morfolojisi Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) kullanılarak incelenmiştir. Farklı boyutlardaki gümüş nanopartiküllerin hiçbirinde hücre zarının değişmediği, aynı mekanizmayı sergilediği, farklılıkların yüzeysel alanlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Nanopartiküller ne kadar küçük olursa, Ag⁺ iyonlarını o kadar fazla serbest bıraktığı ve antibakteriyel etkisinin daha iyi olduğu belirtilmiştir (Espinosa-Cristóbal vd., 2009:2603).

Gümüş nanopartiküllerin yan etkileri

Gümüş nanopartiküllerin birçok avantajı ve biyomedikal uygulama alanları olmasına rağmen, yan etkileri üzerine biyolojik sistemlerde yapılan çalışmalar çelişkili ve farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Yan etkilerinin serbest Ag⁺ iyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha küçük gümüş nanopartiküller, daha büyük yüzey alanı ve reaktivite göstermeleri nedeniyle daha büyük partiküllerden daha önemli yan etkilere sahiptirler (Rezvani vd., 2019:145). Gümüş nanopartiküller; kan-beyin bariyerini geçebilmekte (Yin vd., 2020:2555), kısa ve uzun süreli hafıza üzerinde zararlı etkileri olabilmektedir (Rezvani vd., 2019:145).

Gümüş nanopartiküllerin tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanımı önemli olsa da muhtemel toksisitesi ile ilgili bilgi sınırlıdır. Ancak, toksisitesini etkileyen faktörler partikül şekli, boyutu ve yüzey kimyası, kristal yapısı, iyonik gücü, pH'ı, iki değerlikli katyonların ve makromoleküllerin varlığı olarak gösterilmiştir (Mathur vd., 2018:115). Gümüş nanopartiküllerin oksidatif strese neden olduğu, insan hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarını bozduğu ve

toksitesinin nanopartiküller tarafından üretilen serbest Ag^+ iyonlarının aktivitesi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Kaur ve Luthra, 2016:162).

Gümüş nanopartiküller ile temas halinde olan dental materyallerin aşınması ve renk değişikliği endişe oluşturmuştur. Sahip olduğu antibakteriyel özellikleri nedeniyle bu nanopartiküller çevreye salındığında potansiyel bir çevresel risk teşkil edebilir. $AgNO_3$ 'ten gelen Ag^+ iyonları, algerin fotosentezini gümüş nanopartiküllerden yaklaşık 18 kat daha fazla engellemektedir (Navarro vd., 2008: 8959).

Diş hekimliğinde gümüş nanopartiküller

Diş hekimliğinde gümüş nanopartiküller; ağız mikrobiyolojisi, koruyucu diş hekimliği, protetik diş tedavisi, ortodonti, endodonti ve çocuk diş hekimliği gibi birçok uzmanlık alanında yapılan tedavilerde daha iyi sonuçlar elde etmek için kullanılmaktadır. Gümüş nanopartiküllerin oral patojenlere karşı antimikrobiyal etkilerini test ederek kullanım potansiyellerinin araştırıldığı çalışmalarda ağırlıklı olarak protetik diş tedavisi (%25.6) ve ağız mikrobiyolojisi (%19.5) alanlarında kullanıldığı belirlenmiştir (Fernandez vd., 2021:2485).

Gümüş nanopartiküller mikrobiyal kolonizasyonu önleme yeteneğine sahip olmalarından dolayı mikrobiyal büyüme inhibisyonunu ve materyallerin fiziksel özelliklerini artırmak için akrilik reçineler, doku düzenleyiciler, adeziv ajanlar, rezin kompozitler, kök kanal dolguları, cam iyonomer simanlar, pit ve fissür örtücüler gibi çeşitli dental materyallere eklenmektedir. Dental materyallerde kullanılan gümüş nanopartiküller, materyalin tipine bağlı olarak farklı yollarla birleştirilmektedir (Mallineni vd., 2023:327).

Diş hekimliğinde gümüş nanopartiküller, Chitalac-Ag, gümüş nanopartikül-metil polimetilmetakrilat, amorf kalsiyum gümüş nanopartikül-fosfat ve florürler (Nano Gümüş Florür) gibi kompozitlerle birlikte kullanıldığı gibi tek başına veya gümüş plazma şeklinde de kullanılabilir. Bununla birlikte, gümüş nanopartiküllerin diş hekimliğinde ticari kullanımı başlangıç aşamasında olup, bileşiminde gümüş nanopartikül içeren ticari ürünler arasında NanoCare Gold DNT™ (Dental Nanotechnology Ltd., Katowice, Poland); Novaron AG300 (Toagosei Co Ltd., Tokyo, Japan); GuttaFlow™ (Coltène-Whaledent, Altstätten, Switzerland) mevcuttur (Fernandez vd., 2021:2485).

Çocuk diş hekimliğinde gümüş nanopartiküller

Çocuk diş hekimliğinde gümüş nanopartiküller, biyofilm oluşumunu azaltan ve ağız sağlığını iyileştiren antimikrobiyal aktivite mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle profilaksi, sanitasyon ve ağız boşluğundaki enfeksiyonun önlenmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup, daha küçük partikül

boyutlarından yararlanmak için dental materyallere eklenmektedir. Ayrıca, çocuklarda diş çürüklerinin önlenmesinde güçlü antibakteriyel etkileri olduğu da kanıtlanmıştır (Patil vd., 2022:03).

Nano gümüş florür ve özellikleri

Son zamanlarda nanoteknolojideki gelişmeler ışığında gümüş nanopartiküller, kitosan ve florür içeren nano gümüş florür; gümüş diamin florür ve amalgam gibi diş dokularını renklendirme özelliği olmayan, diş minesindeki mineral kaybını ve bakteriyel biyofilm oluşumunu önleyen, uygulaması kolay etkili bir çürük önleyici ajan olarak geliştirilmiştir (Santos vd., 2014:945). Nanopartikül boyutunda gümüş bulunduran nano gümüş florürün çürük önleyici etkinliğinin hem gümüş nanopartiküllerin hem de florürün sinerjistik etkilerinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Teixeira vd., 2018: 1351925).

Gümüş nanopartikül içeren florür çözeltilerinin çürük lezyonlarını remineralize etme kabiliyetleri kanıtlanmıştır. Tedavi edilmeden bırakıldığında, ağrı ve enfeksiyona neden olabilecek çürüklerin ilerlemesinin durdurulmasında etkili oldukları gösterilmiştir. Diş çürüklerinin gelişiminden sorumlu birincil patojenler olan *S.mutans*'a ve *Lactobacilli*'ye karşı mükemmel antimikrobiyal özelliklere sahip nano gümüş florürün kullanımları güvenlidir. Her türlü enfeksiyonun yayılma riskini önleyerek hasta uyumunu ve hastaların diş tedavilerine karşı tutumunu geliştirir. Üç yıl boyunca kararlı olduğu kanıtlanmış çevre dostu nano gümüş florür solüsyonları düşük maliyetlidirler. Uygulamaları sırasında diğer geleneksel tedavilerde olduğu gibi herhangi bir pahalı ekipman veya destek alt yapı gerektirmezler (Targino vd., 2014:2041).

Nano gümüş florürün hazırlanışı

Targino vd. (2014) nano gümüş florür solüsyonunu hazırladıkları yöntemde; 1 g kitosan, 200 ml %22'lik asetik asit çözeltisinde çözülmüştür. Çözelti gece boyunca karıştırıldıktan sonra vakumla süzölmüştür. Daha sonra 60 ml kitosan solüsyonuna ilave edilerek buz banyosunda karıştırılmıştır. Sonrasında 4 ml 0.012 mol/l AgNO₃ solüsyonu eklenmiş ve sodyum borohidrit (NaBH₄) eklenmeden önce 30 dk inkübe edilmiştir. Buz banyosundan çıkarılan karışıma sodyum florür (NaF) (10.147 ppm flor) dahil edilmiş, karıştırma gece boyunca devam etmiştir.

Nano gümüş florür formülasyonu çoğunlukla %5 konsantrasyonlarda hazırlanmaktadır. Haghgoo vd. (2014) yaptıkları çalışmalarında ağırlık seyreltme yöntemi kullanarak %5 nano gümüş florür verniği hazırlamışlardır. Gümüş nanopartikül tozu (0.5 g) (%99.5 saf; dispersan olarak polivinil piridolin

içeren 100 nm'den küçük partikül boyutu), ışık geçirmez kahverengi bir şişede 10 ml 22.600 ppm yavaş salımlı NaF verniğe ilave edilerek, nano gümüş parçacıklarının düzgün dağılımını elde etmek için kuvvetlice karıştırılmıştır.

Nano gümüş florürü uygulama yöntemi

Nano gümüş florür verniğinin uygulanmasından önce kapsamlı bir oral profilaksi yapılır. Çürük ve desteksiz mine dokusunun kaldırılmasına gerek yoktur. Pamuk rulolar ile izolasyon sağlandıktan sonra kavitenin temizliği küçük pamuk pelet kullanılarak yapılır. Tek kullanımlık bir mikro aplikatör ucuyla 10 sn boyunca tek bir damla (0.1 ml) %5 nano gümüş florür ile tek uygulama yapılır. Kavite 10 dk süreyle pamuk pelet ile kapatılır (Targino vd., 2014:2041).

Nano gümüş florür ile in vitro ve randomize kontrollü çalışmalar

Nano gümüş florürün biyoyoumluluğu in vitro ortamda insan eritrositlerinin hemolitik aktivitesine bağlı olarak değerlendirilmiştir. *S.mutans*'a karşı antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerinin klorheksidin ve gümüş diamin florür ile karşılaştırılarak incelendiği bir çalışmada; nano gümüş florür formülasyonunun *S.mutans*'a karşı düşük dozlarda etkili olabildiği, gümüş diamin florürden daha düşük toksisiteye sahip olduğu ve dişleri renklendirmediği bildirilmiştir (Targino vd., 2014:2041).

Sodyum florür vernik, nano-Hidroksiapatit Serum (n-HAP) ve nano gümüş florürün süt ön dişlerin demineralize mine dokusu üzerindeki remineralizasyon etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmada; en fazla remineralizasyon nano gümüş florür grubunda gözlemlenmiştir (Nozari vd., 2017:97).

Geleneksel ve nano gümüş florür içeren verniklerin *S.mutans* ve *S.salivarius* üzerindeki antimikrobiyal etkinliğinin incelendiği bir çalışmada; nano gümüş florür verniklerin antimikrobiyal etkili olduğu, tekrarlayan çürükleri önlemek için amalgam restorasyonların altında da kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, *S.salivarius*'un nano gümüş florüre *S.mutans*'tan daha duyarlı olduğu da bildirilmiştir. (Haghgoob vd., 2014:57).

Karyostatik bir ajan olarak nano gümüş florürün etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, tek uygulamadan sonraki 1 yılda aktif çürüklerin %50 oranında azaldığı gözlemlenmiştir (Santos vd., 2014:945). Nagireddy vd. (2019), nano gümüş florür solüsyonunun çocukların süt azı dişlerinin çürüklerini önlemedeki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında; bir yılın sonunda nano gümüş florür grubundaki dişlerin %65.21'inde, kontrol grubundaki dişlerin ise sadece %28.88'inde çürükleri önlediğini gözlemlenmişler ve aralarındaki farklılıkları istatistiksel olarak

anlamli bulmuşlardır. Nano gümüş (%5) ilave edilmiş sodyum florür verniği ile %38 gümüş diamin florür verniğinin okul çocuklarının süt azı dişlerindeki dentin çürüklerini önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada; bir yılın sonunda çürüklerin önlenmesinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Sodyum florür verniğine %5 oranında nano gümüş eklenmesiyle metalik bir tat, ağırlı ülserasyonlar, dişte renklenme olmaksızın çürük lezyonlarının ilerlemesinin %77 oranında engellenmesinin sağlandığı belirtilmiştir. Nano gümüş florürün etkinliğinin komponentlerinin (nano gümüş ve sodyum florür) sinerjisine bağlı olabileceği bildirilmiştir. Bu karyostatik etkinin gümüş tuzunun sklerotik dentin oluşumunu uyarması, gümüş nitratların güçlü mikrop öldürücü özelliği ve florürün çürük oluşumunu önleme yeteneği gibi etkilerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı açıklanmıştır (Tirupathi vd., 2019:105).

Gümüş nanopartikül içeren florür verniğinin çocukların ön süt dişlerinin beyaz nokta lezyonlarını remineralize etme yeteneğinin değerlendirildiği bir çalışmada, her bir diş haftada bir kez 3 hafta boyunca ağırlıkça %0.1 46 nm olarak hazırlanan gümüş nanopartikül (toz) ve flor vernik (Fluor Protector Varnish®, Vivadent, Schaan, Liechtenstein) karışımına tabi tutulmuştur. Gümüş nanopartiküller ile tedavi edilen dişlerde remineralizasyondaki değişikliklerin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Gümüş nanopartikül ilaveli flor verniğinin güvenle kullanılabilmesi ve en az üç ay etkili olduğu gösterilmiştir (Butrón vd., 2017:21).

Gümüş nanopartiküller ile modifiye cam iyonomer simanlar

Düşük termal genleşme katsayısı, iyi biyouyumluluğu, florür salınımı ve depolama kapasitesi ile bilinen cam iyonomer simanlar, çocuk diş hekimliğinde kaide ve yapıştırma materyali, pit ve fissür örtücü olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Florür, bakteriyel enzim enolazını inhibe eder, bu nedenle bu salınım simanı çürük önleyici bir ajana dönüştürmektedir. Ancak, çürük önleyici etkisini sürdürebilmesi için zaman zaman florür ile doldurulması gereklidir (Porenczukl vd., 2019:75).

Geleneksel cam iyonomer simanların bir bileşeni olan poliakrilik asit, sulu bir çözeltide, koordine olmayan karboksilat iyonları (COO⁻) ile poliakrilat anyonları (PA⁻) üretir. Bunlar gümüş tuzları gibi metalik katyonları (Ag⁺) bağlama yeteneğine sahiptirler (Taha vd., 2017:9). Cam iyonomer siman tozuna gümüş nanopartiküllerin ilave edilmesiyle materyalin mekanik ve fiziksel özelliklerini önemli ölçüde etkilemeyen, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip, yüksek çürük riskli hastalarda kaviteyonlu çürüklerin yönetimi için geliştirilen bir biyomateryal

üretilmiştir (Paiva vd., 2018:102; Porenczukl vd., 2019:75). Bu simanlarda Ag^+ iyonlarının salınmasıyla, antimikrobiyal etki meydana gelir, siman matrisinde oksidatif çözünme sonucunda diş çürükleri önlenir ve oral biyofilmlerin gelişimi engellenir (Paiva vd., 2018:102). Gümüş nanopartiküllerin cam iyonomer simanlara dahil edilmesi, materyalin aşınma direncini ve radyoopaklığını önemli ölçüde artırmıştır (Xie vd., 2000:129). Cam iyonomer simanlara %0.5'ten daha az oranlarda gümüş nanopartikül konsantrasyonu ilave edilmesinin materyalin mekanik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Paiva vd., 2018:102).

Gümüş nanopartikül ilave edilmiş cam iyonomer simanların antimikrobiyal etkinliğinin ve kompresif etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, simanın doğal yapısını bozmadan üstün özellikler kazandığı, yüksek gümüş konsantrasyonunun sertleşme süresini %32 oranında artırdığı, *Escherichia coli* için hücre inhibisyon bölgeleri gösterdiği ve *S.mutans*'ın metabolik aktivitesinin de gümüş nanopartiküller ile modifiye cam iyonomer simanlardan etkilendiği bildirilmiştir (Taha vd., 2017:9).

Geleneksel cam iyonomer simana farklı konsantrasyonlarda (%0.2, %0.4 ve %0.6) gümüş nanopartikül tozunun eklenmesinin cam iyonomer siman ile süt dişi dentini arasındaki kimyasal bağ kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Buna göre, %0.4'ün üzerinde gümüş nanopartikül konsantrasyonunun dentin etkileşimindeki bağ kalitesini değiştirdiği belirtilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin minimum düzeyde eklenmesi, materyalin mekanik özelliklerini iyileştirmekte ve cam iyonomer siman ile aynı bağ kalitesini korumaktadır (Abed vd., 2022:816652).

Çalışmalarda, gümüş nanopartiküller ile modifiye cam iyonomer simanların antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra toksisitesi de değerlendirilmiştir. On iki nm gümüş nanopartikül içeren cam iyonomer simanda, gümüş nanopartiküllerin odontoblastik hücrelere karşı sitotoksitate göstermediği bildirilmiştir (Siqueira vd., 2015:622).

Rezin ile modifiye cam iyonomer siman tozuna ağırlıkça %0.1, %0.5 ve %1 gümüş nanopartikül eklenen simanların kesme kuvveti, eğilme dayanımı, sıkışma dayanımı, çekme dayanımı ve kırılma tokluğunun değerlendirildiği bir çalışmada; %1 gümüş nanopartikül içeren simanların önemli ölçüde en yüksek ortalama kesme kuvveti, eğilme dayanımı, sıkışma dayanımı, çekme dayanımı ve kırılma tokluğu gösterdiği, nanopartikül içermeyen simanların (kontrol grubu) ise en düşük ortalamalara sahip olduğu belirlenmiştir (Abdullah vd., 2019:188).

Gümüş nanopartiküller ile modifiye pit ve fissür örtücüler

Çocuk diş hekimliğinde çürük lezyonlarının oluşumunu önlemek amacıyla pit ve fissür örtücülerin kullanılması yaygın bir uygulamadır. Oklüzal yüzeylerdeki pit ve fissürlerin örtülmesiyle pürüzsüz yüzey oluşur, böylece bakteri kolonizasyonu engellenir ve bu alanların temizlenmesi kolaylaşır. Ancak, pit ve fissür örtücülerin sızıntısı, bakteri invazyonuna ve tekrarlayan çürüklere yol açarak endişe oluşturur. Bu nedenle, önleyici amacına ek olarak, pit ve fissür örtücülerin remineralizasyon potansiyelinin iyileştirilmesine yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda nanoteknolojinin getirdiği yenilikler ile birlikte gümüş nanopartiküllerin pit ve fissür örtücülere eklenmesinin çürük lezyonlarının oluşumuna karşı koruyucu etkiyi artırdığı belirtilmiştir (Morales vd., 2014:105).

Bununla birlikte pit ve fissür örtücülere gümüş nanopartiküllerin eklenmesinin, materyalin adezyonu ve direnci gibi özelliklerini değiştirip değiştirmediğinin anlaşılabilmesi için bu nanopartiküllerin etkilerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Gümüş nanopartikül ilave edilmiş pit ve fissür örtücülerin çürüklere karşı koruyucu etkilerini değerlendiren in vitro ve klinik aşamalı bir çalışmada, ilave gümüş nanopartikül içeren ve geleneksel pit ve fissür örtücülerin daimi birinci azı dişlerindeki mikrosızıntı oranları sırasıyla %33.6 ve %30.6 olarak bildirilmiştir. Geleneksel gruba kıyasla gümüş nanopartikül içeren grupta floresanda üç kat daha fazla azalma olduğu gözlenmiştir. Gümüş nanopartikül içeren pit ve fissür örtücülerin diğer geleneksel örtücülere göre önemli ölçüde demineralizasyonu azalttığı belirlenmiştir (Salas-López vd., 2017:48). Bu sonucun aksine, gümüş nanopartikül ilaveli pit ve fissür örtücülerin süt molar dişlere uygulandığı bir çalışmada, geleneksel fissür örtücüler ile karşılaştırıldığında marjinal sızdırmazlığı, mikrosızıntıyı, materyalin adezyonunu ve direncini değiştirmediği de bildirilmiştir (Morales vd., 2014:105).

Ramadan vd. (2022) florür içeren pit ve fissür örtücülere gümüş nanopartiküllerin eklenmesinin, florürlü ve florürsüz fissür örtücülere kıyasla daimi dişlerdeki mine çürüğü benzeri lezyonların remineralizasyonu üzerindeki etkisini nitel ve nicel yöntemler kullanarak değerlendirmişlerdir. Örnekler, 5 gün boyunca pH döngüsüne tabi tutulmuştur. Başlangıçta, demineralizasyon ve pH döngüsünden sonra ağırlık yüzdesi cinsinden minenin mineral içeriği Enerji Dağılımı X-Işını Analizi (EDX) ile nicel olarak değerlendirilmiştir. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ile mine örtücü arayüz topografisinin kalitatif değerlendirmesi için her gruptan beş diş rastgele seçilmiştir. Tedavi sonrası kantitatif sonuçlar, florür içeriği açısından anlamlı bir farklılık olmadan, flor içeren pit ve fissür örtücü grubuna göre gümüş nanopartikül eklenmiş grupta

istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ortalama Kalsiyum (Ca), Fosfor (P) içeriği ve Ca/P oranı ortaya koymuştur. Bununla birlikte, flor içeren pit ve fissür örtücü grubu, flor içermeyen ve negatif kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortalama Ca, P içeriği ve Ca/P oranı göstermiştir. Niteliksel olarak incelendiğinde, hem gümüş nanopartikül hem de florür eklenmiş pit ve fissür örtücü gruplarında beyaz bir alan gözlenirken, florür içermeyen pit ve fissür örtücü grubunda böyle bir bölge fark edilmemiştir.

Diş hekimleri tarafından kullanılan pit ve fissür örtücü materyallerin çoğu, tükürük ve nem kontaminasyonu nedeniyle sıkı izolasyon gerektiren hidrofobik rezin esaslı materyallerdir. Bu sorunun üstesinden gelmek için tiksotropik özelliği ile hidrofilik esaslı fissür örtücüler piyasaya sunulmuştur. Pancar bitki ekstratı kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle elde edilen gümüş nanopartikül içeren hidrofilik esaslı pit ve fissür örtücülerin kesme bağlanma kuvvetinin geleneksel hidrofilik örtüçülere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Meeral vd., 2023:102).

Dental adeziv sistemler

Adezyon mekanizması, kompozit rezin moleküllerinin mine ve dentine bağlanmasına, dentin tübüllerine ve demineralize bir tabakaya nüfuz etmesine dayanmaktadır. Dental kompozitlerin dentine bağlanma gücü, kompozit restorasyonun klinik dayanıklılığının ana kriterlerinden birini oluşturmaktadır (Fatemeh vd., 2017:367). Dental adezivlerin restorasyonların sınırları boyunca bakteri istilasına karşı koyabilmesi için modifikasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, adezivin sekonder çürüklerin oluşumunu engellemek için antibakteriyel özelliğe sahip olması istenmektedir. Gümüş nanopartiküllerini ve amorf kalsiyum fosfat nanopartiküllerini bağlanma sistemine dahil eden antibakteriyel dental adezivler geliştirilmiştir (Kaur ve Luthra, 2016:162). Bağlayıcı ajanlara %0.1 gümüş nanopartikül, %20 yada %30 amorf kalsiyum fosfat nanopartiküllerinin ilave edilmesinin antibakteriyel etkiye, asit nötralizasyonuna ve remineralizasyona fayda sağladığı gözlenmiştir (Melo vd., 2013:199).

Mikroorganizmaların diğer restoratif materyallere kıyasla kompozit rezinlere ve adezivlere bağlanma potansiyeli olması nedeniyle, gümüş nanopartiküllerin farklı adezyon protokolleri ile kompozit kesme bağlanma kuvveti üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Fatemeh vd., 2017:367). Gümüş nanopartikül içeren dentin adezivlerin, materyalin yüzey ıslanmasını ve kohezif başarısızlıklarını geliştirdiği belirtilmiştir (Torres-Mendez vd., 2017:266). Melo vd. (2013) yaptıkları çalışmada bağlayıcı ajanlarda amorf kalsiyum fosfat ve gümüş nanopartiküllerinin varlığının dentin kesme bağlanma kuvveti üzerinde etkisi

olmadığını, ancak biyofilmlerin canlılığı, metabolik aktivitesi ve asit üretiminde önemli bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Adezive gümüş nanopartikül ilave edildiğinde, koloni oluşturan birimlerde azalmanın yanı sıra laktik asit üretiminde de azalma olduğu gözlenmiştir.

Restorasyon için hazırlanan kavitede genellikle bakteriler bulunduğu için dış-restorasyon arayüzünde bir antibakteriyel bağlayıcı ajan uygulanması çok önemlidir. Self-etch adezivler, *S.mutans*'a karşı bakteriyostatik etkiye sahip düşük moleküler ağırlıklı bir monomerin varlığından dolayı *S.mutans*'a karşı sınırlı antibakteriyel aktivite gösterirler. Self-etch adeziv sistemlerin bağlanma etkinliğinin, kavite duvarlarında gümüş nanopartiküllerin seçici olarak kullanılmasıyla iyileştirilebileceği sonucu ortaya çıkmıştır (Fatemeh vd., 2017:367). Self-etch adezivler ve gümüş nanopartiküllerin, *S.mutans*'a karşı test edildiği bir çalışmada, adezivin rezine dönüşmesinden ödün vermeden antimikrobiyal aktivite gözlenmiş ve gümüş nanopartiküllerin dahil edilmesi antibakteriyel aktiviteyi daha dayanıklı hale getirerek iyileştirmiştir (Mohammed ve Riad, 2019:244).

Gümüş nanopartiküllerin dezenfektanlara dahil edilmesiyle biyouyumluluğu olan ve diş pulpasının kök hücrelerine karşı sitotoksitesi olmayan restorasyon öncesi kaviteyi dezenfekte etmek amacıyla ticari ürünler (Nanocare Gold) üretilmiştir (Porenczukl vd., 2019:75).

Nanokompozitler

Kompozit rezinler diğer restoratif materyallere kıyasla üstün estetik özelliklere ve diş yapısına güçlü bağlanma özelliğine sahip yaygın olarak kullanılan bir restoratif materyaldir. Kompozit rezin üzerinde ve restorasyon kenarlarında oluşan mikrobiyal biyofilm, restorasyonun dayanıklılığını azaltarak sekonder çürüklere neden olabilir. Son zamanlarda kompozit rezine gümüş nanopartiküller dahil edilerek mikrobiyal biyofilm oluşumunu azaltmak veya önlemek, restorasyonun kalitesini ve dayanıklılığını artırmak amaçlanmaktadır (das Neves vd., 2014:141).

Nanokompozitlerin geliştirilmesi, restoratif diş hekimliği alanında nanopartiküllerin kullanılmasına yönelik ilk girişimi oluşturmuştur. Nanokompozitler, rezin matris ile ıslatılması zor olan ancak iyi estetik, parlatalabilirlik ve aşınma direnci elde etmek için büyük partiküllerden daha uygun olan 0.1–100 nm partikül boyutlarına sahiptir. Gümüş nanopartiküllerin kompozit rezinlere dahil edilmesinde kullanılan teknik, rezin solüsyonunda Ag^+ tuzu çözünürlüğünü iyileştirmek için genellikle 2-(tert-butylamino) etil metakrilat olan bir monomerin eklenmesidir (Melo vd., 2013:199).

Gümüş nanopartiküllerin kompozit rezinlere eklenmesinin materyalin özellikleri üzerine etkileri incelenmiştir. Kompozit rezinin marjinal infiltrasyonunu etkilemeyip, resin oluşumunda fotopolimerizasyon kullanıldığı için diğer rezinler ile karşılaştırıldığında mekanik özelliklerini iyileştirmemiştir (Hanif ve Ghani, 2020:776). Cheng ve vd. (2012) farklı konsantrasyonlarda (%0, %0.028, %0.042, %0.088 ve %0.175) gümüş nanopartiküllerin kalsiyum ve fosfat iyonları salan, asit-nötrleşme yeteneğine sahip amorf kalsiyum fosfat nanopartikülleri içeren kompozit rezine dahil edilmesinin materyalin mekanik özelliklerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, gümüş nanopartikül konsantrasyonları %0.028 ve %0.042 olan kompozitlerin mekanik özelliklerinin gümüş nanopartikül ilave edilmeyen kompozit rezinler ile benzerlik gösterdiğini bildirmiştir. Diğer çalışmalarda, kompozit rezine %0.3 ve %0.6 konsantrasyonlarında gümüş nanopartiküllerin eklenmesinin kompozit rezinin yüzey pürüzlülüğünü artırmadığı (das Neves vd.,2014:141), bu konsantrasyonlardaki gümüş ilavesinin kompozit rezinin yüzey hidrofobikliğini artırdığı gösterilmiştir (Bürgers vd., 2009:595).

Yapılan çalışmalarda, gümüş nanopartiküller ile modifiye edilmiş rezinlerin bakterisidal etkileri araştırılmıştır. Gümüş nanopartiküller ile modifiye edilmiş ışıkla polimerize olan bir kompozit rezinin *S.mutans* ve *Lactobacillus acidophilus* biyofilmlerinin büyümesini engelleyerek bakterisidal aktivite gösterdiği gösterilmiştir (Bürgers vd., 2009:595, das Neves vd., 2014:141). Ağırlıkça %0.3 gümüş nanopartikül içeren kompozit rezinin daha az nanopartikül içermesi ve düşük maliyetli olmasından dolayı bakteriyel etki açısından klinik uygulama için daha uygun olduğu belirtilmiştir (das Neves vd., 2014:141). Gümüş nanopartikül, kitosan polimerleri aracılığıyla süt ve daimi dişlerin tedavilerinde kullanılan bisfenol A-glisidil metakrilat/trietilen glikol dimetakrilat (BISGMA/TEDGMA) bazlı resin matrise dahil edilmiştir. Restoratif materyallerin bu polimer ile kaplanmasıyla *S.mitis*'e karşı antimikrobiyal aktivitede azalma olduğu gözlenmiştir (Cataldi vd., 2016:88).

Pediyatrik endodonti

Güçlü antimikrobiyal özellikler sergileyen nanopartiküller, kök kanal dezenfeksiyonunda, bakteriyel biyofilmlerin ortadan kaldırılmasında ve yeniden enfeksiyonun önlenmesinde kullanılmaktadır (Mohammed ve Riad, 2019:244).

Gümüş nanopartikül formülasyonlarının kök kanal dezenfeksiyon ajanları olarak kullanımında endodontik patojenlere karşı etkinliği hakkında yayınlanmış çalışmaların yalnızca in vitro yaklaşımlarla ilgili olduğu gözlenmiştir. Yeni yaklaşımlardan birini gümüş nanopartikül içeren irigasyon solüsyonuna sodyum hipoklorit (NaOCl) ve etanol eklenmesi oluşturmaktadır.

Sodyum hidroksit, pulpa dokusunu çözer, smear tabakasını kaldırarak gümüş nanopartiküllerin daha derinlere nüfuz etmesini sağlar. Etanol, gümüş nanopartiküllerin dentin kanallarına ve tübüllerine erişmesine izin vererek yüzey gerilimini azaltır. Bu irigasyon solüsyonunun gümüş nanopartiküllerin daha derin bir antibakteriyel etkiye sahip olması nedeniyle kök kanal tedavilerinde kullanılabilmesi belirtilmiştir (Kishen vd., 2008:1515). Buna ilaveten, gümüş nanopartiküllerin %2.5 NaOCl'ten daha iyi antibakteriyel ve sitotoksik etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir (Afkhami vd., 2017:279).

Endodontik tedavide kanal içi ilaçların etkinliklerini iyileştirmek için gümüş nanopartikül içeren kalsiyum hidroksit kullanımı *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*) gelişimi açısından incelenmiştir. *E.faecalis*'i kalsiyum hidroksit ve klorheksidinden daha iyi ortamdan kaldırdığı görülmüştür. Gümüş nanopartiküllerin bir hafta sonra en iyi etkinliğe sahip olması, bir ay sonra antibakteriyel etki göstermemesi *E.faecalis*'e karşı kısa süreli antibakteriyel etkili maddeler olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (Besinis vd., 2014:2).

Gümüş nanopartiküller, pulpa kaplaması, apeksifikasyon ve perforasyon tedavilerinin başarılarını artırmak için Mineral Trioksit Agregat'a (MTA) antibakteriyel materyal olarak dahil edilebilir (Yin vd., 2020:2555). MTA'nın değişen konsantrasyonlarda (3.1 ile 25 ppm arasında) gümüş nanopartikül ile birleştirilmesinden sonra elde edilen formülasyonların *A.actinomycescomitans*, *F.nucleatum*, *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'ya karşı etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 25 ppm konsantrasyonunun dört bakterinin tamamının büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir. MTA ve gümüş nanopartikül bileşiminin zaman ve doza bağlı olarak önemli bir inhibitör etki gösterdiği, tek başına MTA kullanıldığında ise, tüm bakterilere karşı önemsiz bir antibakteriyel aktivite ortaya çıktığı belirlenmiştir (Bahador vd., 2015:77). Başka bir çalışmada, düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) ve MTA'nın antimikrobiyal etkilerini iyileştirmek için farklı konsantrasyonlarda gümüş nanopartiküller ile birlikte kullanılmasının antibakteriyel aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (Jonaidi-Jafari vd., 2016:22).

Nano gümüş bazlı kök kanalı irigasyon solüsyonunun etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, kök kanallarından *E.faecalis* ve *Streptococcus aureus*'un ortadan kaldırılmasında %5.25 NaOCl kadar güçlü olduğu ortaya çıkmıştır (Moghadas vd., 2012:142). Lotfi vd. (2011), *E.faecalis*'e karşı %5.25 NaOCl ve %0.005 gümüş nanopartikül solüsyonunun antibakteriyel etkileri arasında önemli bir farklılık olmadığını gözlemleyerek yeni bir irigasyon ajanı olarak kullanılabilmesini belirtmişlerdir. Bu çalışmaların aksine, Wu vd. (2014), gümüş nanopartiküllerin kök kanal irriganı olarak etkili olmayacağını, yalnızca

kök kanal dezenfeksiyonu sırasında artık bakteriyel biyofilmlerin ortadan kaldırılmasında etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, dört hafta boyunca dentin kesitlerinde *E.faecalis* biyofilmleri oluşturulduktan sonra, gümüş nanopartiküller iki şekilde test edilmiştir. İlk olarak dentin %0.1 gümüş nanopartikül solüsyonu, %2 NaOCl veya steril tuzlu su ile 2 dk irrigate edilmiştir. İkinci olarak, diğer dentin numuneleri 7 gün boyunca gümüş nanopartikül jeli (%0.02 ve %0.01) ve kalsiyum hidroksit ile muamele edilmiştir. Gümüş nanopartikül solüsyonu (%0.1) ile irrigasyon sonrasında biyofilm yapısını korurken, %2 NaOCl biyofilm yapısında daha iyi yıkım ortaya çıkarmıştır. İlaç olarak %0.02 gümüş nanopartikül jeli, %0.01 gümüş nanopartikül jeli ve kalsiyum hidroksit grupları ile karşılaştırıldığında biyofilmin yapısını değiştirmede daha etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Kök kanal tedavilerinde kanal dolumunda sıklıkla kullanılan guta perkanın antibakteriyel özellikleri sınırlıdır (Yin vd., 2020:2555). Guta perka tozu ve 30 µm'den küçük gümüş nanopartiküller içeren silikon bazlı kanal patı (GuttaFlow® 2, Coltene Whaledent, nam.coltene.com) soğuk akıcı bir dolum sistemi olarak karıştırılabilen ve enjekte edilebilen kapsüller halinde piyasaya sunulmuştur. İyi biyouyumluluk, boyutsal kararlılık ve sızdırmazlık özelliğine sahip olup bakteri penetrasyonuna karşı dirençli yapıdadır. Guta perkanın gümüş nano partiküller ile kaplanmasıyla daha az mikrosızıntı oranlarına rastlanmıştır (Shantiaee vd., 2011:140). Ayrıca, gümüş nanopartiküller mikroorganizmaların diş yüzeyine yapışmasını azaltabilir ve endodontik patların antibakteriyel özelliklerini artırabilir. Bu partiküller MTA'nın radyoopazitesini de arttırabilirler (Fernandez vd., 2021:2485).

SONUÇ

Çocuk diş hekimliğinde gümüş nanopartiküllerin dental materyallere dahil edilerek kullanımı, güçlü antimikrobiyal etki ortaya çıkarması nedeniyle hızla yayılmaktadır. Birçok dental materyalle dahil edilen gümüş nanopartiküller üzerine yapılan araştırmalar olumlu sonuçlar ortaya çıkarmış olsa da, klinik etkinliğini ve hastaların ağız sağlığı üzerine olası faydalarını daha iyi anlayabilmek için uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Abdullah, S., Alahmari Muhannad, S., Alhurayti Mohamed I, Ebrahim, ve Mohammed K, Fahmi. (2019). Effect of additions silver nanoparticles on resin modified glass-ionomer mechanical properties. *International Journal of Advanced Research*, 7(12), 188-197.
2. Abed, F.M., Kotha, S.B., AlShukairi, H., Almotawah, F.N., Alabdulaly, R.A., ve Mallineni, S.K. (2022). Effect of different concentrations of silver nanoparticles on the quality of the chemical bond of glass ionomer cement dentine in primary teeth. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 816652.
3. Afkhami, F., Akbari, S., ve Chiniforush, N. (2017). Entrococcus faecalis elimination in root canals using silver nanoparticles, photodynamic therapy, diode laser, or laser-activated nanoparticles: An in vitro study. *Journal of Endodontics*, 43(2), 279-282.
4. Bahador, A., Pourakbari, B., Bolhari, B., ve Hashemi, F.B. (2015). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of nanosilver-mineral trioxide aggregate against frequent anaerobic oral pathogens by a membrane-enclosed immersion test. *Biomedical Journal*, 38(1), 77-83.
5. Besinis A, De Peralta T, ve Handy, R.D. (2014). The antibacterial effects of silver, titanium dioxide and silica dioxide nano-particles compared to the dental disinfectant chlorhexidine on Streptococcus mutans using a suite of biosassays. *Nanotoxicology*, 8(1), 1-16.
6. Burdusel, A.C., Gherasim, O., Grumezescu, A.M., Mogoantă, L., Ficai, A., ve Andronescu, E. (2018). Biomedical applications of silver nanoparticles: An up-to-date overview. *Nanomaterials*, 8(9), 681.
7. Butrón Téllez Girón, C., Mariel-Cárdenas, j., Pierdant-Pérez, M., Hernández- Sierra, J.F., Morales-S´anchez, J.E., ve Ruiz, F. (2017). Effectiveness of a combined silver nanoparticles/ fluoride varnish in dental remineralization in children: in vivo study. *Superficies y Vac'io*, 30(2), 21-24.
8. Butrón Téllez Girón, C., Hernández Sierra, J.F., DeAlba-Montero, I., Urbano Peña, M.L.A., ve Ruiz, F. (2020). Therapeutic use of silver nanoparticles in the prevention and arrest of dental caries. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2020, 8882930.
9. Bürgers, R., Eidt, A., Frankenberg, R., Rosentritt, M., Schweiki, H., Handel, G., ve Hahnel, S. (2009). The anti-adherence activity and bactericidal effect of microparticulate silver additives in composite resin materials. *Archives of Oral Biology*, 54(6), 595-601.

10. Cataldi, A., Gallorini, M., Di Giulio, M., Guarnieri, S., Marigliò, M.A., Traini, T., Di Pietro, R., Cellini, L., Marsich, E., ve Sancilio, S. (2016). Adhesion of human gingival fibroblasts/Streptococcus mitis co-culture on the nanocomposite system Chitlac-nAg. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 27(5), 88.
11. Cheng, L., Weir, M.D., Xu, H.H., Antonucci, J.M., Lin, N.J., Lin-Gibson, S., Xu, S.M., ve Zhou, X. (2012). Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. *Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials*, 100(5), 1378-1386.
12. das Neves, P.B., Agnelli, J.A., Kurachi, C., ve de Souza, C.W. (2014). Addition of silver nanoparticles to composite resin: effect on physical and bactericidal properties in vitro. *Brazilian Dental Journal*, 25(2), 141-145.
13. Durán, N., Marcato, P.D., Conti, R.D., Alves, O.L., Costa, F., ve Brocchi, M. (2010). Potential use of silver nanoparticles on pathogenic bacteria, their toxicity and possible mechanisms of action. *Journal of Brazilian Chemical Society*, 21(6), 949-959.
14. Espinosa-Cristóbal, L.F., Martínez-Castañón, G.A., Martínez-Martínez, R.E., Loyola-Rodríguez, J.P., Patiño-Marín, N., Reyes-Macías, J.F., ve Ruiz, F. (2009). Antibacterial effect of silver nanoparticles against *Streptococcus mutans*. *Materials Letters*, 63(29), 2603-2606.
15. Fatemeh, K., Mohammad Javad, M., ve Samaneh, K. (2017). The effect of silver nanoparticles on composite shear bond strength to dentin with different adhesion protocols. *Journal of Applied Oral Science*, 25(4), 367-373.
16. Fernandez, C.C., Sokolonski, A.R., Fonseca, M.S., Stanisic, D., Araújo, D.B., Azevedo, V., Portela, R.D., ve Tasic, L. (2021). Applications of silver nanoparticles in dentistry: advances and technological innovation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2485.
17. Haghgoo, R., Sadari, H., Eskandari, M., Haghshenas, H., ve Rezvani, M. (2014). Evaluation of the antimicrobial effect of conventional and nanosilver-containing varnishes on oral streptococci. *Journal of Dentistry*, 15(2), 57-62.
18. Hanif, A., ve Ghani, F. (2020). Mechanical properties of an experimental resin based composite containing silver nanoparticles and bioactive glass. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(4), 776-781.
19. Hernández-Sierra, J.F., Ruiz, F., Pena, D.C., Martínez-Gutiérrez, F., Martínez, A.E., Guillén A de, J., Tapia-Pérez, H., ve Castañón, G.M. (2008). The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* to

- nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold. *Nanomedicine*, 4(3), 237-240.
20. Jiménez-Ramírez, A.J., Rita Elizabeth Martínez-Martínez, R.E., Ayala-Herrera, J.L., Zaragoza-Contreras, E.A., Domínguez-Pérez, R.A., Reyes-López, S.Y., Donohue-Cornejo, A., Cuevas-González, J.C., Silva-Benítez, E.L., ve Espinosa-Cristóbal, L.F. (2021). Antimicrobial activity of silver nanoparticles against clinical biofilms from patients with and without dental caries. *Journal of Nanomaterials*, 2021.
21. Jonaidi-Jafari, N., Izadi, M., ve Javidi, P. (2016). The effects of silver nanoparticles on antimicrobial activity of ProRoot mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(1), e22-26.
22. Kaur, P., ve Luthra, R. (2016). Silver nanoparticles in dentistry: An emerging trend. *SRM Journal of Research in Dental Science*, 7, 162-165.
23. Kishen, A., Shi, Z., Shrestha, A., ve Neoh, K.G. (2008). An investigation on the antibacterial and antibiofilm efficacy of cationic nanoparticulates for root canal disinfection. *Journal of Endodontics*, 34(12), 1515-1520.
24. Liao, C., Li, Y., ve Tjong, S.C. (2019). Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 449.
25. Lotfi, M., Vosoughhosseini, S., Ranjkesh, B., Khani, S., Saghiri, M., ve Zand, V. (2011). Antimicrobial efficacy of nanosilver, sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate against *Enterococcus faecalis*. *African Journal of Biotechnology*, 10(35), 6799-6803.
26. Mallineni, S.K., Sakhamuri, S., Kotha, S.L., AlAsmari, A.R.G.M., AlJefri, G.H., Almotawah, F.N., Mallineni, S., ve Sajja, R. (2023). Silver nanoparticles in dental applications: A descriptive review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 10(3), 327.
27. Mathur, P., Jha, S., Ramteke, S., ve Jain, N.K. (2018). Pharmaceutical aspects of silver nanoparticles. *Artificial Cells Nanomedicine Biotechnology*, 46(sup1), 115-126.
28. Meeral, P.R., Prabakar, J., Indiran, M.A., Ganesh, J., ve Kumar, R. (2023). Silver nanoparticles incorporated hydrophilic pit and fissure sealant- its preparation, characterization and assessment of shear bond strength. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(6), e102–e109.
29. Melo, M.A., Cheng, L., Zhang, K., Weir, M.D., Rodrigues, L.K., ve Xu, H.H. (2013). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials*, 29(2), 199-210.

30. Moghadas, L., Shahmoradi, M., ve Narimani, T. (2012). Antimicrobial activity of a new nano based endodontic irrigation solution: In vitro study. *Dental Hypotheses*, 3(4),142-146.
31. Mohammed, H.F., Riad, M.I. (2019). The effect of silver nanoparticles incorporation in the self-etch adhesive system on its antibacterial activity and degree of conversion: An in-vitro study. *F1000 Research*, 8, e244.
32. Morales, E., Martínez, A., Hernández, J., Alvarado, K., ve Pozos, A. (2014). Evaluation of marginal seal and microleakage of a sealant modified with silver nanoparticles in primary molars: in vitro study. *ODOVTOS-International Journal of Dental Science*, 16, 105-111.
33. Nagireddy, V.R., Reddy, D., Kondamadugu, S., Puppala, N., Mareddy, A., ve Chris, A. (2019). Nanosilver fluoride-a paradigm shift for arrest in dental caries in primary teeth of schoolchildren: a randomized controlled clinical trial. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*,12(6), 484-490.
34. Navarro, E., Piccapietra, F., Wagner, B., Marconi, F., Kaegi, R., Odzak, N., Sigg, L., ve Behra, R. (2008). Toxicity of silvernanoparticles to *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environmental Science & Technology*, 42(23), 8959-8964.
35. Nozari, A., Ajami, S., Rafiei, A., ve Niazi, E. (2017). Impact of nano hydroxyapatite, nano silver fluoride and sodium fluoride varnish on primary teeth enamel remineralization: An in vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(9), ZC97-ZC100.
36. Paiva, L., Fidalgo, T.K.S., da Costa, L.P., Maia, L.C., Balan, L., Anselme, K., Ploux, L., ve Thiré, R.M.S.M. (2018). Antibacterial properties and compressive strength of new one-step preparation silver nanoparticles in glass ionomer cements (NanoAg-GIC). *Journal of Dentistry*, 69, 102-109.
37. Patil, A.K., Saha, A., Nunna, M., ve Bhumirreddy, J.C. (2022). Applications of Silver Nanoparticles in Pediatric Dentistry. *Journal of Updates Pediatric Dentistry*, 1(2), 03-09.
38. Porenczukl, A., Grzeczkwicz, A., Maciejewska, I., Goła's, M., Piskorska, K., Kolenda, A., Gozdowski, D., Kope'c-Swoboda, E., Granicka, L., ve Olczak-Kowalczyk, D. (2019). An initial evaluation of cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial effectiveness of a disinfection liquid containing silver nanoparticles alone and combined with a glass-ionomer cement and dentin bonding systems. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28, 75-83.
39. Ramadan, Y.A., Bakry, N.S., Talaat, D.M., ve Nagui, D.A. (2022). Remineralizing effect of silver nanoparticles added to fluoridated pit and

- fissure sealant on caries like lesions in permanent teeth: in vitro study. *Alexandria Dental Journal*, 47(3), 168-176.
- 40.Rezvani, E., Rafferty, A., McGuinness, C., ve Kennedy, J. (2019). Adverse effects of nanosilver on human health and the environment. *Acta Biomaterialia*, 94, 145-159.
- 41.Salas-López, E.K., Pierdant-Pérez, M., Hernández-Sierra, J.F., Ruíz, F., Mandeville, P., ve Pozos-Guillén, A.J. (2017). Effect of silver nanoparticle-added pit and fissure sealant in the prevention of dental caries in children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 41(1), 48-52.
- 42.Santos, VE Jr., Vasconcelos Filho, A., Targino, A.G., Flores, M.A., Galembeck, A., Caldas, AF Jr., ve Rosenblatt, A. (2014). A new "silver-bullet" to treat caries in children--nano silver fluoride: a randomised clinical trial. *Journal of Dentistry*, 42(8), 945-951.
- 43.Shantiaee, Y., Maziar, F., Dianat, O., ve Mahjour, F. (2011). Comparing microleakage in root canals obturated with nanosilver coated gutta-percha to standard gutta-percha by two different methods. *Iran Endodontics Journal*, 6(4),140-145.
- 44.Siqueira, P.C., Magalhães, A.P., Pires, W.C., Pereira, F.C., Silveira-Lacerda, E.P., Carrião, M.S., Bakuzis, A.F., Souza-Costa, C.A., Lopes, L.G., ve Estrela, C. (2015). Cytotoxicity of glass ionomer cements containing silver nanoparticles. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*, 7(5), e622-e627.
- 45.Taha, A.A., Patel, M.P., Hill, R.G., ve Fleming, P.S. (2017). The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *Journal of Dentistry*, 67, 9-17.
- 46.Targino, A.G., Flores, M.A., dos Santos Junior, V.E., de Godoy Bené Bezerra, F., de Luna Freire, H., Galembeck, A., ve Rosenblatt, A. (2014). An innovative approach to treating dental decay in children. A new anticaries agent. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25(8), 2041-2047.
- 47.Teixeira, J.A., Silva, A.V.C.E., Dos Santos Júnior, V.E., de Melo Júnior, P.C., Arnaud, M., Lima, M.G., Flores, M.A.P., Stamford, T.C.M., Dias Pereira, J.R., Ribeiro Targino, A.G., Galembeck, A., ve Rosenblatt, A. (2018). Effects of a new nano-silver fluoride-containing dentifrice on demineralization of enamel and streptococcus mutans adhesion and acidogenicity. *International Journal of Dentistry*, 2018, 1351925.
- 48.Tirupathi, S., Svsg, N., Rajasekhar, S., ve Nuvvula, S. (2019). Comparative cariostatic efficacy of a novel Nano-silver fluoride varnish with 38% silver diamine fluoride varnish a double-blind randomized

- clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 11(2), e105-e112.
49. Torres-Méndez, F., Martinez-Castañon, G.A., Torres-Gallegos, I., Zavala-Alonso, N.V., Patiño-Marin, N., Niño-Martínez, N., ve Ruiz, F. (2017). Effects of silver nanoparticles on the bonding of three adhesive systems to fluorotic enamel. *Dental Materials Journal*, 36(3): 266-274.
50. Wu, D., Fan, W., Kishen, A., Gutmann, J.L., ve Fan, B. (2014). Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Journal of Endodontics*, 40(2), 285-290.
51. Xie, D., Brantley, W.A., Culbertson, B.M., ve Wang, G. (2000). Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements. *Dental Materials*, 16(2), 129-138.
52. Yin, I.X., Zhang, J., Zhao, I.S., Mei, M.L., Li, Q., ve Chu, C.H. (2020) The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2555-2562.

Bölüm 7

Depremelerin Sağlık Organizasyonu Açısından Değerlendirilmesi

Ahmet SAKA¹

Seda FANDAKLI²

Fatih Mehmet ATEŐ³

1 Doktora Öğrencisi; Avrasya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı. muratsaka69@hotmail.com, ORCID No: 0009-0009-9555-9635

2 Doç. Dr.; Avrasya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı. seda.fandakli@avrasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8199-3336

3 Öğr. Gör.; Avrasya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı. fmehmetates@bayburt.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7497-2211

ÖZET

GİRİŞ

Doğal afetler toplumun yaşam düzenini bozan, yerel imkanlarla baş edilemeyen ve bu olağanüstü durumlara uyum sağlama sürecinde dış yardıma ihtiyaç duyulan ekolojik olaylardır. Depremler, çığlar, volkanik hareketler, toprak kaymaları, kasırgalar gibi olaylar doğal felaketlere örnektir.

Doğal afetler (felaketler) genellikle beklenmeyen bir zamanda meydana gelir ve büyük zararlara neden olur. Canlı kaybına sebep oldukları gibi hizmet aksamalarına, maddi, manevi kayıplara ve psikolojik yıkımlara neden olurlar.

Ülkemizde doğal olaylar neticesinde gelişen afetler neticesinde meydana gelen ölümlerin %65'i deprem, %15'i heyelan, %12'si sel baskını, %7'si kaya düşmesi ve %1'i çığ düşmesi kaynaklıdır. Ani etkili olağandışı durum olan depremler ülkemizde önemli ve tüm ülkeyi etkileyebilen afet türüdür. Türkiye'nin bulunduğu coğrafyada, çok eski yıllardan itibaren 7 ve üstü şiddetinde 25 deprem meydana geldi. Bu kapsamda Türkiye'de 10 Eylül 1509'da 7,2 şiddetinde "Büyük İstanbul Depremi", 23 Şubat 1653'de 7,5 şiddetinde "Doğu İzmir Depremi", 17 Ağustos 1668'de 8,0 şiddetinde Anadolu Depremi", 10 Temmuz 1688'de 7,0 şiddetinde "İzmir Depremi", 3 Nisan 1881'de 7,3 şiddetinde "Sakız Adası Depremi" ve 10 Temmuz 1894'te 7,0 şiddetinde "İstanbul Depremi" oldu.

1900-2018 yılları arasında ise Mürefte, Ayvalık, Hakkari, Erzincan, Erbaa, Ladik, Gerede, Yenice, Fetihe, Abant, Manyas, Gediz, Muradiye, İzmit, Düzce, Van ve son olarak 6 Şubat 2023 pazartesi günü saat 04.17 de, Kahramanmaraş'ın Pazarcık ilçesi merkezli 7,7 şiddetinde ve ardından saat 13:24'te Kahramanmaraş'ın Elbistan ilçesi merkezli 7,6 şiddetinde iki deprem meydana geldi. Depremler, Kahramanmaraş, Şanlıurfa, Diyarbakır, Adana, Osmaniye, Adıyaman, Kilis, Hatay, Malatya ve Elazığ illerinde hissedilmiş olup, pek çok insan hayatını kaybetmiştir. 6 Şubat 2023 depreminin ardından 11.050 artçı deprem kaydedilmiştir. 4 Nisan 2023 AFAD basın bildirisi ve resmi kaynaklara göre, depremlerden etkilenen 11 ilde toplam 50.500 vatandaşımız hayatını kaybetmiş 110.572 vatandaşımız ise yaralanmıştır.



Şekil 1: Aktif Fay Hatları (AFAD, 2023).

Deprem bakımından hayli aktif olan ülkemiz sınırları içerisinde Şekil 1’de görülen; Kuzey Anadolu Fay Hattı, Doğu Anadolu Fay Hattı ve Batı Anadolu Fay Hattıyla deprem kuşağında yer almaktadır. Türkiye topraklarının %91’i deprem tehlikesi altında bulunan bir ülkedir. Bu deprem tehlikesi altındaki bölgelerde nüfusun %98’i ve barajlarımızın %92’si yer almaktadır. Ülkemizde ortalama her 10 ayda bir deprem olmaktadır. Bu da diğer ülkelere göre ülkemizde deprem görülme sıklığı oldukça yüksek olduğunu gösterir. Bu deprem tablosu ile Türkiye dünya büyük deprem sıralaması ile ön sırada can kaybı yönünden ikinci sırada yer almaktadır.

Türkiye gibi doğal afet ve olağanüstü olaylardan etkilenme riski olan ülkelerde yönetimin her kademesinde afetlere hazırlık kurumsallaşmış olmalıdır. Deprem gibi ani-etkili, doğal- olağandışı durumlar, insanların yaralanmasına, hayatını kaybetmesine, çevresel, sosyal ve ekonomik hasara neden olmaktadır. Ayrıca depremler, ana iletişim ve ulaşım sistemleri ile sağlık ve güvenlik gibi yaşamsal faaliyetler arasındaki ilişkiyi kesintiye uğratarlar ve bu süreç daha karmaşık hale gelir.

Oldukça fazla sayıda ölüm ve yaralanma olmasına rağmen afet öncesi, afet anında ve sonrasında birinci öncelik sağlık hizmetleri değildir. Afet öncesinde bölgeye uygun önlem alınması, plan ve projeler yapılması, mevcut yapıları afetin etkilerinden uzaklaştıracak şekilde düzenlenmesi, afet sırasında barınma ve gıda ihtiyaçlarının giderilmesi, afet sonrasında yerleşme ve alt yapının

kurulması gibi hizmetler sağlık hizmetlerinin dışında yürütülen hizmetlerdir. Sağlık hizmetleri ise tüm bu hizmetlerin sadece bir parçasıdır.

AFET YÖNETİMİ

United Nations/Birleşmiş Milletler (UN)'e göre afet; toplumun düzenini önemli oranda aksatan, yerel imkânlarla müdahalenin kapasiteyi aştığı, insani, maddi, sosyal ve çevresel kayıplara sebep olan olaylardır (United Nations, 1992).

World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre afet; hasar meydana getiren, çevreye zarar veren, insan ölümlerine veya sağlıklarının bozulmasına neden olan ve etkilenen alanın ulusal ya da uluslararası yardım gerektiren olaylardır (Torpuş, 2019).

Afetler farklı özelliklere ve etkilere sahiptir (Shaluf, 2007). Afetlerin ani olarak ortaya çıkması ve toplumun düzenine aksaklık oluşturması özelliği bu farklı özellik ve etkilere örnek gösterilebilir (Karancı, 2009). Afet tanımlanmasında farklı sınıflandırmalar bulunmaktadır. Below ve arkadaşlarına göre afet sınıfları:

- Ani olarak gelişmeli,
- Yerel imkânlarla başa çıkılamamalı,
- Ulusal veya uluslararası yardım gerektiren,
- Çevreyi önemli oranda olumsuz etkilemeli ve yıkım oluşturmali,
- En az 10 insan ölmüş olmalı,
- En az 100 kişi şiddetli biçimde etkilenmelidir (Below et al., 2009).

Centre for Research on the Epidemiology of Disasters/Afet Epidemiyolojisi Araştırma Merkezi (CRED)'e göre bir olay aşağıdaki parametrelerden en az bir tanesinin gerçekleşirse afet statüsü kazanabilir:

- Minimum 10 insan hayatını kaybetmiş olmalı,
- Minimum 100 insanı olay etkilemeli, yaralamalı ve evlerinden olmuş olmalı,
- Resmi makamlarca olağanüstü hal ilan edilmesini gerektirmeli,
- Resmi makamlar uluslararası yardımı talep etmiş olmalıdır (Strömberg, 2007).

Afet tanımında iki ana öge öne çıkmaktadır. Bunlar; toplumun afet sonuçlarıyla mücadelede yetersiz kalma ve afet bölgesinin dışarıdan yardım gereksinimidir (Eryılmaz ve Dizer, 2007).

Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda afet türü algılanmasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki afet algısı ile gelişmemiş ülkelerdeki afet algısı arasında farklar bulunmaktadır (Akyel,

2007). Afet kategorizasyonunda oluş hızı, kaynak, büyüklük vb. kriterlerden yararlanılmaktadır (Ekşi, 2015). Afet kategorizasyonunda afet kaynağı “doğal ve insan/teknolojik afet” olmak üzere iki tür bulunmaktadır (Yıldırım, 2004; Torpuş, 2019; Ekşi, 2015).

Doğal Afetler

Toplumların ekonomik ve sosyokültürel yaşantılarını kesintiye uğratan, çok sayıda can ve mal kaybına neden olan doğal kökenli olaylar doğal afet olarak tanımlanmaktadır (Ergünay vd., 2008: 316; Şahin ve Sipahioğlu, 2002).

Doğal afetler, savunmasız toplumlarda çoğu zaman mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Son 10 yılda milyarlarca insanı etkileyen dünya çapında yılda 300'den fazla doğal afet yaşanmıştır (Prasad and Francescutti, 2017). Ülkeler arasında doğal afet çeşitliliği ve önem sırası farklılık göstermektedir (AFADEM, 2017). The International Disasters Database/Uluslararası Afetler Veri Tabanı (EM-DAT) ve CRED, doğal afetler sınıflandırmasını 6 başlık altında incelemekte olup şu şekilde sıralamaktadır (Torpuş, 2019; Below at al., 2009):

- Jeofizik
 - Deprem
 - Büyük kütle hareketi (Kuru)
 - Volkan patlaması
- Meteorolojik
 - Fırtına
 - Aşırı sıcak
 - Sis
- Hidrolojik
 - Sel
 - Heyelan
- Klimatolojik
 - Sıcaklık değişimi
 - Kuraklık
 - Yangın
- Biyolojik
 - Epidemik salgın
 - Böcek istilası
 - Hayvan saldırısı
- Dünya Dışı
 - Göktaşı

Yukarıda maddeler halinde ifade edilen olayların tamamı doğa olayıdır. Bu doğal olaylar insan açısından; sosyoekonomik, fiziksel kayıp teşkil etmediği sürece afet niteliğine sahip değildir. Eğer bu olaylar; insana zararı dokunduğu zaman afet niteliği kazanmaktadır (Özey, 2006).

Yapay Afetler

İnsan-teknolojik afet; farklı amaçlarla kullanılan, gelişmiş ve gelişmeye devam eden teknoloji yanında doğa olayları sonucu oluşan afet ve acil durum olarak ifade edilmektedir. Teknolojik afet; kimyasal sızıntı, nükleer patlama vb. olayları bünyesinde barındırmaktadır (Houston et al., 2012). Teknolojinin hızlı gelişimi, gelişmişlik seviyesi, nüfus artış oranı yüksekliği, çarpık şehirleşme teknolojik afetlerin ülkemizdeki artışına sebep olmaktadır (AFAD-TA, 2014). İnsandan kaynaklanan bazı teknolojik afetler aşağıdaki gibidir:

- Büyük endüstriyel kaza,
- Deniz kirliliğine sebep olan kaza,
- İklim değişikliği ve buna bağlı afet,
- Genetik yapısı değiştirilmiş organizma biyogüvenliği,
- Maden ve maden atıkları kaynaklı kaza,
- Tehlikeli madde taşımacılığı kazası,
- Ulaşım veya nakliye kazası,
- Büyük yangın,
- İyonlaştırıcı radyasyon tehlikesi,
- Terör,
- Diğer kazalar (bina ve yol çökmesi, atık bertaraf kazası).

Teknolojik afet; ölümle, yaralanmayla sonuçlanmaktadır. Toplumun düzeninde önemli aksaklıklara sebep olmaktadır. Teknolojinin; afeti önleyebilen veya afete neden olan ikili karakteri vardır (AFAD-TA, 2014; Weisæth et al., 2002).

International Federation of the Red Cross/Uluslararası Kırmızı Haç Komitesi (IFRC)'ye göre afet yönetimi; afetin etkisini azaltma amaçlı hazırlık, müdahale ve iyileştirme, kaynak organizasyonu ve yönetimi olmak üzere üç ana aşamadan oluşmaktadır (Torpuş, 2019).

Afet yönetimi; insan hayatını kesintiye uğratan veya durduracak seviyeye getiren doğal durumlardan haberdar olmaları, olayları detaylarıyla tanımaları ve bu olaylarla yeniden karşılaşılması durumunda toplumun hiç etkilenmemesi ya da minimum şekilde etkilenmesini sağlayan faaliyetleri içeren süreci tanımlamaktadır (Erkal ve Değerliyurt, 2011; Kadioğlu, 2008).

Afet yönetimi; afetin öncesinde, afet anında ve afet sonrasında yapılacak tüm faaliyetleri bünyesinde barındırmaktadır. Kısaca afet yönetimi; afetten kaynaklı fiziki, sosyoekonomik kayıpların en aza indirilmesini hedeflemektedir (Demirci ve Karakuyu, 2004). Afet yönetiminin ana hedefi; afet sebebiyle oluşan olumsuz ve kötü şartların en kısa zamanda olağan hale getirilmesiyle afetzedeler üzerinde oluşan etkilerin en asgari seviyeye indirilmesidir (Köseoğlu, 2014).

Türkiye’de 1940’lı yıllarda hukuksal ve kurumsal açıdan afet yönetim sistemi temellerinin oluşturulamaması, oluşan son afetlerde sistemin zayıf yönlerini gün yüzüne çıkarmıştır (Genç, 2007; Balamir, 1999; Özmen vd., 2005). Zayıf yönlerin gün yüzüne çıkması, afet öncesi risk yönetimine gereken önemin verilmemesi kaynaklıdır (Ulutürk, 2008). Afet politika yaklaşımı; afetlere karşı koyabilen, dayanıklı, afet etkilerinden minimum zararla çıkmayı başarabilen dirençli toplumlar oluşturmada, iyileştirici devlet yaklaşımından koruyucu devlet yaklaşımına dönüşümü amaçlamaktadır (Özmen ve Özden, 2013). Dönüşümün hedefleri kapsamında modern afet yönetimine geçiş süreci başlamıştır. Modern afet yönetiminde; önleme, hazırlık, zararı azaltma, tahmin ve erken uyarı sistemleri, etki analizi, müdahale, iyileştirme ve yeniden yapılanma faaliyetleri bulunmaktadır (Kadioğlu, 2008). Afetle ilgili yapılması gerekenler, beş ana safhayı içermektedir. Bunlar; zararı azaltma, önleme, hazırlık, müdahale, iyileştirme faaliyetleridir (Özmen vd., 2005; Usta vd., 2017; Torpuş, 2019).

ÜLKEMİZDE AFET SAĞLIK YÖNETİMİ

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında KHK’nin 7. Maddesinde Bakanlığın merkez hizmet birimleri arasında Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (ASHGM) bulunmaktadır (R.G. (Mükerrer), 2/11/2011 tarih ve 28103 sayılı, Madde 7). ASHGM’nin; afet ve acil durumlarda ülkenin tamamında sağlık hizmeti sunumunu planlama, yürütme, hizmetlerin sevk, idare ve koordinasyonunu sağlama, ambulans hizmetlerinin başlatılması ve sürdürülmesi görevleri bulunmaktadır. Medikal kurtarma, acil sağlık hizmetleriyle ilgili kurumlarla işbirliğini ve koordinasyonu sağlama, insani yardım faaliyetlerine katılım, haberleşme ve lojistik depolama, KBRN olaylarına yönelik planı hazırlama, müdahale organizasyonunu sağlama görevini üstlenmektedir (R.G. (Mükerrer), 2/11/2011 tarih ve 28103 sayılı, Madde 9).

Afet ve Acil Durum Yönetimi Daire Başkanlığı

ASHGM’ye bağlı afet ve acil durum yönetimi daire başkanlığı (AADYDB) tarafından; afet, olağanüstü durumlara ait gerekli olan planları yapma,

koordinasyonu sağlama, kriz yönetim sekretaryasını olağanüstü ve olağan durumlarda 24 saat boyunca yürütme, haber kaynakları aracılığıyla il komuta merkezlerinden gün boyu bilgi alma, değerlendirme, bilgi akışını sağlamamaktadır. Afetlerde, acil durumlarda ve olağanüstü durumlarda gerekli olan sağlık hizmet planları ve personel sayısı belirleme, iskân, göç ve mülteci kabul edilmesi vb. hallerde, sağlık hizmet sunumunun sağlanması, afet hakkında ulusal/uluslararası işbirliğinin yapılmasıdır. Afet sonrası süreçte hayatın normale dönme zamanına kadar ihtiyaç duyulan sağlık hizmetlerinin yürütülmesi, önlemlerin alınması ve koordinasyonun sağlanması, Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer ve Endüstriyel (KBRN-E) madde kazaları ya da saldırılarında gerekli olan sağlık hizmetlerinin planlanması ve organizasyonunun yapılmasını sağlamaktadır. Ulusal ve uluslararası afet ve acil durumlarda medikal müdahale ve kurtarma çalışmalarını yürütmek için sağlık personellerinden Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE)'nin oluşturulması, görevlendirilmesi ve UMKE'nin eğitimlerinin, tatbikatlarının organize etme görevi AADYDB tarafından ifa edilmektedir (Torpuş, 2019).

(112) Acil Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı

Ülkemizde hastane öncesi acil sağlık hizmetlerinin planlanması, iller ve bölgeler arasındaki koordinasyon kapsamındaki düzenlemeleri gerçekleştirme, Acil Sağlık Hizmetleri Koordinasyon Komisyonu (ASKOM) faaliyetlerini planlama ve koordine etmektedir (Torpuş, 2019).

Sağlık Afet Koordinasyon Merkezi (SAKOM)

AADYDB'de kurulan, sağlığa ait acil afet ve olağanüstü hallerde, illerle, diğer kurumlarla irtibatı, koordinasyonu, planlamayı ve yönetimi sağlayan SAKOM'dur (Torpuş, 2019). 15 Ekim 2009 tarihinde hizmete giren SAKOM; Türkiye'de son zamanlarda yaşanan terör olayları, ülke genelinde oluşan Darbe Teşebbüsü ve Suriye'de oluşan olaylar neticesinde yaralananların zamanında hastanelere sevk edilmesini organize etmektedir (Torpuş, 2019). Merkezde 24 saat boyunca uluslararası ve ulusal alanda yaşanan afet ve acil durum olaylarını ulusal ve uluslararası haber kanalından 16 tane yayını aynı anda izleme, online verileri takip etme, kandilli rasathanesinin deprem monitörlerini kesintisiz izleme ve anında müdahale etmektedir. Ayrıca, deniz ve hava araçlarıyla arama-kurtarma ekiplerinden ve dağcılardan gelen acil çağrılarını değerlendirip, tespit etme sistemi vardır. 44 tane mobil acil müdahale birimi (her biri 8 çadırlı), 16 tane sahra çadırı ve KBRN olaylarında arındırma birimi envanterine sahiptir (Torpuş, 2019).

Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE)

Sağlık Bakanlığı taşra teşkilatında İl Sağlık Müdürlüğü içerisinde kurulan UMKE birimi AADYB'ye karşı sorumludur (Torpuş, 2019). UMKE'nin görevleri Sağlık Bakanlığınca yayınlanan "Afetlerde Sağlık Hizmetleri Birimi ve Ulusal Medikal Kurtarma Ekiplerinin Görevleri ve Çalışma Esaslarına Dair Yönerge" nin 12/1. maddesinde belirtilmiştir. Afetlerde, acil durumlarda, olağanüstü durumlarda hızlı bir şekilde olay mahalline ulaşarak kazazedelere imkânlarıyla, yetenekleriyle uyumlu tekniklerle medikal kurtarma yapılmaktadır. Diğer sağlık personeline sürdürülen tıbbi yardımların eksikliğinde gerekli olan sağlık hizmet sunumunun desteklenmesi, kurtarılan kazazede ya da afetzedeleri hızla ileri acil bakım ünitelerine sevk edilmesine katkıda bulunmak için ambulanslara veya uygun nakil araç görevlilerine iletmektir (Torpuş, 2019). Olay yeri sağlık hizmetleri yönetimi, triajı, medikal müdahaleyi, sevk hazırlıklarını, haberleşmeyi sağlamaktır. Sürdürülen faaliyetler kapsamında ilgili kurumlarla/kuruluşlarla iş birliği yapma, ulusal ve uluslararası camiada oluşan afetlerde, acil durumlarda, olağanüstü durumlarda medikal kurtarma çalışmalarının sunulmasında görevlidir (Torpuş, 2019).

AFET ÖNCESİ KORUMA

Afet öncesi koruma, afetlerin yıkıcı ve öldürücü etkilerini önleme ve azaltmaları bakımından en önemli hizmet safhalarından biridir. Afete hazırlıklı olma, afetin etkilerini önleme ve erken uyarı afet öncesi korumanın temel bileşenleridir.

Doğal afetlerin pek çoğunu önleyemese de toprak kayması, çığ vb. doğal afetleri önlemede büyük etkisi vardır. Örneğin toprak kayması olması muhtemel yerlerin ağaçlandırılması ve çığ felaketini önlemek için yapay kırılma yapılması bu tür önlemlerdir. Ancak deprem için herhangi bir önleme çalışması yapmak mümkün değildir.

Ancak afete hazırlıklı olma afeti önleme kadar önemlidir. Bunun için durum saptaması yapmak gereklidir. Deprem izleme ve değerlendirme sistemlerinin kurulması bunların başında gelir. Günümüz teknolojisi, aktif fayların dağılımı ve bunların hareketlerini izlemeye olanak tanımaktadır. Ülkenin fay haritasını çıkarabilecek ve onların hareketlerini izleyebilecek örgüt ve alt yapının sesiz dönemde kurulması ve çalıştırılması gerekir. Depremleri izleme, bir anlamda erken haber alabilmek için uydu, radar, sismoloji ve meteoroloji istasyonları vb. yapılar kurulmalı ve geliştirilmelidir. Bunun yanında; olay anında haber alma, değerlendirme için, bu amaçla donanımlı uçakların, helikopterlerin de bulundurulması gerekir. Böylece, ülkenin deprem haritasının çıkarılması ve de fayların hareketlerini izlemek olanaklı hale geldiği gibi, gerçekleşen bir

depremden olabildiğince erken haberdar olunması ve planların/yanıtın olabildiğince erken yürürlüğe konması olanaklı olacaktır. Durum saptamada bölgeye ilişkin coğrafya, nüfus, cinsiyet, yaş aralıkları ve bölgedeki yapıların ve afette çalıştırılması planlanan personel niteliği, araç-gereç, tıbbi ve diğer malzeme açısından sağlık ve paydaş kuruluşların olağan ve acil durum kapasiteleri ile önceki afet deneyimleri göz önüne alınır. Durum saptaması daha önce bu konuda eğitim almış veya bu konularda tecrübeli kişilerle oluşturulmuş komisyonlarca yürütülmelidir. Komisyon çalışması sonucunda risk altındaki bölge ve nüfuslar göz önüne alınarak buralarda alınacak önlemler, yapılacak hazırlık çalışmaları planlanmalıdır. Bu anlamda gerekli araç ve gereçlerin sağlanması, halkın ilk yardım ve afet konularında yetiştirilmesi ve afet anındaki görevlendirmeleri, ekiplerin oluşturulması ve afet organizasyonu aynı komisyonca belirlenir. Afetlerin ortak noktası olan gecikme, panik, kargaşa ve kaynağın israfı afetin yıkımını artıracaktır. Bunun önlenmesi ise ancak gerçekçi planlamayla mümkündür. Planlama yalnızca afet öncesi ve afet sırasında değil afet sonrası dönemi de içermelidir.

Planlama, çok kabaca, gereksinimler ile olanakların/kaynakların en etkin, ekonomik olarak karşı karşıya getirilmesi olarak tanımlanabilir. Bir deprem planı ile de; depremde oluşacak ihtiyaçların, eldeki kaynaklarla etkin ve ekonomik olarak karşılamak amaçlanır. Sağlık teşkilatı da kendi açısından depreme hazırlık planı olmalıdır.

Depremlerde hem sağlık hizmetinin sunulduğu yapıların zarar görmesi hem de sağlık çalışanlarının deprezede olması nedeniyle sağlık hizmeti aksamaktadır. Doğal olağandışı durumlarda sağlık hizmetinin aksamaması için hastaneler de oldukça önemlidir. Çünkü depremden zarar görenlerin bakımında, tedavisinde gereken temel ilaçlar ve tıbbi malzemeler için hastaneler kritik öneme sahiptir. Hastalar, hasta yakınları, tıbbi ve teknik personeli günün tamamını hastanede geçirirler. Bu hastalardan bazıları kesintisiz olarak devamlılığı gereken yaşam destek elemanlarına bağımlı olarak özel bakıma ihtiyaç duyarlar. Hastaneler elektrik, su, oksijen ve diğer klinik gazlar ile yakıt, çöplerin uzaklaştırılması ve iletişim gibi kamu hizmetlerine kesintisiz gereksinim duyar. Hastaneler kimyasal, zehirli, yanıcı maddeler ile güvenlik gerektiren bazı ilaçların bulunduğu yerlerdir.

Tüm bu sebeplerden dolayı ayrıca hazırlıklı olması gerekir. Hazırlıklar hastane inşa edilirken depreme ve bölgedeki afet riski göz önüne alarak başlamalıdır. Hastanelerin bağımsız enerji, su kaynakları bulunmalı ve afette kullanmak üzere gerekli tıbbi malzeme depo edilmelidir. Her hastane kendisine ait afet planı oluşturmalı ve her yıl bu plan masa başı tatbikatlarla güncel tutulmalıdır. Hastane afet planları hastanenin de zarar gördüğü senaryolardan

oluşturulmalı ve alternatif binalar ve alanlar planlanmalıdır. İlk 72 saatte sağlık hizmeti dâhil tüm kurtarma ve acil yardım hizmetlerinin yerel kaynaklarla karşılanabildiği akılda tutularak gerekli tıbbi ve cerrahi ekipmanlar, tüketim malzemeleri, ilaçlar güvenli koşullarda depolanmalıdır. Ayrıca kurulacak sağlık tesislerinin önceden zemin etüdü yapılmalı alüvyonlu, yamaç molozlu, yüksek taban sulu yerleşim yerlerine mümkün olduğunca tesis inşa edilmemelidir.

İKİNCİL KORUMA

İkincil koruma afet sırasında ve afetin hemen sonrasında alınan tedbirleri içerir. Esasen depremin hemen sonrasında resmi kuruluşların ve yardım örgütlerinin imkânları sınırlı kalmaktadır. Çünkü ölümlerin birçoğu depremden sonra ilk birkaç saat içinde olduğu görülmektedir. Yapılan tespitlere göre depremden sağ çıkanların yaklaşık %75'inin ilk yarım saat içerisinde arama kurtarma faaliyetine katıldığını göstermektedir. Deprem sonrası ilk müdahalenin yerel halk tarafından yapılıyor olması, afet öncesi hazırlık ve eğitimin önemini bir kez daha göstermektedir. Dışarıdan gelen yardımın afet bölgesine ulaşması ortalama bir gün sürdüğünden, yerel halk afet sonrasındaki organizasyonun bir parçası haline gelmiştir. Bu yüzden yerel halk toplanma alanı ve görev dağılımı konusunda eğitilmelidir. Türkiye Afet Planı (TAMP) planına göre afete uğrayan bölge için destek en yakın illerden oluşmaktadır. Ancak Kahramanmaraş depreminde ise bu pek mümkün olmamıştır. Bölgede bulunan hemen hemen bütün iller depremin yıkıcı etkisine maruz kalmışlardır. Sağlık bakanlığından yapılan açıklamaya göre 448 sağlık çalışanı hayatını kaybetmiş ve bunların en az 101'i hekim olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sağlık hizmetlerinde ciddi aksaklıklara uğramasına neden olmuştur. Deprem sonrasında, bir diğer sorun koruyucu sağlık hizmetlerinin kesintiye uğraması ve çevre koşullarının kötüleşmesi nedeniyle, yeni hastalıklar ortaya çıkması, toplum sağlığını tehdit edecek düzeyde bulaşıcı hastalık ve salgın riski olabileceğidir. Aksaklıkların salgın boyutuna ulaşmasını önlemek için, hem depremden etkilenen yerleşim yerlerinde hem de geçici yerleşim alanlarında çeşitli önlemler almak gerekir. Özellikle su ve kişisel hijyen oldukça önemlidir. Ayrıca atık ve vektör kontrolü gibi çalışmalara önem vermek gerekir. Risk gruplarının rutin taramaları, aşılamaları, diğer koruyucu hizmetler büyük önem arz etmeli ve bir an önce başlamalıdır. Gebeler, bebekler, kimsesiz kalmış çocuklar, yaşlılar özel risk gruplarını oluştururlar.

- Gebe bakımında, doğum yardımında, lohusa ve bebek izleniminde aksamalar sonucunda anne, bebek, çocuk ölümleri
- Bulaşıcı hastalıklar
- Su ile bulaşan hastalıklar (ishal, kolera)

- Hava yolu ile bulaşan hastalıklar (grip, kızamık, menenjit)
- Temas ile bulaşan hastalıklar (bit, uyuz)
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- Çoklu ilaca dirençli verem gibi ciddi tehditler oluşma riski yüksektir.

Bağışıklama, aile planlaması gibi koruyucu sağlık hizmetlerinin kesintisiz bir biçimde sürdürülmesi, kronik hastalıkların bakım ve tedavilerinin aksamaması, sık görülen sağlık sorunlarının tedavisi sağlıklı bir yaşamın yeniden kurulmasında çok temel bir işleve sahiptir. Aşı dağıtımını günlük olarak planlayıp bağışıklama hizmetinin bir an önce sunulmaya başlanması önemlidir. Yeni doğan bebeklerin aşıları ve tarama testleri topuk kanı örneği alınmalı, bölgede ulaşımı zor yerlere de sağlık hizmetleri ulaştırılmalı, sağlık taramaları planlanmalı ve gebe, bebek, kronik hastalar için mobil sağlık hizmeti kurulmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği, insüline bağımlı şeker hastalığı ve verem hastalıklarının tedavilerinin aksamaması için önlem alınmalıdır.

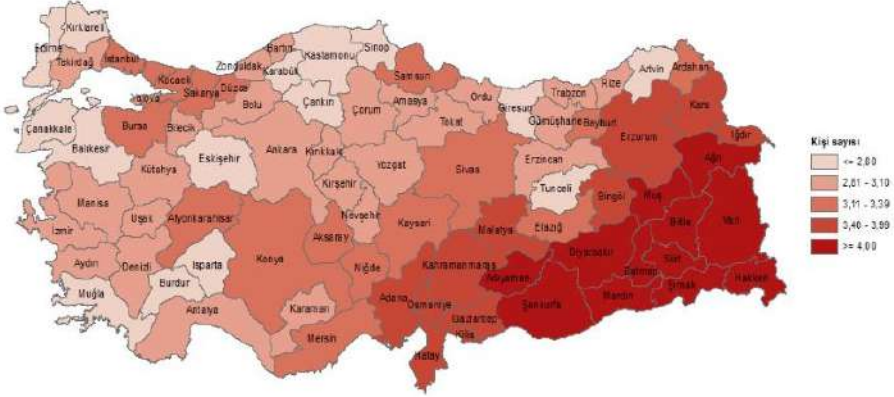
Bunlar göz önüne alınarak il, hastane, ASM gibi sağlık kurumlarında olağan dışı olaylara hazırlık planlarında acil dönemde gerekli tıbbi malzeme ve ekipmanlar, aşılar ve ilaçlar için güvenli depolama sistemine yer verilmelidir. Bölgesel sağlık depoları oluşturulmalı, depoların düzenli stok takibi yapılmalı güncel ve hazır halde olmalıdır.

Ayrıca bölgedeki sağlık hizmetlerinin aksamaması açısından hekim ve sağlık çalışanlarının gereksinimleri azami ölçüde dikkate alınmalıdır. Etkin sağlık hizmeti verilmeyen merkezlere sağlık çalışanı görevlendirilmemeli, sağlık kurumlarının deprem güvenliği gözden geçirilmeli ve riskli binalarda sağlık hizmeti sunulmamalıdır. Depremden etkilenen bölgeye ivedilikle sağlık çalışanı intikal etmeli, sağlık çalışanlarının barınma ihtiyaçları gecikmeden giderilmeli, bölgede kalmak isteyen gönüllü sağlık çalışanlarının ve ailelerinin barınma ihtiyaçları karşılanmalıdır.

Depremlerden sonra ele alınması gereken en önemli konulardan birisi de su hijyenidir. Yeterli ve temiz su sağlanması hayati önem taşır. Depremden etkilenen yerleşim birimlerinde, şebekeye su vermeden önce, su kaynağı, arıtma tesisleri ve şebeke ayrıntılı bir biçimde incelenmeli gerekli tamir ve müdahaleler yapıldıktan sonra şebekeye su verilmelidir. Bu hem su basmalarının önlenmesi hem de oluşmuş, oluşacak olan su kirliliklerinin giderilmesi açısından çok önemlidir. Özellikle su kaynağına ya da şebekeye kimyasal kirliliklerin karışıp karışmadığı konusundan emin olmak gerekir. Şebeke kullanılmayacak düzeyde işe yeni su kaynakları aranır. Bunlar çeşitli yeraltı suları ve kuyular olmalıdır. Yüzeysel su kaynaklarının kontaminasyonu çok daha kolay olduğundan, bunların kullanılması en son olarak düşünülmelidir.

Herhangi bir kaynaktan su almadan önce, bu kaynaktaki suyun miktar ve kalitesi incelenmeli, kirlenme odaklarından uzaklığı, seviyesi araştırılmalıdır. Su dağıtım şebekesi yoksa dağıtımda tankerlerden yararlanılır. En çok 24 saatlik su depo edilmelidir. Su depolanan yerler, alglerin üremesini engellemek için güneşten, kontaminasyonun önlenmesi için toz, böcek ve kuşlardan korunmalıdır. Deprem sırasında su sistemleri özellikle kentsel bölgelerde sıklıkla bakteriyolojik veya kimyasal kontaminasyona maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle laboratuvar olanaklarının bir an önce kurulup suda kimyasal ve bakteriyolojik analizlerin yapılması gerekir.

Depremden sonra afetzedelerin geçici yerleşim yerlerinin sağlanması da önemli bir konudur. Barınma insanın en temel haklarından biridir. BM Ekonomik Sosyal ve Kültürel Haklar Sözleşmesi'nin (EKSHS) 11. maddesi yeterli bir hayat seviyesine sahip olma hakkını düzenlemiştir. Bu maddeye göre; "Taraf olan devletler herkese, kendisi ve ailesi için yeterli bir yaşam standardına sahip olmayı sağlarlar. Bu standart, yeterli beslenmeyi, giyinmeyi, barınmayı ve yaşama koşullarının sürekli olarak geliştirilmesini de içerir." Geçici yerleşim de en çok akla gelen ve pratik olanı çadırkentlerdir. Çadırkentlerin nerelere kurulacağına daha önceden saptanmış ve planlanmış olması gerekir. Çadırkentler planlanır ya da yerleri seçilirken Her 1000 kişiye 3-4 hektar alan ayrılmalıdır. Arazi eğimli olmalı, su basması ve zemin çamurlaşmasından uzak, yerüstü sularının drenajına elverişli bir konumda ve nitelikte olmasına dikkat edilmelidir. Deprem sonrası ortaya çıkan barınma sorununun boyutunun görülebilmesi için hasar tespit çalışmasının sonuçları yaşamsal önem taşımaktadır. Barınma sorununun gerçek boyutunu bilebilmek için deprem öncesinde yaşanan konutun oturulamaz hale geldiği hanelerin sayısının ya da hasar tespit çalışmalarındaki terminoloji ile bağımsız bölüm sayısının bilinmesine ihtiyaç vardır. Yıkık, ağır hasarlı, orta hasarlı, hafif hasarlı ve hasarsız binaların illere, ilçelere, köylere göre dağılımının şeffaf bir biçimde, tespitler sürdükçe güncellenerek paylaşılması gerekir. Şekil 2'de görüldüğü gibi hane büyüklükleri hasar tespit çalışmalarıyla birlikte değerlendirildiğinde barınma sorunu oluşan nüfusa ilişkin kaba da olsa bir kestirim yapmak olanaklı olacaktır.



Şekil 2: İllere Göre Hane Halkı Büyüklüğü (Hane Halkı, 2021).

6 Şubat tarihinde yaşanan Maraş depremi bize göstermiştir ki; ilk 72 saatte, sağlık hizmetleri dâhil acil sağlık hizmetleri ağırlıkla yerel kaynaklarla sürdürülmek durumunda kalmıştır. Depremden etkilenen bölgede daha ilk günden itibaren tıbbi malzemeler, araç-gereçler, ekipmanlar ve ilaçlar tükendiği, ikinci günden itibaren depremden az etkilenen çevre iller dâhil acil sağlık hizmetleri sistemi zorlanmaya başlamıştır (Türkiye Acil Tıp Derneği, 2023).

Olağandışı durumlar ve bunların neden olduğu sorunlar genellikle sağlık sisteminin hizmet sunumu kapasitesini zorlar. Herhangi bir acil durum sırasında sağlık sisteminin kapasitesi, büyük ölçüde ilk müdahale ekiplerinin, toplum temelli sağlık çalışanlarının ve işlevsel sağlık tesislerinin kapasitesine bağlıdır. Bu bağlamda sağlık sisteminin dayanıklılığı ya da direnci; “O sistemin karşılaştığı şoku karşılama ona direnebilme ve temel yapı ve işlevlerini koruyarak ve onararak şokun etkilerini zamanında ve etkin bir biçimde iyileştirebilme gücü” olarak tanımlanmaktadır. Dayanıklı bir sağlık sistemi acil durumların oluşumunu engellemeyi, acil bir durum oluştuğunda kesintiye uğratmadan ve niteliğinden ödün vermeden sağlık hizmet sunumunu sürdürmeyi hedefler.

Afet direnci; “Ülkelerin, toplulukların ve hane halklarının deprem, kuraklık veya şiddetli çatışmalar gibi şoklar veya baskılar karşısında uzun vadeli beklentilerini tehlikeye atmadan yaşam standartlarını koruyarak veya dönüştürerek değişimi yönetme yeteneği” (Combaz, 2014) olarak tanımlanmaktadır. Afet direnci ancak hazırlıklı olmakla mümkün olabilir.

SONUÇ

Ülkemizde yürütülen faaliyetler ve afet koordinasyonu bakımından 17 Ağustos 1999 Marmara depremi önemli bir kilometre taşı olmuştur. Maruz

kalınan zararlar bakımından yüzyılın en büyük afetlerinden birisi olarak ifade edilebilen 1999 Marmara depremi, noksanların fark edilmesi, olası yeni afetlere karşı gerekli önlemlerin alınmasının gerekliliğini göstermiştir. Afetle karşılaşıldıktan sonra bireyde oluşan fiziksel ve psikolojik sorunlar, aktif şekilde faaliyet gösterecek bir medikal kurtarma ekibine olan ihtiyacın farkına varılmasını sağlamıştır. Afetin doğa, ülke ekonomisi, birey, aile ve toplum üzerinde pek çok olumsuz etkisi vardır. En alt basamaktan hareket edilecek olursa kişideki fiziksel, psikolojik ve sosyolojik etkileri hayli büyüktür. Sağlık tanımı göz önüne alındığında bu etkiler neticesinde kişinin sağlığı bozulmuş ve bununla zincirleme şekilde sağlıksız aile, sağlıksız toplum oluşmaya başlamıştır. Kişinin fiziksel, psikolojik ve sosyolojik iyilik hallerinden biri bozulduğunda diğerlerinin de bozulması olasıdır. Bundan dolayı da UMKE kişinin fiziki sağlığı için gayret göstererek bireyin psikolojik ve sosyolojik sağlığını da korumayı amaç edinmiştir.

Bunun yanında ülkeyi, toplumu ve ekonomiyi olumsuz açıdan etkileyen afetler; zararları azaltmak, toplumun refah seviyesini arttırmak maksadıyla afet yönetimi kavramını oluşturmuştur. Toplumdan topluma değişiklik sergileyen afet yönetimi kavramı da her toplumda ayrı bir afet kültürünün oluşumunu sağlamıştır. Afet kültüründe toplumun afete bakış açısı; afetin öncesinde, afet sırasında ve afet sonrasında duygu, düşünce ve eylemleri vb. konular kişinin, ailenin, toplumun afet kültürünü tesis etmektedir.

Daha önce karşılaşılan bir afet bugün geçmişteki aynı seviyede oluşması durumunda, toplumlara vereceği zararlar geçmiştekine oranla çok daha fazla olmaktadır. Önceki yıllara göre doğal afet riski barındıran yerleşim bölgelerinin alanlarının genişlemesi ve bu yerleşim alanlarındaki nüfus yoğunluğunun artması bu durumun temel sebepleri arasında gösterilebilir. Doğal afetlerin oluşumundan önce tahmin edilmesi günümüz şartlarıyla mümkün olmamaktadır. Ancak bu afetleri oluşturan sebepleri iyi tanımlamak, zararlarını minimize etmedeki faaliyetler çok kıymetlidir. Bunun için de kişilere yaşamlarının ilk yıllarından itibaren afet kültürü, afetle mücadele bilinci verilmesi hayati bir konudur. Afetin yönetimi oldukça kapsamlı bir alandır, her afetin sonrasında yenilenmesi, güncellenmesi gereklidir.

Sosyal hizmetler; afet içindeki faaliyet alanı toplum ve toplumu meydana getiren kişiye odaklanmaktadır. Bireylerle ilgili olan bütün unsurlar sosyal hizmet kapsamındadır. Afetin sonrasında medikal kurtarmanın bireye ve topluma olan yararı göz önüne alındığında medikal kurtarma faaliyetinin de bir sosyal hizmet olduğunu göstermektedir. Afet yönetiminde sağlık ve arama kurtarma faaliyetlerinin beraber yürütülmesinin önemi de açıktır.

Arama-kurtarma faaliyetlerinde yaşanan gelişimler sayesinde, 1999 Marmara depreminde yaşanan sorunların Van depremi ve sonrasındaki depremlerde yaşanmadığı görülmüştür. Fakat günümüze kadar olan farklı afetlerden ve özellikle de 17 Ağustos Marmara depreminden alınan dersler, afetin öncesinde riski azaltma ve hazırlık faaliyetlerinde, afetin sırasında müdahale faaliyetlerinde ve afetin sonrasında iyileştirme faaliyetlerinde sürekli ve merkezi bir koordinasyon biriminin tesis edilmesini zorunlu kılmıştır.

Afet yönetiminde; hazırlıklı olma, acil müdahale, iyileştirme, zarar azaltma faaliyetleri ayrı uzmanlık gerektiren ve birbirini zamanla tamamlayan dört ana safhadır. Bu safhalardan zarar azaltma safhası tek bir kuruma verilen görevle ortadan kaldırılamaz. Dünyadaki başarılı uygulamalar da incelendiğinde, zararı azaltmaya katkıda bulunan kurumsal işleyişin yerelden merkeze doğru örgütlendiği görülmektedir.

1999 Marmara depreminde karşılaşılan aksaklıklar, sorunlar Simav Van ve Kahramanmaraş depreminde kısmi de olsa yaşanmamıştır. Medikal Kurtarma ekiplerinin bulunuşu ve sosyal hizmet faaliyetlerinin daha da düzenli yürümesi 1999 Marmara depremine oranla ülkemizin afet faaliyetleri hususunda ilerleme kaydettiğini göstermiştir. Ancak olası daha büyük afetlerde daha profesyonel hazırlıkların gereksinimini gözler önüne sermiştir.

Afetlerde çalışan resmi ve gönüllü kuruluşların hizmet alanları birbirine yakınlık göstermektedir. Bunun bir sonucu olarak da aynı bölgede benzer hizmet veren bu kurumlar arasında koordinasyon sağlamak oldukça zordur. Aynı hizmeti sağlayan kurum ve kuruluşlar arasındaki koordinasyon ve iş birliği eksikliği afetin olumsuz etkilerini daha da arttırabilmektedir. Bu olumsuzluğu azaltmak için kuruluşlar arasında koordinasyon ve iş birliği sağlanmalı aynı hedefe hizmet eden meslek grupları arasında ekip çalışması sağlanmalıdır. Özellikle sağlığın üç boyutunda çalışan afet personelinin aynı çatı altında toplanmasının afet çalışmalarında verimi arttıracağı tespit edilmiştir.

Afetlerin olması engellenemez, fakat iyi planlama ve teknik önlemlerle zararlar ve kayıplar azaltılabilir. Afetler için hazırlanmak, sadece hükümetlerin ve yerel yönetimlerin sorumluluğu değildir. Afetlerde genel olarak tüm yerel yönetimler, belediyeler, özel sektör, kamu sektörü ve bireylerin bir bütün olarak ele alınması gerekmektedir. Gerçekçi hazırlık ve planlama toplumun afetler sonrasında yıkım ve ölüm ile daha iyi başa çıkmalarını sağlamaktadır.

REFERANSLAR

1. AFAD. (2023). Kahramanmaraş'ta Meydana Gelen Depremler Hk Basın Bülteni-36. 01.03.2023. AFAD Basın Bülteni.
2. AFADDEM (Afet ve Acil Durum Eğitim Merkezi),
3. <https://afadem.afad.gov.tr/tr/3880/Dogal-Afetler> adresinden 24 Temmuz 2023 tarihinde alınmıştır.
4. AFAD-TA. (2014). 2014-2023 Teknolojik Afetler, Yol Haritası Belgesi, ss. 1-76, Ankara.
5. Akyel, R. (2007). Afet Yönetim Sistemi: Türk Afet Yönetiminde Karşılaşılan Sorunların Tespit Ve Çözümüne İlişkin Bir Araştırma, Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Adana.
6. Balamir, M. (1999). "Mimari Tasarımda Deprem Bilincinin Geliştirilmesi", Mimarlık, 290, ss. 46-48.
7. Balkır, Z. G. (2012). Konut Hakkı ve İhlalleri: Kentli Hakkının Doğuşu IV. Sosyal Haklar Ulusal Sempozyumu Muğla, s. 351-358.
8. Below, R., Wirtz, A. and Guha-Sapir, D. (2009). "Disaster Category Classification and Peril Terminology for Operational Purposes", Common Accord Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED) and Munich Reinsurance Company (Munich RE), ss. 264.
9. Combaz, E. (2014) Disaster resilience: Topic guide. Birmingham, UK: GSDRC, University of Birmingham.
10. Demirci, A. ve Karakuyu, M. (2011). "Afet Yönetiminde Coğrafi Bilgi Teknolojilerinin Rolü", Doğu Coğrafya Dergisi, 9(12), ss. 67-100.
11. Ekşi, A. (2015). Kitleli Olaylarda Hastane Öncesi Acil Sağlık Hizmetleri Yönetimi, Kitapana Yayınevi, Üçüncü Baskı, İzmir.
12. Ergünay, O. (2011). "1999 Depremleri Afet Mevzuatını Nasıl Değiştirdi: Mevzuat Açısından Neredeyiz?", 1. Türkiye Deprem Mühendisliği ve Sismoloji Konferansı, Ankara.
13. Erkal, T. ve Değerliyurt, M. (2011), "Türkiye'de Afet Yönetimi", Doğu Coğrafya Dergisi, 14(22), ss. 147-164.
14. Eryılmaz, M. ve Dizer, U. (2007). "Afet Tıbbı", Cilt-I, Ünsal Yayınları, Ankara.
15. Falcıoğlu, N. N. (2022). Türkiye'de Büyükşehir Belediyelerinin Afet Yönetim Performanslarının Değerlendirilmesine Yönelik Bir Analiz: İstanbul Büyükşehir Belediyesi Örneği (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi).

- 16.Genç, F. N. (2007). "Doğal Afet Riskleri ve Türkiye'de Kentleşme", ICANAS'38 (Asya ve K. Afrika Çalışmaları Kongresi), ss. 387-406, Ankara.
- 17.Günaydın, M., Tatlı, Ö., & Genç, E. E. (2017). Arama kurtarma örgütleri ve UMKE. Doğal Afetler ve Çevre Dergisi, 3(1), 56-63.
- 18.Hane Halkı. (2021). İllere Göre Ortalama Hanehalkı Büyüklüğü, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2021-45632> adresinden 24 Temmuz 2023 tarihinde alınmıştır.
- 19.Houston, J. B., Pfefferbaum, B., Rosenoltz, C. E. (2012). "Disaster News: Framing and Frame Changing in Coverage of Major U.S. Natural 106 Disasters", 2000- 2010, *Journalsim & Mass Communication Quarterly*, (4), ss. 606-623.
- 20.Kadioğlu, M. (2008). Modern, Bütünleşik Afet Yönetiminin Temel İlkeleri/Afet Zararlarını Azaltmanın Temel İlkeleri, JICA Türkiye Ofisi Yayınları No: 2, Ankara.
- 21.Karancı, N. A., Aker, T. A., & Işıklı, S. (2009). Yetişkinlerde travmatik olay yaşama yaygınlığı, travma sonrası stres bozukluğu ve travma sonrası gelişim'in değerlendirilmesi.
- 22.Köseoğlu, A. M. (2014). Afet Yönetimi ve İnsani Yardım, Lojistik Süreçler ve Uygulamalar, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık, 1. Basım, Ankara.
- 23.Ochmas, F. A. S., Balyemez, S. (2019). Afet yönetiminde disiplinler arası bilgi sistemleri. *Kent Akademisi*, 12(4), 779-791.
- 24.Özey, R. (2006). Afetler Coğrafyası, Aktif Yayınevi, İstanbul.
- 25.Özmen, B., & Özden, T. (2013). Türkiye'nin afet yönetim sistemine ilişkin eleştirel bir değerlendirme. *İstanbul Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi*, (49).
- 26.Özmen, B., Nurlu, M., Kuterdem, K., & Temiz, A. (2005). Afet yönetimi ve afet işleri genel müdürlüğü. *Deprem Sempozyumu*, 23, 2
- 27.Öztürkel, M. (2021). Afet yönetimi, afet lojistiği ve insani yardım lojistiği alanında yapılan tez çalışmalarının bibliyometrik analizi (Master's thesis).
- 28.Prasad, A. S. and Francescutti, L. H.(2017). "Natural Disasters,Reference Module in Biomedical Sciences", *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, ss. 215-222.
- 29.Resmi Gazete (Mükerrer), 2/11/2011 Tarihli ve 28103 Sayılı, 24 Temmuz 2023 tarihinde alınmıştır.
- 30.Sağlık Bakanlığı, T. D., Başkanlığı, G. İ., & Başkanlığı, S. G. D. (2012). Faaliyet Raporu 2011.

31. Shaluf, I. M. (2007). Disaster types. *Disaster Prevention and Management: An International Journal*.
32. Strömberg David. (2007). "Natural Disaster, Economic Development and Humanitarian Aid", *Journal of Economic Perspectives*, 21(3), ss. 201.
33. Şahan, C., Kaya. İ. (2021). Türkiye Afet Bilgi Bankası (TABB) ile EM-DAT Veri Tabanlarının Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. *Uluslararası Yönetim Akademisi Dergisi*, 4(3), 679-695.
34. Şahin, C. ve Sipahioğlu, Ş. (2002). *Doğal Afetler ve Türkiye*, Gündüz Eğitim ve Yayıncılık, Ankara.
35. Torpuş, K. (2019). Afetlerde acil sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve yaşanan sorunlar (Master's thesis, Sosyal Bilimler Enstitüsü).
36. Türkiye Acil Tıp Derneği. (2023). *Acil Tıp Uzmanları Saha Gözlem Raporu: 6 Şubat 2023 Kahramanmaraş Merkezli Depremler-13 Şubat 2023*.
37. Türkiye İstatistik Kurumu. (2022). *Nüfus Büyüklüğü, Yaş ve Cinsiyet Yapısı*.
38. Ulutürk, G. (2008). "Afet Risk Yönetimi ve Yerel Yönetimler", Adana Kent Sorunları Sempozyumu, Adana.
39. United Nations. (1992). *Department of Humanitarian Affairs, Internationally Agreed*
40. *Glossary of Basic Terms Related to Disaster Management*, Geneva.
41. Usta, G., Torpuş, K., Küçük, U. (2017). "Afetlerde START Triaaj Skalası", *Doğal Afetler ve Çevre Dergisi*, 3(2), ss. 70-76.
42. Weisæth, L., Knudsenjr, Ø. and Tønnessen, A. (2002). "Technological Disasters, Crisis Management and Leadership Stress", *Journal Of Hazardous Materials*, 93(1), ss. 33-45.
43. Yıldırım, A. (2004). *Acil Durumda Basın ve Halkla İlişkiler*, İçişleri Bakanlığı Eğitim Dairesi Başkanlığı Afet Yönetimi 55. Dönem Mülki İdare Amirleri Semineri, Ders Notu, Ankara.

Bölüm 8

Kültürlenmiş Etin 3D Baskı Süreci

Gamze TURKAL¹

Ümit GÜRBÜZ²

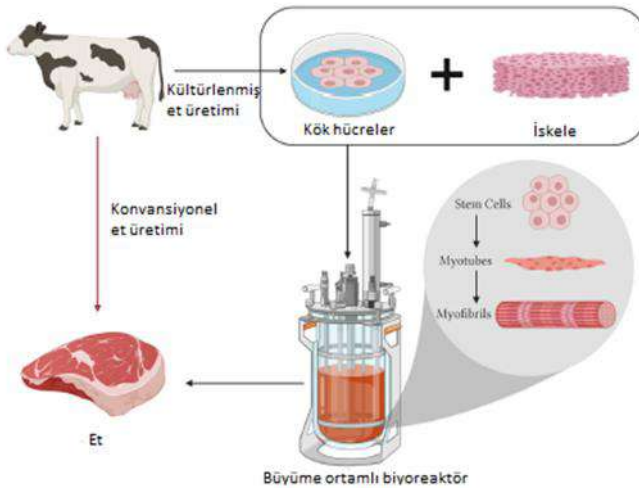
1 Arş. Gör.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. gamze.kabak@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4796-5961

2 Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü. ugurbuz@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0980-0181

ÖZET

GİRİŞ

Son yıllarda küresel et tüketimine olan talep artmış olup bu artışın önümüzdeki yıllarda da devam edeceği öngörülmektedir (Handral vd., 2022). Bu anlamda geleneksel et üretimine alternatif olarak düşünülen kültürlenmiş et üretimi için 3D kültür konseptlerinin kullanımının faydalı bir yaklaşım olacağı ifade edilmektedir (Stephens vd., 2019). 3D baskı teknolojisi çok önemli bir potansiyele sahip olmakla birlikte karmaşık dokusal tasarımların oluşturulması ve istenilen besin bileşimine sahip gıdaların üretilmesinde kullanılmaktadır (Telli ve Biçer, 2022). Kültürlenmiş etin 3D baskısı, hayvansal tarıma olan talebi azaltarak geleneksel et üretimi ihtiyacının yerini alabilecek, çevre ve sağlık sorunlarını potansiyel olarak hafifletebilecek yeni bir teknoloji olarak kabul edilmektedir (Handral vd., 2022; Rorheim vd., 2016). 3D baskı, hücre gelişimini ve çoğalmasını destekleyen iskele içindeki kas hücrelerini, yağ hücrelerini hatta hücre dışı matris (ECM) destekleyici hücreleri yazdırdığı için tek başına et kültüründen farklı ve karmaşık bir sistemdir (Şekil 1.). Hücreler ve biyomateryallerden oluşan biyomürekkep sonunda et haline gelmek üzere kas liflerinin oluştuğu iskele yapılarını oluşturduğu için baskı sürecinin önemli bir yönünü oluşturmaktadır (Bishop vd., 2017; Sun vd., 2018). Baskı işleminden sonra et genellikle besin aktarımı sağlayan biyoreaktörler ile daha da olgunlaştırılmaktadır (Bishop vd., 2017; Zhang vd., 2018). Buna karşılık tek başına kültürlenmiş et (3D baskı olmadan), kas hücrelerinin çoğaltılması ve büyüme ortamı ile uygun bir reaktöre aktarılmadan önce bir iskele veya taşıyıcıya bağlanmasıyla üretilmektedir (Sharma vd., 2015).



Şekil 1: Kültürlenmiş Etin Üretim Sürecinin Şematik Diyagramı

1.1. Kültürlenmiş Etin 3D Baskısı

1.1.1. Başlangıç hücrelerinin seçimi

Et üretimi için gerekli hücreleri (örn., fibroblastlar, endotelial hücreler, miyofiberler, adipositler, kondrositler vb.) geliştiren kendi kendini yenileyen hücreler en uygun başlangıç materyali olarak belirtilmektedir (Kadim vd., 2015). Kültürlenmiş et üretimi için gerekli teknik talebi karşılamada embriyonik veya yetişkin kökenli kök hücreler kullanılmaktadır. Embriyonik kök (ES) hücreler, sınırsız çoğalma ve kültürlenmiş et üretimi için gerekli tüm hücre tiplerine farklılaşma potansiyeline sahip oldukları için en iyi kaynaklardan biri olarak kabul edilmektedir (Roberts vd., 2015). Bununla birlikte, ES olmayan hücrelerle hücre kontaminasyonu olasılığının yüksek olması, farklılaşmamış pluripotent kök hücrelerin, ilgili uygulamalar üzerinde potansiyel teratomlara yol açması, tekrarlanan ES hücrelerinin düşük verimliliğinin engel oluşturması sebebiyle çiftlik hayvanlarından ES hücre hattı gelişiminin zor olduğu belirtilmektedir (de Figueiredo Pessôa vd., 2019).

Kültürlenmiş et üretiminde ES hücrelerini kullanmak için gelişmiş hücre kültürü teknolojisine yönelik alternatifler araştırılmaktadır. Uydu kök hücreler ve Adipoz kaynaklı kök hücreler (ADSC'ler) gibi yetişkin kök hücreler, kültürlenmiş et uygulamaları için önemli hücre kaynaklarıdır (Wankhade vd., 2016). Olgun kas dokularının kök hücreleri, memeli vücudundaki hasarlı dokuları onarmak, yenilemek ve kurtarmak için uyarılan uydu kök hücreler veya miyosatellit hücreler olarak adlandırılmaktadır. Biyopsiden izole edilen uydu hücreler, uyarıldıktan sonra miyoblastları miyositlere, ardından miyotüplere ve son olarak da miyofibrillere dönüştüren spesifik hücre yüzeyi belirteçleri kullanılarak saflaştırılmaktadır (Forcina vd., 2019). Benzer şekilde, kemik iliği ve yağ dokularından toplanan ADSC'ler osteojenik, miyojenik, kondrojenik veya adipojenik hücre soylarına farklılaşabilmektedir. Bunun yanı sıra ADSC'leri izole eden minimal invaziv liposuction yöntemleri, onları kültürlenmiş et üretimi için uygun hale getirmektedir. Liposuction veya rezeksiyon yöntemleri de daha yüksek sayıda canlı hücre sağlamaktadır (Handral vd., 2022).

1.1.2. Büyüme ortamı bileşenleri

Bir büyüme ortamı, hücrelerin iskele veya matris gibi substratlar üzerinde büyümede, hücreleri beslemek için fizikokimyasal ve fizyolojik ipuçlarını karşılamak üzere tasarlanmış ve formüle edilmiş bir besin sıvısıdır. Büyüme ortamı, hücresel farklılaşma yeteneklerinin çoğalması ve güçlendirilmesi için önemli olmakla birlikte doku jenerasyonu ve olgunlaşmasına yol açmaktadır (Handral vd., 2022). Büyüme faktörleri ve serum, doku olgunlaşmasını

sağlamak için büyüme ortamının önemli bileşenlerini oluşturmaktadırlar. Fetal sığır serumu (FBS), miyosatellit hücrelerinin kültürlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkin, yeni doğan veya fetüs gibi bir hayvan kaynağından izole edilmektedir (Dessels vd., 2016). Bu nedenle, kültürlenmiş et uygulamalarında hayvan refahı, etik, gıda güvenliği ve kalite gibi kaygılara sebebiyet verdiği için kültürlenmiş et üretiminde FBS kullanılması zor bir öneri olmaktadır. Etkili hücre kültürü için bir büyüme ortamında antibiyotik kullanımı hala standart uygulama olarak kabul edilmektedir (Handral vd., 2022). Ancak, kültürlenmiş et üretiminde antibiyotik kullanımı hala tartışılmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, kültürlenmiş et üretiminde hayvan bazlı serum ve antibiyotik kullanımının yerini alacak yollar geliştirmektedirler (Andreassen vd., 2020; Kolkman vd., 2020).

1.1.3. İskele

Miyosatellit hücreleri ve kültürlenmiş et gelişimi için kullanılan diğer ana hücreler yapışık hücrelerdir. İskeleler, hücrelerin yapışması, büyümesi ve doku olgunluğuna ulaşması (genellikle doğal üç boyutlu yapıyı taklit ederek) için çerçeve görevi görmektedir. Biftek ve et parçaları gibi yapılandırılmış et ürünleri uygun iskeleler kullanılarak elde edilebilmektedir. Kültürlenmiş et üretimi için iskeleler biyolojik olarak aktif, geniş yüzey alanına sahip, esnek, doku olgunlaşmasını desteklemek için maksimum büyüme ortamı difüzyonuna (gözeneklilik) sahip olmalıdır. Ayrıca sindirildikten/ayrıldıktan sonra toksik ve alerjik tepkiler göstermeden yenilebilir olmalıdır (Datar ve Betti, 2010). Miyoblastları mekanik olarak esnetmenin yöntemleri, sıcaklık veya pH'da minimum değişikliklerle yüzey modifikasyonlarına uğrayan selüloz, aljinat, kitosan veya kolajenden yapılmış gözenekli malzemelerin kullanılmasıyla mümkündür (Narayanan vd., 2020). İskele malzemelerinin bu özelliklerinin yanı sıra, 3D baskılı bir iskelenin lifli yapısı, baskılı et ürünlerinin organoleptik profilini geliştirmek için önemlidir. Jelatin ve soya proteininin etin lifli özellik ihtiyacını karşıladığı kanıtlanmıştır (Ben-Arye vd., 2020; MacQueen vd., 2019). 3D hücre kültürünün iskelelerle birlikte kullanılması, yapı iskelesinin katmanları arasındaki hücre konumlandırmasını özelleştiremez ve düzenleyemez. Bu nedenle kültürlenmiş et, zayıf beslenme ve organoleptik profiller gösterebilecek doku olgunlaşmasını düzenlemede yetersizdir. 3D biyobaskı işlemi ile hücre-hücre oranını, hücre konumlandırmasını ve hatta belirli tiplerdeki hücre yoğunluklarının hassas bir şekilde düzenlenebileceği ifade edilmektedir. Dokudan ve et benzeri profilden ödün vermeden 3D biyobaskılı kültürlenmiş et elde edilmesi işleminde yenilebilir malzemelerin (hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen) biyomimetik

bileşimine ihtiyaç vardır. Bu yenilebilir malzemelerin bu bileşimleri basılabilir hale getirilmekle birlikte et mürekkebi olarak formüle edilebilmektedir. 3D baskılı iskelenin et mürekkebinin reolojik özellikleri, baskı sonrası biriktirme ve işlem sonrası (pişirme) stabilitesi de kültürlenmiş etin 3D baskı gereksinimini karşılamak için iskelenin temel faktörleri olarak belirtilmektedir (Handral vd., 2022).

1.2. Biyobaskı Sürecini Etkileyen Parametreler

Yapıların 3D baskısı gibi biyofabrikasyon teknikleri, gıda endüstrisi uygulamalarında kullanılmaktadır. Baskı hızı, nozül çapı, nozül yüksekliği, ekstrüzyon hızı ve dolgu yüzdesi gibi parametreler, basılı yapının geometrik doğruluğunu, tutarlılığını ve hatta hassasiyetini elde etmek için kritik öneme sahiptir (Kesti vd., 2016). Bunların yanı sıra, et-mürekkebinin mekanik özellikleri, basılabilir et ürünleri elde etmek için faktörlerden biridir. Et mürekkebinin şişme olgusu, basılı etin lifli yapısını etkileyebilmektedir (Liu vd., 2018). Nozül yüksekliğindeki değişim nedeniyle genişletilmiş basılı ürün veya et mürekkebinin sürüklenmesi nedeniyle deforme olmuş katmanlar mürekkep, baskı sonrası süreçleri nihai olarak etkileyebilmektedir (Liu vd., 2018). Nozülün hızı, baskı kafasının hareket hızına göre belirlenir ve ön testler veya optimum hız ölçülerek kontrol edilmelidir. Nozül hızındaki bir artış, et mürekkebinin daha az sürüklenerek daha ince ekstrüzyonu ile sonuçlanacak ve böylece katmanlar arası bağlanmayı ve hatalı son ürünü önleyecektir. Düşük nozül hızı, istenen ekstrüzyon hızında et mürekkebinin aşırı birikmesine neden olur (Tran, 2017). Bununla birlikte yüksek ekstrüzyon hızı, mürekkebin aşırı birikmesiyle daha yoğun baskılar verir ve katmanlar arasındaki boş alanları azaltır. Aynı zamanda farklı dolgu yüzdeleri, basılan yapıyı ve baskı sonrası süreci etkileyeceği için dikkat edilmelidir (Handral vd., 2022).

1.2.1. Tasarım geliştirme – yazılım modeli

Yazılım ve baskı modellerinin tasarlanması, 3D baskılı et ürününün besin ve duyuşal profillerini belirleyebilmektedir. Farklı baskı parametreleri kombinasyonları kullanılarak gerçekçi dokulara, ağız hislerine ve beslenme profiline sahip yenilikçi et mürekkepleri oluşturulabilir (Sun vd., 2018). Basılı gıda ürünlerinin dokusu, farklı malzeme özelliklerine, baskı desenlerine, basılabilirlik parametrelerine sahip malzemelerin karışımının seçilerek ve hatta tüketiciler için kişiselleştirilmiş besin değerlerinin ek bir özelliği ile karmaşık desenlere doğru mezo yapılar elde etmek için gözenekli malzemeler eklenerek özelleştirilebilir (Handral vd., 2022). Bu anlamda bilgisayar modellemesinin süreçleri ve ürün optimizasyonunu hızlandırarak endüstrinin yıllar içinde

olgunlaşmasını sağlayabileceğine ve dönüşüm maliyetlerini azaltabileceğine inanılmaktadır.

Kültürlenmiş Et Modelleme Konsorsiyumu (CMMC), bilim insanlarının çeşitli et türlerinin doku mimarisinin anlaşılmasını öngörmelerine ve geliştirmelerine yardımcı olmak ve ayrıca ölçek büyütme süreçlerinin modellenmesini araştırmak amacıyla 2019 yılında kurulmuştur (Kahan vd., 2020). Bununla birlikte, iskele özelliklerinin bilgisayar modellemesi: katı bir kütle ve gözenekler içinde sıvı bir ortam, biyoyazıcılara bağlı bilgisayar destekli tasarım (Computer-aided design, CAD) yazılımını programlamak için önemlidir. İskelelerin bilgisayar modellenmesi aynı zamanda bilgisayar akışkan dinamiğini de içerir. Bu tür teknikleri kullanarak, iskeledeki optimum gözenek boyutu, dallanma, akış hızı ve bir iskele hücre yüklü hale geldiğinde bunun nasıl değişebileceği ile bunların genel et tasarımı üzerindeki etkileri belirlenebilir (Choudhury vd., 2018; Olivares ve Lacroix, 2013). Varsayımsal stratejide biftek, sosis ve sığır köftesi gibi çok malzemeli 3D baskılı etleri temsil etmek üzere tuz, sarımsak, yağ tabakası gibi diğer gıda bileşenlerinin yanı sıra et mürekkebi olarak yumuşak et bulamacı/macunu kullanılarak tasarlanmıştır (Dick vd., 2019). Bu tür tasarımları ve nihai ürünleri elde etmek için CAD modelinin önce tasarlanması ve daha sonra dilimleme yazılımı kullanılarak bir.STL dosyasına dönüştürülmesi, böylece üç boyutlu yazıcılar tarafından okunabilen dosyalar oluşturulması gerekmektedir (Noorani, 2017). Liu vd., (2018) nihai yapının et-mürekkep kısmı ve yağ kısmı için farklı CAD modellerinin dikkate alınmasını ve bunlarının dilimleme yazılımı kullanılarak tek bir çoklu ortam dosyasında gruplandırılmasını önermiştir.

1.2.2. Ölçek büyütme sistemi için biyoreaktörler

Tat testi için sunulan kültürlenmiş et ürünleri, araştırma ölçeğinde standart hücre kültürü uygulamalarından yararlanmıştır. Li vd., (2020) biyo-ilaç sektörleri gibi, biyoreaktörlerin de kültürlenmiş et ürünlerinin ölçeklenebilir üretimini kolaylaştıracağını belirtmektedirler. Hücre tedavisi, antikor veya diğer biyolojik üretim gibi biyoteknoloji ve ilaç endüstrilerinden yerleşik teknolojiler; biyoreaktörlerin, hücreleri canlı ve işlevsel tutmak için düzenlenmiş koşullar altında verimli olduklarını kanıtlamıştır. Kültürlenmiş et ürünlerinin ölçek büyütme sürecinde de benzer kavramların uygulanabileceği vurgulanmaktadır (Specht vd., 2018).

Kültürlenmiş eti tezgâhtan ticari ölçeğe getirmek için birden fazla biyo işleme yöntemlerinin faydalı olabileceği ifade edilmektedir. Tüm biyoreaktörler arasında, sürekli karıştırmalı tank biyoreaktörleri, mekanik karıştırma yoluyla uzun süreli sterilite sağladığından yüksek düzeyde oksijen transferini koruması

ve hava kaldırmalı reaktörlere göre kabarcık oluşumunu engellemesi sebebiyle hayvan hücrelerinin işlenmesinde en yaygın kullanılan yöntem olarak belirtilmektedir (Handral vd., 2022).

Kültürlenmiş ette en büyük zorluklardan biri, pişirildikten sonra 3D baskılı et ürünlerinin iç tasarımını ve yapısını korumaktır. 3D baskılı et ürünlerinde proteinlerin termal deformasyonu ve büzülmesi, genellikle işlem sırasında meydana gelen pişirme kaybına ve büzülmeye maruz kalmanın ana nedenleridir. 3D baskılı etin pişirilmesi sırasında su kaybı, et matrisini kaybetmenin başlıca nedenlerinden biridir ve ısı tarafından üretilen büzülme basıncı, et proteinlerinin büzülmesine ve su salınımına neden olur (Gudjónsdóttir vd., 2019). Bununla birlikte yağ içeriği, baskılı et ürünü içindeki yağ damlacıklarının stabilitesine bağlıdır.

KÜLTÜRLENMİŞ ETİN 3D BASKISI İLE KONVANSİYONEL ETİN 3D BASKISI ARASINDAKİ FARKLAR

Kültürlenmiş et üretimi, konvansiyonel et üretimine alternatif oluşturan yeni bir yaklaşımdır. Bu yeni teknoloji hem çevre için hem de tüketici için umut vaat edici bir potansiyel göstermektedir. Konvansiyonel et üretimleri, besi hayvanlarının et işleme için hasat sonrası hazır olana kadar büyümesini sağlamak için zaman ve kaynak gerektirir. Besi hayvanının türüne bağlı olarak, bu üretim süresi birkaç haftadan (tavuklar için) yıllara (domuzlar ve inekler için) kadar değişebilmektedir. Konvansiyonel et, hamur şeklinde 3D olarak basılabilir (“et ezmesi” olarak adlandırılır) (Dick vd., 2019). Öte yandan kültürlenmiş et üretiminde, kültürün hasat edilme süreci yalnızca birkaç hafta gerektirmektedir (Bhat vd., 2020; Gaydhane vd., 2018). Bu, in vivo doku büyümesinin karmaşıklığı in vitro olarak kopyalanabiliyorsa, geleneksel et üretimine kıyasla önemli miktarda zaman ve kaynak tasarrufu sağlar. Kültürlenmiş et üretiminin bir diğer faydası da üretimin doğası gereği geleneksel et üretim sistemlerinin karşılaştığı zoonotik, gıda kaynaklı hastalık ve kontaminasyon riskinin azalmasıdır. Her ikisi de üretim sırasında etin üretim sonrası ve paketlenmesi sırasında benzer bir kontaminasyon riskini paylaşıyor, mezbaha tesislerinde geleneksel et ürünlerinin üretimi potansiyel olarak toplanan eti mikrobiyal kontaminasyona maruz bırakmaktadır (Bhat vd., 2020; Sharma vd., 2015). Kültürlenmiş et ise steril koşullar altında, sıkı izleme ve kalite kontrolleri ile gerçekleştirilir. Böylece et üretimi aşamasında mikrobiyal kontaminasyon riski azaltılır (Ben-Arye ve Levenberg, 2019). Aynı zamanda et üretimi sırasında canlı hayvanlara potansiyel olarak herhangi bir işlem yapılmadığından zoonotik hastalık riski azalmaktadır (Rorheim vd., 2016).

Kültürlenmiş et üretimi sırasındaki sıkı işleme koşulları, şu anda geleneksel et üretim sistemlerinde kullanılan üretim sonrası işleme yerine et üretimi sırasında nihai et ürününün kontrol edilmesine ve değiştirilmesine izin vermektedir (Sharma vd., 2015). Kültürlenmiş et üretimi ile konvansiyonel et üretimi arasındaki farklar Tablo 1.'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Kültürlenmiş Et Üretimi İle Konvansiyonel Et Üretimi Arasındaki Farklar

Kültürlenmiş et üretimi	Konvansiyonel et üretimi	Kaynaklar
<u>Üretim zamanı</u> <ul style="list-style-type: none">• Kültürlenmiş et, kültür ve hasat için birkaç hafta gerektirir.	<ul style="list-style-type: none">• Geleneksel çiftlik hayvanlarında etin hasat edilebilmesi haftalar ila yıllar alır.	Bhat vd., 2020; Gaydhane vd., 2018
<u>Zoonotik ve gıda kaynaklı hastalık riskleri</u> <ul style="list-style-type: none">• Kültürlenmiş et üretiminde potansiyel olarak çiftlik hayvanlarının işlenmesi gerekmediğinden daha düşük hastalık riski söz konusudur.	<ul style="list-style-type: none">• Hayvancılıkla uğraşmak zoonoz hastalıkların kontaminasyon riskini artırır.	Ben-Arye ve Levenberg, 2019; Rorheim vd., 2016
<u>Kontaminasyon kaynağı</u> <ul style="list-style-type: none">• Kültürlenmiş et üretimi sırasında kullanılan substratlardan potansiyel kontaminasyon	<ul style="list-style-type: none">• Kesilmiş et veya hastalıklı çiftlik hayvanlarının işlenmesi sırasında mikrobiyal kontaminasyon	Bhat vd., 2019; Bhat vd., 2020
<u>Arazi kullanımı ve kaynak tüketimi</u> <ul style="list-style-type: none">• Biyoreaktörler alan açısından verimlidir ve arazi kullanımını azaltmak için istiflebilir.	<ul style="list-style-type: none">• Hayvancılık için gerekli geniş arazi alanı	Bhat vd., 2020
<u>Hayvanlara Zulüm Endişeleri</u> <ul style="list-style-type: none">• Potansiyel olarak kesim içermeyen et üretimi yöntemi	<ul style="list-style-type: none">• Et üretimi için kesilen hayvanların kötü yaşam koşullarına maruz kalması	Rorheim vd., 2016
<u>Et bileşiminin kontrol edilmesi</u> <ul style="list-style-type: none">• Kültürlenmiş et üretimi sırasında bileşimi manipüle etme yeteneği	<ul style="list-style-type: none">• Kültürlenmiş ete kıyasla daha az kontrolle ürün sonrası işleme sırasında yapılır.	Rorheim vd., 2016
<u>Altyapı gerekli</u> <ul style="list-style-type: none">• Nitelikli uzmanlık ve yeterli laboratuvar olanakları gereklidir	<ul style="list-style-type: none">• Daha az beceri uzmanlığı ve gelişmiş tesis gerekli	Bhat vd., 2019; Petetin, 2014

KÜLTÜRLENMİŞ ET ENDÜSTRİSİNDE 3D BASKININ UMUT VERİCİ UYGULAMALARI

Kültürlenmiş etin 3D baskı değeri, daha geniş potansiyel avantajlar sağlamasına dayanmaktadır. Oksijen ve besinlerin taşınması için gerekli olan iskele gözeneklerinin ölçüğü, dağılımı ve birbirine bağlanabilirliği sadece 3D baskı teknolojisi ile kontrol edilememektedir. Ancak hücrelerin ve biyomalzemelerin konumlandırılması düzenlenebilmektedir (Seol vd., 2014). Üretilecek etin yapısını etkileyen diğer teknolojilerde bunu başarmak zordur. 3D baskılı kültürlenmiş et, geleneksel eti taklit eden “yüksek yapılı bir et ürünü” olabilir ve bu da daha fazla tüketici kabulüne yol açmaktadır.

Kişiselleştirme, 3D baskılı kültürlenmiş etin son derece umut verici bir teklifidir. Örneğin ordu, etin her askerin beslenme ve enerji gereksinimlerine göre özelleştirilmesine izin verdiği için bu teknolojiden yararlanabilmektedir (Handral vd., 2022). Uzun askeri operasyonlar için etin raf ömrünün uzatılması istenmektedir. Bu anlamda uzay görevlerindeki uygulamaya benzer bir durum söz konusu olmaktadır. NASA, basılı gıdaların en az miktarda uzay aracı kaynağını kullandığı, uzun uzay görevleri için gıda güvenliği ve beslenme stabilitesi gereksinimlerini karşılama kapasitesini belirlemek için 3D gıda baskı araştırmalarını finanse ettiğini belirtmektedir. Ayrıca, Aleph Farms ve 3D Bioprinting Solutions tarafından yakın zamanda gerçekleştirilen bir deneyle, uzayda kültürlenmiş etin 3D baskısının uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır (Handral vd., 2022). 3D baskılı kültürlenmiş et aynı zamanda insan sağlığını iyileştirmek için kullanılabilir. Özellikle uygun miktarda besin almakta zorlanan veya disfaji gibi tıbbi rahatsızlıkları olan kişiler olmak üzere belirli ilgi gruplarının tüketimini iyileştirmek için de kullanılabilir (Sher ve Tutó, 2015). Bu bilgisayar destekli teknoloji, yaşlılar, çiğneme ve yutma güçlüğü çeken hastalar için beslenmeyi sağlayabilecek dokulu ve çekici et sunabilmektedir (Handral vd., 2022; Portanguen vd., 2019). Çocuk ve ergenlerde yeterli vitamin ve mineral tüketmeme eğilimi olduğundan, basılı kültürlenmiş etler belirli vitamin türleri gibi daha sağlıklı içerikler içerecek şekilde tasarlanabilir (Portanguen vd., 2019). Ayrıca, et belirli alerjenler olmadan tasarlanabildiğinde artık diyet kısıtlamaları hakkında endişelenmeleri gerektirmediğinden, bunun alerjisi olan kişiler için kolaylık oluşturacağı düşünülmektedir (Handral vd., 2022). Küresel ölçekte, 3D baskılı kültürlenmiş et, mevcut kaynakları en üst düzeye çıkarabileceği ve bunları özelleştirilmiş bir et yapısında harmanlayabildiği için kıtlık gibi sorunları çözmek için bir alternatif olarak uygulanabilir (Portanguen vd., 2019).

KÜLTÜRLENMİŞ ET ENDÜSTRİSİNDE 3D BASKININ MEVCUT ZORLUKLARI

Son on yılda, 3D biyobaskı, çeşitli biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan bir teknoloji olarak görülmektedir. Biyobaskı teknolojileri klinik olarak uygun platformlar geliştirmiş, ilaçların keşfi için yüksek performanslı modellerin oluşturulmasının önünü açmış ve farklı doku/organ gelişimini anlamak için araçlar geliştirmiştir (Kengla vd., 2017). 3D biyobaskı, rejeneratif doku ve organ terapötik uygulamaları için işlevsel ve anatomik olarak özdeş organlar veya dokular oluşturmak için en etkili tekniklerden biri olarak ifade edilmektedir. Biyomateryalleri ve çeşitli hücre tiplerini tek bir 3D doku mimarisine doğru bir şekilde yerleştirmektedir (Mateti vd., 2022).

Aynı şekilde, kültürlenmiş etin 3D baskısı da kişiselleştirilmiş etin üretilmesini hızlandırabilmektedir. Ancak, bazı zorluklar devam etmektedir. Hücreleri destekleyen ve basılı et dokusuna yapısal özellikler sağlayan iskeleler, yenilebilir özelliği ile mekanik stabilite elde etmenin yanı sıra kültürlenmiş et ürünlerinin yeterli hücre büyümesini, farklılaşmasını ve doku olgunlaşmasını sürdürmek gibi bazı sorunlar bulunmaktadır (Gungor-Ozkerim vd., 2018). Bu nedenle araştırmacılar, 3D baskılı kültürlenmiş et üretiminde kullanılacak yeni materyallerin ölçeklenebilirlik, maliyet etkinliği, raf ömrü ve basılabilir özellikleri için stratejiler araştırmaktadırlar (Ben-Arye vd., 2020; Dick vd., 2019; Jovic vd., 2019; MacQueen vd., 2019).

Hücre kaynağı, hayvan etiğini ihlal etmeden kültürlenmiş et üretimine yönelik önemli bir anahtar faktör olarak belirtilmektedir. Çiftlik hayvanlarından kök hücrenin ayrıştırılması, hücre bakımı, farklılaşması ve büyük ölçekli kapasitelere doğru genişlemesi için sınırlı bilimsel araştırma nedeniyle bu aşamadan zor görünmektedir (Handral vd., 2022). Bunun yanı sıra endüstriyel üretimin ihtiyaçlarını karşılamak için kültürlenmiş et ürünlerinin ölçeklendirilmesinde zorluklar söz konusudur. 1 kg protein üretmek için 8×10^{12} kas hücresinin kültüre alınması ve genişletilmesi ile 5.000 litre kapasiteli geleneksel karıştırılmalı biyoreaktörlere gereksinim duyulmaktadır (Stephens vd., 2018). Bu hacim biyoişlemede nadir olarak görülmesi de bu ölçekte işleme doku mühendisliğinde test edilmemiştir. Öte yandan kullanılan kültür ortamının maliyet etkinliği, mevcut kültür ortamı, büyüme ve farklılaşma faktörleri gibi bileşenleri çok pahalıdır. Maliyeti düşürmek için stratejiler geliştirilmektedir (Bhat vd., 2019; Petetin, 2014). Bununla birlikte mevzuatla ilgili zorluklar da bulunmaktadır. Kültürlenmiş et üretim yöntemleri hala ticari ölçekte değil, laboratuvar ölçeğinde sınırlı kalmaktadır. Bu durum ülkeye bağlı olarak farklı düzenleyici gerekliliklerle sonuçlanmakta ve bu da kültürlenmiş et endüstrisi için farklı zorluklar ortaya çıkarabilmektedir (Handral vd., 2022; Ong vd.,

2020). Örneğin rekombinant sığır somatotropini (rBST) ile işlenmiş bir herhangi et ürünü AB pazarında yasaklanmışken, ABD pazarında satışa izin verilmekte ve FDA tarafından onaylanmaktadır (Petetin, 2014). Hücre hatlarının geliştirilmesi için işlenmiş et bağlamında genetiği değiştirilmiş hücrelerin kullanılması, genetiği değiştirilmiş hayvanları içeren düzenleyici kurumlar tarafından ek inceleme ve onayla sonuçlanacaktır (Stephens vd., 2018).

SONUÇ

3D et baskısının amacı, sera gazı emisyonlarını azaltmak, tüketicilere güvenli bir protein kaynağı sağlamak ve et talebini karşılamak için sürdürülebilir bir yaklaşımı teşvik etmek gibi önemli sorunları çözmektir. 3D baskılı kültürlenmiş et üretimi, daha fazla araştırmayı motive eden ve küresel pazardaki değerini kanıtlayan örneğin askeri ve uzayda çeşitli potansiyel faydalar ve uygulamalar sunmaktadır. Geleneksel et üretimi, insan nüfusu arttıkça çevre ve sağlık sorunlarını da beraberinde getirmeye devam etmektedir. En önemlisi kültürlenmiş et, üretim sürecinde hiçbir hayvanın kesilmediği sürdürülebilir kesimsiz et üretimine olanak sağlamaktadır.

Kültürlenmiş et üretim teknolojisi henüz emekleme aşamasındadır ve gelişmeye devam etmektedir. Serumsuz ortam ve antibiyotik kullanımı konusu teknik ilerlemelerle ele alınmış olsa da bütün et parçalarının üretimi henüz başarılammıştır. 3D baskı ile et üreten şirketlerin sayısının artması, geleneksel et üretimine alternatif bir teknoloji geliştirmeye daha fazla ilgi ve önem verildiğini, kısa süre içinde ticarileşmenin mümkün olduğunu göstermektedir. Ancak kültürlenmiş etin 3D baskısı ve genel olarak kültürlenmiş et endüstrisinin kültür ortamı, kök hücre kaynağı ve ölçeklenebilirlikle ilgili zorlukların üstesinden gelmesi gerekmektedir. Kültürlenmiş etin geniş çapta ticarileştirilebilmesi ve başlangıçtaki hedeflerine ulaşabilmesi için sürdürülebilirlik kazanımları analiz edilirken bu zorlukların da ele alınması gerekmektedir. Ayrıca, bilimsel çevrelerden gelen desteğe rağmen yakın gelecekte kültürlenmiş etin tüketimini belirleyecek olan, üretiminin doğal olmadığı yönündeki tüketici algısı da söz konusu olabilmektedir.

REFERANSLAR

1. Andreassen, R. C., Pedersen, M. E., Kristoffersen, K. A., ve Rønning, S. B. (2020). Screening of by-products from the food industry as growth promoting agents in serum-free media for skeletal muscle cell culture. *Food & function*, 11(3), 2477-2488.
2. Ben-Arye, T., ve Levenberg, S. (2019). Tissue engineering for clean meat production. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 3, 46.
3. Bhat, Z. F., Morton, J. D., Mason, S. L., Bekhit, A. E. D. A., ve Bhat, H. F. (2019). Technological, regulatory, and ethical aspects of in vitro meat: A future slaughter-free harvest. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 1192-1208.
4. Bhat, Z. F., Bhat, H., ve Kumar, S. (2020). Cultured meat—A humane meat production system. In *Principles of tissue engineering* (pp. 1369-1388). Academic Press.
5. Bishop, E. S., Mostafa, S., Pakvasa, M., Luu, H. H., Lee, M. J., Wolf, J. M., Ameer, G. A., He, T. C., ve Reid, R. R. (2017). 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes & diseases*, 4(4), 185-195.
6. Choudhury, D., Anand, S., ve Naing, M. W. (2018). The arrival of commercial bioprinters—Towards 3D bioprinting revolution!. *International journal of bioprinting*, 4(2).
7. Datar, I., ve Betti, M. (2010). Possibilities for an in vitro meat production system. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11(1), 13-22.
8. de Figueiredo Pessôa, L. V., Bressan, F. F., ve Freude, K. K. (2019). Induced pluripotent stem cells throughout the animal kingdom: availability and applications. *World Journal of Stem Cells*, 11(8), 491.
9. Dessels, C., Potgieter, M., ve Pepper, M. S. (2016). Making the switch: alternatives to fetal bovine serum for adipose-derived stromal cell expansion. *Frontiers in cell and developmental biology*, 4, 115.
10. Dick, A., Bhandari, B., ve Prakash, S. (2019). 3D printing of meat. *Meat science*, 153, 35-44.
11. Forcina, L., Miano, C., Pelosi, L., ve Musarò, A. (2019). An overview about the biology of skeletal muscle satellite cells. *Current genomics*, 20(1), 24-37.
12. Gaydhane, M. K., Mahanta, U., Sharma, C. S., Khandelwal, M., ve Ramakrishna, S. (2018). Cultured meat: state of the art and future. *Bio manufacturing Reviews*, 3, 1-10.

13. Gudjónsdóttir, M., Napitupulu, R. J., ve Petty Kristinsson, H. T. (2019). Low field NMR for quality monitoring of 3D printed surimi from cod by-products: Effects of the pH-shift method compared with conventional washing. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 57(9), 638-648.
14. Gungor-Ozkerim, P. S., Inci, I., Zhang, Y. S., Khademhosseini, A., ve Dokmeci, M. R. (2018). Bioinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomaterials science*, 6(5), 915-946.
15. Jovic, T. H., Kungwengwe, G., Mills, A. C., ve Whitaker, I. S. (2019). Plant-derived biomaterials: a review of 3D bioprinting and biomedical applications. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 5, 19.
16. Kadim, I. T., Mahgoub, O., Baqir, S., Faye, B., ve Purchas, R. (2015). Cultured meat from muscle stem cells: A review of challenges and prospects. *Journal of Integrative Agriculture*, 14(2), 222-233.
17. Kahan, S., Camphuijsen, J., Cannistra, C., Potter, G., Consenza, Z., ve Shmulevich, I. (2020). Cultivated meat modeling consortium: Inaugural meeting whitepaper. *Authorea Preprints*.
18. K. Handral, H., Hua Tay, S., Wan Chan, W., ve Choudhury, D. (2022). 3D Printing of cultured meat products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(1), 272-281.
19. Kengla, C., Renteria, E., Wivell, C., Atala, A., Yoo, J. J., ve Lee, S. J. (2017). Clinically relevant bioprinting workflow and imaging process for tissue construct design and validation. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 4(4), 239-247.
20. Kesti, M., Fisch, P., Pensalfini, M., Mazza, E., ve Zenobi-Wong, M. (2016). Guidelines for standardization of bioprinting: a systematic study of process parameters and their effect on bioprinted structures. *BioNanoMaterials*, 17(3-4), 193-204.
21. Kolkmann, A. M., Post, M. J., Rutjens, M. A. M., Van Essen, A. L. M., ve Moutsatsou, P. (2020). Serum-free media for the growth of primary bovine myoblasts. *Cytotechnology*, 72, 111-120.
22. Li, X., Zhang, G., Zhao, X., Zhou, J., Du, G., ve Chen, J. (2020). A conceptual air-lift reactor design for large scale animal cell cultivation in the context of in vitro meat production. *Chemical Engineering Science*, 211, 115269.
23. Liu, Z., Zhang, M., ve Yang, C. H. (2018). Dual extrusion 3D printing of mashed potatoes/strawberry juice gel. *LWT*, 96, 589-596.
24. MacQueen, L. A., Alver, C. G., Chantre, C. O., Ahn, S., Cera, L., Gonzalez, G. M., O'Connor, B. B., Drennan, D. J., Peters, M. M., Motta, S. E., Zimmerman, J. F., ve Parker, K. K. (2019). Muscle tissue

- engineering in fibrous gelatin: implications for meat analogs. *NPJ science of food*, 3(1), 20.
25. Mateti, T., Laha, A., ve Shenoy, P. (2022). Artificial meat industry: Production methodology, challenges, and future. *Jom*, 74(9), 3428-3444.
26. Narayanan, N., Jiang, C., Wang, C., Uzunalli, G., Whittern, N., Chen, D., Jones, O. G., Kuang, S., ve Deng, M. (2020). Harnessing fiber diameter-dependent effects of myoblasts toward biomimetic scaffold-based skeletal muscle regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 203.
27. Noorani, R. 2017. *3D Printing: Technology, Applications, and Selection*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press.
28. Olivares, A. L., ve Lacroix, D. (2013). Computational methods in the modeling of scaffolds for tissue engineering. In *Computational modeling in tissue engineering* (pp. 107-126). Springer: Berlin Heidelberg.
29. Ong, S., Choudhury, D., ve Naing, M. W. (2020). Cell-based meat: Current ambiguities with nomenclature. *Trends in Food Science & Technology*, 102, 223-231.
30. Petetin, L. (2014). Frankenburgers, risks and approval. *European Journal of Risk Regulation*, 5(2), 168-186.
31. Portanguen, S., Tournayre, P., Sicard, J., Astruc, T., ve Mirade, P. S. (2019). Toward the design of functional foods and biobased products by 3D printing: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 188-198.
32. Roberts, R. M., Yuan, Y., Genovese, N., ve Ezashi, T. (2015). Livestock models for exploiting the promise of pluripotent stem cells. *ILAR journal*, 56(1), 74-82.
33. Rorheim, A., Mannino, A., Baumann, T., ve Caviola, L. (2016). Cultured meat: An ethical alternative to industrial animal farming. *Policy paper by Sentience Politics*, 1, 1-14.
34. Seol, Y. J., Kang, H. W., Lee, S. J., Atala, A., ve Yoo, J. J. (2014). Bioprinting technology and its applications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46(3), 342-348.
35. Sharma, S., Thind, S. S., ve Kaur, A. (2015). In vitro meat production system: why and how?. *Journal of food science and technology*, 52, 7599-7607.
36. Sher, D., ve Tutó, X. (2015). Review of 3D food printing. *Temes de disseny*, 31, 104-117.
37. Specht, E. A., Welch, D. R., Clayton, E. M. R., ve Lagally, C. D. (2018). Opportunities for applying biomedical production and manufacturing

- methods to the development of the clean meat industry. *Biochemical Engineering Journal*, 132, 161-168.
38. Stephens, N., Di Silvio, L., Dunsford, I., Ellis, M., Glencross, A., ve Sexton, A. (2018). Bringing cultured meat to market: Technical, socio-political, and regulatory challenges in cellular agriculture. *Trends in food science & technology*, 78, 155-166.
39. Stephens, N., Sexton, A. E., ve Driessen, C. (2019). Making sense of making meat: key moments in the first 20 years of tissue engineering muscle to make food. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 45.
40. Sun, J., Zhou, W., Yan, L., Huang, D., ve Lin, L. Y. (2018). Extrusion-based food printing for digitalized food design and nutrition control. *Journal of Food Engineering*, 220, 1-11.
41. Telli, A. E., ve Biçer, Y. (2022). 3D food printing technology. VI-International European Conference On Interdisciplinary Scientific Research Full Text Book (pp. 462-469). Bucharest, Romania Kongresine Sunulmuş Tam Metin Bildiri, IKSAD PUBLISHING HOUSE.
42. Wankhade, U. D., Shen, M., Kolhe, R., ve Fulzele, S. (2016). Advances in adipose-derived stem cells isolation, characterization, and application in regenerative tissue engineering. *Stem cells international*, volume 2016.
43. Zhang, Y. S., Oklu, R., Dokmeci, M. R., ve Khademhosseini, A. (2018). Three-dimensional bioprinting strategies for tissue engineering. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(2), a025718.

Bölüm 9

Stres Üriner İnkontinans ve Ařırđ Aktif Mesane Tedavilerinde Lazer Uygulamalarının Güncel Fonksiyon ve Gerekçeleri

Gülden AYNACI¹

¹ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Sağlık H. Yüksekokulu Tıbbi Hizm. ve Tekn. (Kadın Hast. ve Doğum Doç.), guldenaynaci@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2112-8631.

ÖZET

Stres üriner inkontinans (SÜİ), intraabdominal basınçtaki artışın üretral kapanma basıncını aştığı, efor, öksürme veya hapşırma ile istemsiz idrar kaçağına yol açtığı zaman ortaya çıkar. SÜİ, idrar kaçırmanın en yaygın tipidir. SÜİ için önerilen tedavi seçenekleri arasında pelvik taban egzersizleri ve pelvik taban kas tedavisi, inkontinans peserleri ve vajinal ekler, üretral hacim arttırıcı ajan enjeksiyonları, mid üretral askılar, pubovajinal askılar ve Burch kolposüspanasyonu yer almaktadır. Yaşam tarzı değişikliği, pelvik taban kas eğitimi ve biofeedback/elektriksel stimülasyona dayalı konservatif tedaviler ilk planda kullanılmaktadır. Bu tedaviler uzun vadede uyum sağlanmaktadır. Hastalar genellikle doğru eğitimi sağlasa da, her zaman başarıyı garantilemez. SÜİ'yi yönetmek için ideal farmakolojik ajanlar tartışmalıdır. Lazer terapileri kollajen liflerinin denatürasyonunu belirler. Ardından subepitelyal bağ dokusu ve fasyanın yeniden şekillenmesini sağlar, güçlendirilmiş sub-üretral ve pubo-servikal fibromuskularite ve fasiyal desteğin iyileşmesine yol açar ve sonuç olarak SÜİ semptomlarında iyileşme sağlar. Vajinal lazerler orijinal olarak geliştirilmiştir ve menopozun genitoüriner sendromuna (GÜS) bağlı vulvovajinal atrofi (VVA) semptomlarının tedavisinde güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir. Stres Üriner İnkontinans (SÜİ) 'yi tedavi etmek için sıklıkla iki tip intravajinal lazer kullanılmaktadır. İdeal kullanım parametrelerini tanımlamak için daha ileri histolojik ve deneysel fizyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Lazer sonrası komplikasyonlar minimal olarak düşünülse bile uzun vadeli güvenlik verilerinin arttırılması gerekmektedir. Ürojinekolojide önde gelen araştırmacılar, cerrahi olmayan ve cerrahi lazerlerin uzun vadeli komplikasyon profilini, güvenliğini ve etkinliğini göstermek için jinekoloji uzmanlarının sıkı eğitiminin ve sağlam klinik deneylerin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Lazer tedavisi, sentetik materyal içermeyen hızlı, ayaktan, minimal invaziv bir müdahale arayan gebelikler arasındaki kadınlar için de ideal bir seçenektir. Mevcut literatür, lazerlerin geçici bir etkiye sahip olduğunu ve tekrar tedavi gerektirdiğini göstermektedir. Lazerin “yeniden indüksiyon” veya “bakım” sürecinin kesin seyri değerlendirilmelidir. Terapi minimal invazivdir, çok az ve sadece küçük komplikasyonları vardır ve inkontinans cerrahisinden korkan veya daha önce bir ameliyatla kötü deneyime sahip kadınlar için değerli bir seçenek olabilir. Lazer tedavisinin diğer avantajları, sentetik malzemenin bulunmaması ve ayakta tedavi ortamıdır. SUI de lazer tedavisi yalnızca idrar kaybı ≤ 20 g veya ICIQ-UI SF skoru ≤ 10 olan hastalara önerilmelidir. Gelecekteki araştırmalar, lazerin tedavi algoritmasına tam olarak yerleştirilmesine de odaklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ürojinekoloji, Stres Üriner İnkontinans, Stres Üriner İnkontinans da Lazer Tedavisi

Stres Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane

Stres üriner inkontinans (SÜİ), intraabdominal basınçtaki artışın üretral kapanma basıncını aştığı, efor, öksürme veya hapşırma ile istemsiz idrar kaçağına yol açtığı zaman ortaya çıkar.

SÜİ, idrar kaçırmanın en yaygın tipidir (Üİ), idrarını tutamayan kadınların %80'inde saf veya karışık formlarda görülür, orta yaşlı hastalarda prevalansın %4-35 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve yaşam kalitesi üzerinde büyük bir olumsuz etkiye sahiptir.

Üretra ve mesanenin yetersiz bağ desteği ve üretral sfinkterin bozulması üretral kapanma basıncındaki azalmadan sorumlu olabilir (Tian, Wang, Fu, Du, & Sun, 2023).

Vajinal doğuma bağlı pelvik taban yapılarının hasarı ve östrojendeki menopozal azalmaya bağlı olarak endopelvik fasyanın kollajen bileşimindeki değişiklik, yetersiz üretral desteğe yol açabilir.

Stres Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane Tedavi

SÜİ ve AAM için çeşitli tedaviler söz konusudur. SÜİ için önerilen tedavi seçenekleri arasında pelvik taban egzersizleri ve pelvik taban kas tedavisi (PTKT), inkontinans peserleri ve vajinal ekler, üretral hacim arttırıcı ajan enjeksiyonları, mid üretral askılar, pubovajinal askılar ve Burch kolposüspanasyonu yer almaktadır.

AAM için önerilen tedaviler arasında davranış değişiklikleri, mesane eğitimi, antikolinerjikler ve beta-3 agonistler gibi medikal tedaviler, intravezikal botulinum toksin enjeksiyonları, sakral nöromodülasyon ve mesane büyütme veya üriner diversiyon yer almaktadır.

Yaşam tarzı değişikliği, pelvik taban kas eğitimi (PFMT) ve biofeedback/elektriksel stimülasyona dayalı konservatif tedaviler ilk planda kullanılmaktadır. Bu tedaviler uzun vadede uyum sağlanmaktadır. Hastalar genellikle doğru eğitimi sağlasa da, her zaman başarıyı garantilemez.

Orta üretral askılar (OÜA), %64.1 ile %89.1 arasındaki yüksek kür oranları nedeniyle SÜİ'den etkilenen birçok kadın için ana seçenek ve altın standart haline gelmiştir (Tian et al., 2023). İlk retropubik gerilimsiz vajinal bant (RT-TVT) Petros ve Ulmsten tarafından tanıtıldı (Petros, 1996). RT-TVT'nin sağladığı geliştirilmiş etkinliğe rağmen, mesane perforasyonu, barsak ve damar yaralanmaları ve işeme işlev bozuklukları gibi olumsuz olaylar görülmekteydi. De Leval'ı 2001'de trans-obturator (TVT-O) yaklaşımı ile farklı bir bakış açısı sağladı (de Leval, 2003). Bu komplikasyonları azaltabilme, ancak post-operatif kasık ağrısı ve işeme disfonksiyonu oluşmasına neden oldu. Ardından çeşitli introdüser mekanizmaları veya ağ tipleri ile, askı revizyonu veya çıkarılması

için %1,1'lik genel bir yeniden operasyon oranıyla birçok başka yöntem geliştirildi.

Çeşitli farmakolojik tedaviler de yeterli etkinliğe ulaşabilmek için araştırılmaktadır. SÜİ'yi yönetmek için ideal farmakolojik ajanlar tartışmalıdır

Esas olarak Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) transvajinal meş ve askıların kullanımına ilişkin uyarı duyurusundan sonra, idrar kaçırmayı önleme prosedürlerinin invazivliğini azaltma hedefi, üretral olarak mini invaziv cerrahilerin yayılmasını belirledi (FDA, 2018; Kuszka, Gamper, Walser, Kociszewski, & Viereck, 2020).

Hacim artırıcı ajanlar (HAA) ve enerji bazlı tedaviler de çalışmalar gelmektedir. Üretral hacim oluşturma, üretral kapanma basıncını iyileştirmek ve idrar akışına karşı direnci artırmak için üretral veya mesane boynunun submukozal dokularına ajanların enjeksiyonunu içerir. HAA'ların SÜİ'ler için diğer cerrahi prosedürlerden daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

Orta Üretral Siling (OÜS) ile karşılaştırıldığında, enerji bazlı tedaviler; benzer bir öznel memnuniyet oranı ile önemli ölçüde daha iyi bir nesnel iyileşme oranı göstermiştir (Kuszka et al., 2020). Komplikasyonları azaltmak için mini invazivliğin baskın olduğu günümüz de, enerji temelli tedaviler Üİ'deki ana araştırma alanlarından biri haline geldi.

Kollajenin denatürasyonu ve endopelvik fasyanın büzülmesi özelliğinden dolayı laparoskopik, transüretral veya transvajinal olarak sınıflandırılan radyofrekans ablasyon, günümüzde değişken başarı oranıyla SÜİ tedavisinde kullanılmaktadır.

Stres Üriner İnkontinans da Lazer Fonksiyonu ve Gereçesi

Lazer terapileri kollajen liflerinin denatürasyonunu belirler (Reisenauer, Hartlieb, Schoenfisch, Brucker, & Neis, 2019). Ardından subepitelyal bağ dokusu ve fasyanın yeniden şekillenmesini sağlar, güçlendirilmiş sub-üretral ve pubo-servikal fibromuskulariste ve fasiyal desteğin iyileşmesine yol açar ve sonuç olarak SÜİ semptomlarında iyileşme sağlar.

Vajinal lazerler orijinal olarak geliştirilmiştir ve menopozun genitoüriner sendromuna (GÜS) bağlı vulvovajinal atrofi (VVA) semptomlarının tedavisinde güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir GÜS, alt ürogenital sistemde değişikliklerle sonuçlanan östrojen azalmasına bağlı olarak çeşitli semptomlar içerir (Ruffolo et al., 2022).

GÜS; östrojenlerin azalması, SÜİ, urge inkontinans, dizüri ve tekrarlayan alt idrar yolu enfeksiyonu (İYE) gibi ürogenital semptomlarla ilişkilidir. Mesane, üretra ve trigonun epitel dokularında ve ayrıca vajina, uterosakral bağlar, levator ani ve pubo-rektal kaslarda hormonal reseptörlerin (östrojenler ve progesterinler

için) varlığı gibi “fizyolojik” verilerle gösterilir (Arunkalaivanan, Kaur, & Onuma, 2017). Gerçekten de östrojen vajina, üretra ve mesanenin epitel hücrelerinin rejenerasyonunu, peri-üretral vaskülarizasyonu (kapanma basıncının düzenlenmesinde yer alan önemli bir faktör) ve üretral maksimum kapanma basıncını artırır.

Özellikle multipar kadınlar genellikle SÜİ'den şikayet ederler. Aslında doğum travması, antenatal semptomatik kadınlarda daha elastik ve savunmasız hale gelen fasiyal yaralanmaya yol açar.

Stres Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesane Lazer Tedavileri

Stres Üriner İnkontinans (SÜİ) ve Aşırı Aktif Mesane (AAM) 'yi tedavi etmek için sıklıkla iki tip intravajinal lazer kullanılmaktadır. Kesin etki mekanizmaları tartışılmaya devam etmektedir. İdeal kullanım parametrelerini tanımlamak için daha ileri histolojik ve deneysel fizyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Alsulihem & Corcos, 2021). Lazer sonrası komplikasyonlar minimal olarak düşünülse bile uzun vadeli güvenlik verilerinin artırılması gerekmektedir.

Vajinal lazerler arasında SÜİ tedavisi için üç farklı lazer modalitesi tanımlanmıştır:

- ✓ mikroablatif fraksiyonel karbon dioksit (CO2) lazer tedavisi (10.600 nm);
- ✓ fraksiyonel soğuk ablasyonu ve termal ablasyonu birleştiren çift fazlı erbiyum katkılı itriyum alüminyum granat (Er:YAG) lazer tedavisi (2940 nm);
- ✓ SMOOTH mod teknolojisi ile ablatif olmayan Er:YAG lazer tedavisi (2940 nm).

Her üç durumdada, lazer tedavisi kollajenin denatürasyonunu ve bunu takip eden neokollajenezi domine eder. Ardından ön vajinal duvar kalınlaşır ve güçlenir. Böylece mesane ve üretranın daha fazla desteklenmesini sağlar inkontinans da gerileme belirir (Lukac, Gaspar, & Bajd, 2018).

SÜİ'den etkilenen kadınlar için Er:YAG ve CO2 lazer enerji cihazlarının öncelikle sübjektif ve objektif etkililiği önemlidir. Cihazların güvenliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

SÜİ ve AAM tedavisi için lazerin yaygın kullanımı beraberinde getirecekleri komplikasyonlar takip edilmelidir. Vakaların uzun süreli takibi, yan etkilerin sistematik olarak raporlanması ve sonuçların objektif ölçümleri (ürodinami, 24 saatlik ped testi, işeme günlükleri) ile ek kaliteli çalışmalara gereksinim devam etmektedir.

Orta üretral askıların yakın geçmişinden, sözde "minimal invaziv" tekniğin büyük ölçüde benimsenmesinden önce uzun vadeli ve yüksek kaliteli deney ve klinik çalışmalar arttırılmalıdır. SÜİ ve AAM'yi tedavi etmek için lazer kullanımı iyi tasarlanmış araştırma protokollerinin sınırları dahilinde sunulmaktadır.

Vajinal lazerler, SÜİ ve AAM için potansiyel bir tedavidir. Bununla birlikte, mevcut klinik çalışmaların çeşitli sınırlamaları vardır. Çalışmaların büyük çoğunluğu sınırlı kanıt düzeyine sahiptir. Çalışmaların tümü yüksek veya çok yüksek bias riskine sahiptir. Ayrıca, sunulan çalışmalar düşük örneklem büyüklüğüne, kısa takip süresine, değişken ve tutarlı olmayan lazer seanslarına, protokollere ve ayarlara ve değişken ve çoğunlukla kullanılan subjektif SÜİ ve AAM değerlendirme ve sonuç ölçütlerine sahiptir.

AAM tedavisinde lazer çeşitlerinin önerilen etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. SÜİ için çoğunlukla tedaviden kısa bir süre sonra yapılan histopatolojik bulgulara dayanır. İki ayın ötesindeki histoloji değişiklikleri hakkında uzun vadeli veri yoktur ve veriler bir kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır (Kuszka et al., 2020; Ruffolo et al., 2022). Bu etkiler, bir vajinal mukozal yarannın iki ayda normal iyileşme sürecinde kaydedilen değişikliklere benzer olan onarımla uyumludur. İddia edilen lazer etkisini doğrulamak için bir kontrol grubuyla birlikte bu değişikliklerin sürdürülmesine ilişkin uzun vadeli sonuçlara ihtiyaç vardır. Ek olarak, idrar kaçırma tedavisinde kesin etki mekanizması hala tartışmalıdır. Bu histolojik değişiklikler ile üriner inkontinansın patofizyolojisi arasındaki kesin bağlantı yeterince anlaşılammıştır.

Gelecekteki çalışmaların uzun vadeli histopatolojik değişiklikleri ve ürodinamik parametrelerdeki değişiklikleri (SÜİ için üretral basınç profilometrisi ve sızıntı noktası basıncı ve OAM için mesane kapasitesi ve detrüsr aşırı aktivitesi) belgelendirmesi gerekmektedir.

SÜİ tedavisi için kullanılan lazer modalitelerinin belirleyici özellikleri:

SÜİ tedavisi için daha sık benimsenen iki ana lazer tipolojisi, SMOOTH mod teknolojisine sahip mikroablatif fraksiyonel karbondioksit (CO₂) lazer (10.600 nm) ve ablatif olmayan Er:YAG lazerdir (2940 nm).

Tedaviden sonra vajinal duvar biyopsileri üzerine yapılan histolojik çalışmalar, her iki lazer türü için de epitel kalınlığında artış, kapillerlerin sayısında, hacim yoğunluğunda ve çapında artış, stromal papillada genişleme ve ekstraselüler matriksin fibriler yapılarının yeniden düzenlenmesiyle kolajenin yeniden şekillenmesi olduğunu bildirilmiştir (Lapıi, Yakovleva, & Neimark, 2017; Salvatore et al., 2015).

a. SMOOTH mod teknolojisine sahip mikroablatif fraksiyonel karbondioksit (CO2) lazer

CO2 lazer 600 µm derinliğe nüfuz eder ve ablatif etkisi ile protein pıhtılaşmasına ve doku nekrozuna yol açarak fibroblast proliferasyonunu ve dolayısıyla neokollajenezi ve neoanjiyogenezi teşvik eder (González Isaza, Jaguszewska, Cardona, & Lukaszuk, 2018). MonaLisa Touch® (DEKA, Floransa, İtalya) altında ticarileştirilen CO2 lazer sistemi olarak da kullanımı mevcuttur.

b. Ablatif olmayan Er:YAG lazer

Er:YAG lazer, hedefin daha derin ve daha kontrollü bir şekilde ısıtılmasını belirleyen ve kollajenin yeniden şekillenmesini teşvik eden su emilimine yönelik ana afinitesi nedeniyle ablatif olmayan bir etkiyle 500 µm derinliğe ulaşarak vajinal epiteli sağlam bırakır.

Üretranın destek dokusunda 60–70 °C'lik bir sıcaklık [32] dermal kollajenin denatürasyonunu, kollajenin yeniden şekillenmesini ve yeni kollajen oluşumunu indükler (Drnovšek-Olup, Beltram, & Pižem, 2004).

Erbiyum: SMOOTH®(Fotona, Slovenya) altında pazarlanan erbiyum katkılı itriyum alüminyum granat lazeri (Er:YAG lazer) olarak da kullanımı mevcuttur [18].

Lazer Tedavisinde Süregelen Tartışmalar

Lazer tedavileri için Er:YAG lazeri değerlendiren çalışmalar, kısa süreli takipte hafif SÜİ'de ılımlı bir iyileşme ve 15 ila 18 ayda etkisinin tamamen kaybolduğunu öne sürmektedir (Kuszka et al., 2020). Çalışmalarda vakaların, dahil etme kriterlerinin çoğu net değildir. 1 saatlik ped testinin kullanıldığını bildiren ve esas olarak hafif SÜİ'si olan hastaları içeren az sayıda çalışma vardır.

Sadece tek bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ), Er:YAG lazeri plasebo etkisi gösteren tedavi ile karşılaştırmış ve kısa süreli takipte SÜİ'de ılımlı bir iyileşme bildirmiştir (Quinn & Domoney, 2009). Sonucu kaydetmek için sadece subjektif veriler kullanılmıştır. Prospektif kohort çalışması, SÜİ tedavisinde midüretal siling (MÜS) ile Er:YAG lazeri karşılaştırdı. Araştırmacılar gruplar arasında başlangıçta eşit AAM'ye sahip olmayan hastaları dahil ettiğinden, bu çalışmada seçim yanlılığı vardı. Araştırmacılar, gruplar arasındaki iyileşme oranlarında (%68'e karşı %50) istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark (p değeri) için test yapmamıştı (Ruffolo et al., 2022).

SÜİ tedavisinde fraksiyonel CO2 Lazer ile ilgili olarak, bulabildiğimiz kadarıyla; iki vaka serisinde ve bir RKÇ'de değerlendirildi. Çalışmalar da

çelişkili sonuçlar ve çeşitli sınırlamalar vardı. Sonuçlar, kısa vadede hafif SÜİ için orta düzeyde iyileşme olmadığını gösterdi (González Isaza et al., 2018). Bir çalışmada, González Isaza ve ark. üç yıllık takip verileri bildirmiştir, ancak bu üç yıl boyunca tedavi seansları çoktur ve her seanstan sonra sonuç ölçümünün zamanlaması net değildir.

Er:YAG lazer, tedavi sonrası AAM semptomlarındaki değişikliği değerlendiren sadece üç çalışmada kullanılmıştır. Çelişkili ve kısa vadeli sonuçlar gösterdiler ve çeşitli metodolojik sınırlamalara sahiptiler.

Okui, aşırı aktif mesanede Er:YAG lazerin etkisini değerlendirmiştir (Kuszka et al., 2020; Okui, 2019). Ancak kontrol grubu, körleme veya randomizasyon yoktu ve gruplar arasında AAM farkı karşılaştırılmadı. Hastaları tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmek için nesnel ölçümler (işeme günlüğü veya ürodinami çalışmaları) yoktu. Hastalara, AAM sonuçlarını etkileyebilecek kapsamlı davranışsal eğitim verilmişti. Araştırmacılar, yalnızca en düşük ilaç dozlarını Er:YAG lazerle karşılaştırdı.

Diğer çalışmalar sıklıkla, AAM için değil SÜİ için Er:YAG lazer ile tedavi edilen hastalarda AAM'yi değerlendirmiştir. Bir çalışma, ilk üç ayda sıklıkta iyileşme ve 12 ayda başlangıca dönüş gösterdi (Kang et al., 2015).

Diğer çalışmalar, lazer grubunda AAM semptomlarında düzelme ve orta üretral askı grubunda kötüleşme gösterdi (Majaron, Kelly, Park, Verkruysse, & Nelson, 2001). Bununla birlikte, bu çalışmada, gruplar arasında tedaviden önce depolama AAM açısından benzer değildi, bu da önemli bir seçim yanlılığını temsil etmekteydi.

Son olarak, AAM tedavisinde fraksiyonel CO2 lazer, kısa takibin vajinal atrofi ve AAM ile başvuran hastalarda AAM semptomlarının iyileşmesinde tutarsız ve çelişkili sonuçlar gösterdiği birkaç çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmaların genel kalitesi zayıftır, uzun vadeli etkinlik, güvenlik ve dayanıklılık eksiktir.

Çoğu çalışma, sonuçları ölçmek için yalnızca sübjektif anketler kullanmıştır. Yalnızca bir vaka serisi, işeme günlüğünü objektif bir sonuç ölçüsü olarak kullandı ve mesane günlüğü ölçümünde bir gelişme olduğunu belgeledi (Lukac, Gaspar, & Bajd, 2018; Reisenauer et al., 2019). Buna karşılık, çalışmalar lazer ve vajinal östrojen grupları arasında AAM anket puanlarında herhangi bir değişiklik kaydetmedi, ancak vajinal medikasyon ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydetti (Lin, Hsieh, Huang, & Liang, 2017). İşlemden önce hastalarını ürodinamik çalışmalarla değerlendiren yeterince karşılığı olan çalışma bulunamadı.

Çalışmaların çoğu, AAM semptomları olan veya olmayan GÜS hastalarını içermektedir ve izole AAM semptomları olan hastaları saptamak için

tasarlanmamıştır (Arunkalaivanan, Kaur, & Onuma, 2017). Bir çalışma, AAM'li hastalar üzerindeki etkisini araştırmak için özel olarak tasarlanmıştır. Tüm vaka serileri sadece vajinal atrofi olan hastaları değerlendirmiştir, karşılaştırmalı gruplar yoktur ve kısa takip süresi vardır (Drnovšek-Olup, Beltram, & Pižem, 2004). RKC'de, gruplar AAM veya SÜİ açısından tedavilerden önce eşit değildi. Bu çalışmanın çok kısa bir takibi (2 hafta), aşırı aktif mesaneyi tedavi etme gücü olmayan küçük bir örneklem boyutu vardı. Sadece noktürde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi (Kuszka et al., 2020).

Lazer Tedavisinde Öne Çıkan Sonuçlar

Lazer tedavisi başta dermatoloji, kozmetik ve diş hekimliği olmak üzere estetik jinekoloji ve ürojinekolojide giderek daha popüler hale geldi. 2018'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), enerji bazlı tıbbi cihazların vajinal "gençleştirme", kozmetik vajinal prosedürler veya cerrahi olmayan vajinal prosedürler gerçekleştirmek için onaylanmadığına dair bir uyarı yayınladı.

Sonuç olarak, ürojinekoloji alanındaki önde gelen araştırmacılar, cerrahi olmayan ve cerrahi lazerlerin uzun vadeli komplikasyon profilini, güvenliğini ve etkinliğini göstermek için jinekoloji uzmanlarının sıkı eğitiminin ve sağlam klinik deneylerin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalar yeterli güce, uzun süreli takiplere ve advers olayların daha titiz bir şekilde raporlanmasına sahip olmalıdır. Bu önerilerin birçoğu ICI-RS 2019 raporu (Robinson, Flint, Veit-Rubin, Araklitis, & Cardozo, 2020) ile tutarlıdır.

İnkontinans şiddet derecesinin yanı sıra, tıbbi öykü, yatkınlık ve kişisel tercihler de SÜİ'nin subüretral askılar, hacim artırıcı ajanlar veya lazer tedavisi kullanılarak tedavi edilip edilmeyeceğini belirler (Kuszka et al., 2020).

Lazer tedavisi, sentetik materyal içermeyen hızlı, ayaktan, minimal invaziv bir müdahale arayan gebelikler arasındaki kadınlar için de ideal bir seçenektir (Zhang, Chen, Liu, Chen, Shen, & Luo, 2023).

Hafif ila orta dereceli SÜİ, ablatif olmayan SMOOTH mod teknolojisine sahip bir Er:YAG lazer kullanılarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. 1 aylık aralıklarla üç ila dört lazer seansı idealdir ve tedavi, tedaviden sonra 2 yıla kadar etkilidir.

Lazer tedavisi menopoz öncesi dönemde 2 yıl boyunca sürdürülebilir, ancak muhtemelen genç kadınlarda daha az vajinal atrofi olması nedeniyle menopoz sonrası SÜİ hastaları için geçerli değildir. Benzer şekilde Gambaciani ve ark. [30] menopozun genitoüriner sendromu olan kadınlarda lazer etkisinin 1 yıl sürdüğünü ancak 2 yıl sürmediğini gösterdi. VKİ'si yüksek olan hastalarda lazer tedavisi de daha az başarılıdır.

Öneriler

- ✚ Lazerler SÜİ ve AAM için potansiyel bir tedavi seçeneği gibi görüldüğünden, gelecekteki araştırmalar için birkaç önerimiz var.
- ✚ Mevcut araştırmalar, ele alınması gereken temel ayrıntılardan yoksundur. Gelecekteki çalışmalar, lazer tedavisi ile kesin histolojik ve ürodinamik değişiklikleri ve bu etkinin kalıcılığını ele almalıdır. Ek olarak, gelecekteki çalışmaların en az yan etki ile en iyi sonuçları elde etmek için en etkili lazer ayarlarının ve protokolünün ne olacağını ele alması gerekir.
- ✚ Mevcut literatür, lazerlerin geçici bir etkiye sahip olduğunu ve tekrar tedavi gerektirdiğini göstermektedir. Lazerin “yeniden indüksiyon” veya “bakım” sürecinin kesin seyri değerlendirilmelidir.
- ✚ Halihazırda mevcut çalışmalar düşük kaliteli, birleşik olmayan sonuç ölçüm araçlarına sahiptir ve mevcut çalışmaların çoğunda hiçbir objektif sonuç ölçümü yoktur. Ürodinamik testler, 24 saatlik ped testleri, işeme günlükleri gelecekteki çalışmalara dahil edilmelidir.
- ✚ Lazerleri davranış değişiklikleri, pelvik taban fizyoterapisi, sahte tedavi ve aşırı aktif mesane için oral ilaçlar ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara, ayrıca SÜİ ve AAM için orta üretral askılar ve SÜİ için hacim artırıcı ajanlar ve AAM için BOTOX gibi daha invaziv seçeneklere ihtiyaç vardır.
- ✚ Örneğin spor aktivitesi sırasında, rahatsız edici inkontinansı olan doğumlar arasında genç kadınlara intravajinal lazer tedavisi öneriyoruz.
- ✚ Terapi minimal invazivdir, çok az ve sadece küçük komplikasyonları vardır ve inkontinans cerrahisinden korkan veya daha önce bir ameliyatla kötü deneyime sahip kadınlar için değerli bir seçenek olabilir.
- ✚ Lazer tedavisinin diğer avantajları, sentetik malzemenin bulunmaması ve ayakta tedavi ortamıdır.
- ✚ SUI de lazer tedavisi yalnızca idrar kaybı ≤ 20 g veya ICIQ-UI SF skoru ≤ 10 olan hastalara önerilmelidir.
- ✚ Hafif ila orta derecede SÜİ olan hastalar lazer tedavisi için iyi adaylardır. Ancak SÜİ derecelerinin sınıflandırılması literatürde farklı kriterler ile tanımlanmaktadır. Bu tutarsızlıklar, başarılı lazer tedavisi için doğru değerlendirme kriterlerini seçmenin zorluğunu göstermektedir.
- ✚ Gelecekteki araştırmalar, lazerin tedavi algoritmasına tam olarak yerleştirilmesine de odaklanmalıdır.

REFERANS

1. Alsulihem, A., & Corcos, J. (2021). The use of vaginal lasers in the treatment of urinary incontinence and overactive bladder, systematic review. *International Urogynecology Journal*, 32, 553-572.
2. Arunkalaivanan, A., Kaur, H., & Onuma, O. (2017). Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *International Urogynecology Journal*, 28(5), 681-685.
3. de Leval, J. (2003). Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *European urology*, 44(6), 724-730.
4. Drnovšek-Olup, B., Beltram, M., & Pižem, J. (2004). Repetitive Er: YAG laser irradiation of human skin: a histological evaluation. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 35(2), 146-151.
5. FDA. (2018). FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal rejuvenation or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication. In: FDA Silver Spring, MD, USA.
6. González Isaza, P., Jaguszewska, K., Cardona, J. L., & Lukaszuk, M. (2018). Long-term effect of thermoablative fractional CO₂ laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *International Urogynecology Journal*, 29, 211-215.
7. Kang, D., Han, J., Neuberger, M. M., Moy, M. L., Wallace, S. A., Alonso-Coello, P., & Dahm, P. (2015). Transurethral radiofrequency collagen denaturation for the treatment of women with urinary incontinence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
8. Kuszka, A., Gamper, M., Walser, C., Kociszewski, J., & Viereck, V. (2020). Erbium: YAG laser treatment of female stress urinary incontinence: midterm data. *International Urogynecology Journal*, 31, 1859-1866.
9. Lapii, G., Yakovleva, A. Y., & Neimark, A. (2017). Structural reorganization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er: YAG laser treatment. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162(4), 510-514.
10. Lin, Y.-H., Hsieh, W.-C., Huang, L., & Liang, C.-C. (2017). Effect of non-ablative laser treatment on overactive bladder symptoms, urinary incontinence and sexual function in women with urodynamic stress

- incontinence. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(6), 815-820.
11. Lukac, M., Gaspar, A., & Bajd, F. (2018). Dual tissue regeneration: non-ablative resurfacing of soft tissues with FotonaSmooth® mode Er: YAG laser. *J Laser Heal Acad*, 2018(1), 1-15.
 12. Majaron, B., Kelly, K. M., Park, H. B., Verkruysse, W., & Nelson, J. S. (2001). Er: YAG laser skin resurfacing using repetitive long-pulse exposure and cryogen spray cooling: I. Histological study. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 28(2), 121-130.
 13. Okui, N. (2019). Comparison between erbium-doped yttrium aluminum garnet laser therapy and sling procedures in the treatment of stress and mixed urinary incontinence. *World Journal of Urology*, 37, 885-889.
 14. Petros, P. P. (1996). The intravaginal slingplasty operation, a minimally invasive technique for cure of urinary incontinence in the female. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 36(4), 453-461.
 15. Quinn, S., & Domoney, C. (2009). The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric*, 12(2), 106-113.
 16. Reisenauer, C., Hartlieb, S., Schoenfisch, B., Brucker, S. Y., & Neis, F. (2019). Vaginal therapy of mild and moderate stress urinary incontinence using Er: YAG laser: a real treatment option. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 300, 1645-1650.
 17. Robinson, D., Flint, R., Veit-Rubin, N., Araklitis, G., & Cardozo, L. (2020). Is there enough evidence to justify the use of laser and other thermal therapies in female lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourology and Urodynamics*, 39, S140-S147.
 18. Ruffolo, A. F., Braga, A., Torella, M., Frigerio, M., Cimmino, C., De Rosa, A., . . . Serati, M. (2022). Vaginal laser therapy for female stress urinary incontinence: New solutions for a well-known issue—A concise review. *Medicina*, 58(4), 512.
 19. Salvatore, S., Maggiore, U. L. R., Athanasiou, S., Origoni, M., Candiani, M., Calligaro, A., & Zerbinati, N. (2015). Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*, 22(8), 845-849.
 20. Tian, Z., Wang, X., Fu, L., Du, Z., & Sun, Z. (2023). Impact of female stress urinary incontinence and related treatments on the sexual function of male partners: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Sexual Medicine*, qdad070.

- 21.Zhang, C., Chen, Y., Liu, S., Chen, J., Shen, H., & Luo, D. (2023). Effect of vaginal energy-based treatment on female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Urology*, 41(2), 405-411.

Bölüm 10

AMH'nin, IVF/ICSI Siklusları Geçiren İleri Yaştaki Kadınlarda Oosit Kalitesini Öngörmesi

Gülden AYNACI¹

¹ Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Sağlık H. Yüksekokulu Tıbbi Hizm. ve Tekn. (Kadın Hast. ve Doğum Doç.), guldenaynaci@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2112-8631.

ÖZET

Anti Müllarian hormon (AMH), cinsel farklılaşma sırasında gelişen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından ekspresyonu ile tanınan, transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesine ait bir dimerik glikoproteindir. AMH konsantrasyonları fonksiyonel over rezervini yansıtır ve ilerleyen yaşla birlikte önemli ölçüde azalır. Yardımcı üreme teknolojisindeki (YÜT) rolü, stimülasyona over yanıtının bir göstergesi olarak çok önemlidir. İn vitro fertilizasyon (IVF) için over stimülasyonunun yararları ve riskleri arasındaki oranı optimize etmek için antral folikül sayısı (AFC) veya over rezerv testleri olarak AMH kullanılarak bireyselleştirilmiş gonadotropin dozlaması kullanıma sunulmuştur. AMH'nin gonadotropin dozuna over yanıtının AFC'den daha güçlü bir göstergesi olduğu ifade edilmektedir. AMH düzeylerinin nesnelliği ve potansiyel standardizasyonu, menstrüel siklus boyunca kolayca tespit edilebilir olmaları, AMH düzeylerini over rezervini değerlendirmek ve stimülasyona over tepkisini tahmin etmek için altın standart biyobelirteçlerden biridir.

AMH seviyesinin, alınan oosit sayısı ve ileri yaştaki kadınlardaki döngü iptal oranı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kadınlardaki düşük AMH seviyesinin normal fertilizasyon oranı üzerinde bir etkisi olmadığını, ancak MII (2. Mitoz daki hücreler) oosit oranını arttırdığını ve üst embriyo oluşum oranını azalttığı savunulmaktadır. Düşük AMH seviyelerine sahip ileri yaş kadınlardan elde edilen en iyi embriyoların, nispeten yüksek AMH seviyelerine sahip benzer özelliklerdeki kadınlardan alınan en iyi embriyolarla aynı in vivo gelişim potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır. IVF döngüsüne giren genç kadınların AMH düzeyine bakılmaksızın benzer bir blastokist oluşturma kapasitesine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İmplant edilen embriyolar (IOE) veya bir canlı doğuma ulaşabilen embriyoların (CDE) transfer edilen toplam üst embriyolara oranı incelendiğinde; klinik gebeliği veya canlı doğumu olan kadınlar, sırasıyla AMH yüksek veya düşük gruplarındaki gebeliği olmayan veya canlı doğumu olmayan kadınlardan daha yüksek serum AMH düzeyi göstermemektedir. Çalışmalar, AMH bazlı over stimülasyonunun devam eden gebelik oranını iyileştiremediğini ve OHSS'yi önemli ölçüde azaltmadığını desteklemektedir. AMH tabanlı stimülasyon, toplanan oosit sayısını kontrol etmek için kullanılabilir ve fresh embriyo transferini benimseme şansı daha fazladır. Klinik önemi olan rFSH dozunu ve stimülasyon süresini azaltır. İlk olarak, toplam maliyeti azaltacaktır. İkincisi, AMH tabanlı over stimülasyonu, OHSS oranını artırmadan toplam rFSH dozunu azaltabilir. AMH bazlı stimülasyonun, devam eden gebelik oranı ve OHSS riskinde benzer sonuçlara sahiptir. Ancak FSH dozunu ve stimülasyon süresini azaltabileceği belirtilmektedir. Düşük AMH seviyelerine sahip ileri yaştaki kadınlarda

oositler, nispeten yüksek AMH seviyelerine sahip ileri yaştaki kadınlarda üretilen oositlere kıyasla, in vitro embriyo gelişim potansiyelinde ve benzer in vivo embriyo gelişim potansiyelinde biraz azalma olduğunu göstermektedir; oositlerin kalitesinde değil, sadece miktarında azalma vardır.

Üremeye yardımcı tekniklerde azalmış over rezervine sahip ileri yaşlarda, çok düşük AMH seviyelerine sahip olanlar, klinisyenler için ele alınması en zor vakaları sunar. Klinisyenlerin bu hastalar için çok düşük bir başarı beklentisi olabilir, bu da potansiyel olarak hastaların güvenini dolaylı olarak negatif etkiler. Bu nedenle, bu hastalar için terapötik strateji, çoklu oosit alma olayları yoluyla en iyi embriyoları biriktirmeye odaklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anti Müllerian hormon (AMH), İn vitro fertilizasyon (IVF), İnfertilite, Over Stimülasyonu

Anti Müllarian Hormon

Anti Müllarian hormon (AMH), cinsel farklılaşma sırasında gelişen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından ekspresyonu ile tanınan, transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesine ait bir dimerik glikoproteindir. AMH konsantrasyonları fonksiyonel over rezervini yansıtır ve ilerleyen yaşla birlikte önemli ölçüde azalır. Yardımcı üreme teknolojisindeki (YÜT) rolü, stimülasyona over yanıtının bir göstergesi olarak çok önemlidir. İn vitro fertilizasyon (IVF) için over stimülasyonunun yararları ve riskleri arasındaki oranı optimize etmek için antral folikül sayısı (AFC) veya over rezerv testleri olarak AMH kullanılarak bireyselleştirilmiş gonadotropin dozlaması kullanıma sunulmuştur. Ancak AFC daha çok klinik deneyime bağlıdır. Merkezden merkeze değişebilir ve deneyimler arası daha yüksek değişkenliğe sahiptir. AMH'nin gonadotropin dozuna over yanıtının AFC'den daha güçlü bir göstergesi olduğunu ifade edilmektedir. AMH düzeylerinin nesneliği ve potansiyel standardizasyonu, ayrıca menstrüel siklus boyunca kolayca tespit edilebilir olmaları, AMH düzeylerini over rezervini değerlendirmek ve stimülasyona over tepkisini tahmin etmek için altın standart biyobelirteçlerden biridir (Cui, Lin, Lin, & Wang, 2020).

Orta/şiddetli over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) insidansı, özellikle toplanan oosit sayısı 18'i aştığında, oosit sayısı ile birlikte önemli ölçüde artar. Tromboembolik olaylar nadirdir, ancak 15 veya daha fazla oosit oluşturulduğunda meydana gelebilir. Bireyselleştirilmiş gonadotropin dozlamasının mantığı, "etkinlik ve güvenlik arasındaki dengeyi" korumaktır.

AMH seviyesinin, alınan oosit sayısı ve ileri yaştaki kadınlardaki döngü iptal oranı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kadınlardaki düşük AMH seviyesinin normal fertilizasyon oranı üzerinde bir etkisi olmadığını, ancak MII (2. Mitoz daki hücreler) oosit oranını arttırdığını ve üst embriyo oluşum oranını azalttığı savunulmaktadır (Dai et al., 2020). Daha da önemlisi, verilerimiz, düşük AMH seviyelerine sahip ileri yaş kadınlardan elde edilen en iyi embriyoların, nispeten yüksek AMH seviyelerine sahip benzer özelliklerdeki kadınlardan alınan en iyi embriyolarla aynı in vivo gelişim potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Üreme çağındaki kadınlarda kalite ve kantite açısından düşen over rezervi (DOR), oositlerdeki hem niceliksel hem de niteliksel azalmayı ifade eder. Progresif AMH düşüşü ile progresif over rezervi düşüşü (DOR), kadınların üreme yaşlanması sürecinde doğal bir olgudur. Geleneksel görüş, DOR'nin azaltılmış oosit miktarı ve kalitesi anlamına geldiğini savunmaktadır (Morin et al., 2018). Bununla birlikte, düşük AMH'li genç kadınlarda da DOR görülür. IVF (In vitro fertilizasyon) döngülerine giren düşük AMH seviyelerine sahip

genç kadınlarda düşük gebelik şansının, overlerin kalitesinin değil, miktarının azalmasından kaynaklanabileceğini belirtilmektedir (Liu et al., 2020). İleri yaştaki kadınlarda da benzer sonuçlar ortaya çıkacaktır. Oosit kalitesinin belirlenmesinde yaş önemli bir rol oynar. Düşük AMH'li ileri yaştaki kadınlardaki düşük yumurta kalitesinin yaştan mı yoksa düşük AMH'den mi kaynaklandığı tartışmalıdır.

Yaşın yanı sıra, ovum veya embriyoların kalitesini potansiyel olarak etkilediği bildirilen faktörler, kadın veya erkeğin BMI'si, erkeğin yaşı ve semenin özellikleridir. Ayrıca, IVF döngülerinin yüzdesi, birincil infertilite ve infertilite süresi gebelik şansını etkilemektedir. Over rezervi önemli ölçüde azalmış olanlarda; önemli ölçüde daha yüksek DOR birincil tanısı oranı, daha düşük AFC ve daha yüksek bazal FSH seviyesi ile kanıtlanmaktadır.

Sonuç olarak, birkaç folikül, ameliyat gününde düşük E2 seviyesinin yansıttığı olgun aşamaya ulaşır, bu da birkaç toplam veya MII oositin alınmasına ve yüksek bir siklus iptal oranına ve tekrarlayan sikluslara neden olmaktadır.

Yüksek doz Gonadotropin alan over fonksiyonu zayıf olan hastalarda herhangi bir yararlı etkinin görülmediği, PPOS ve mini stimülasyon protokollerini içeren hafif stimülasyon protokollerinin daha uygun ve hasta dostu olduğu gösterilmiştir (Dai et al., 2020).

PPOS protokolü örneği

Medroksiprogesteron asetat (MPA; 6 mg/gün) ve Gn (150–225 IU) adetin 3. gününden itibaren baskın folikül çapı > 18 mm'ye ulaşana kadar uygulanır. Daha sonra ovulasyonu tetiklemek için triptorelin (0,1 mg; Decapeptyl) ve hCG (4000 IU) uygulanabilmektedir (Dai et al., 2020).

Mini stimülasyon protokolü

PPOS protokolündeki MPA, mini stimülasyon protokolünde klomifen (50 mg/gün) ile değiştirilir, prosedürün geri kalanı PPOS ile aynıdır (Dai et al., 2020).

Çalışmalar, düşük AMH düzeyine sahip ileri yaştaki kadınlarda çok sınırlı bir over rezervine sahip olduğunu göstermektedir. Bunun yanında AMH düzeyi düşük olan hastalarda daha yüksek oranda MII oosit bulunmaktadır (Cimadomo et al., 2018). Bu, ileri yaştada overde büyüyen foliküllerin sayısı ile ilişkili olabilir. Çok sayıda oosit ile karşılaştırıldığında, birkaç oosit, olgunlaşmalarını desteklemek için ileri yaştada overlerden daha yeterli beslenme alabilir.

Düşük veya yüksek AMH'li olan hastalar benzer bir normal fertilizasyon oranına sahiptir, bu da AMH seviyesinin ileri yaştaki kadınlarda da fertilizasyon

süreci ile ilişkili olmadığını gösterir (Liu et al., 2020). AMH seviyesi, ileri yaştaki kadınlarda da embriyo in vitro gelişim potansiyeli ile görünüşte ilişkili olmadığı gösterilmiştir. IVF döngüsüne giren genç kadınların AMH düzeyine bakılmaksızın benzer bir blastokist oluşturma kapasitesine sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sağlıklı bir bebeğe sahip olmak üremeye yardımcı teknikler için nihai hedeftir. Bu nedenle, sonunda sağlıklı bir çocuğa dönüşebilen bir embriyo, oositlerin kalitesini yansıtan altın bir belirteçtir. Canlı doğum potansiyeli olan embriyoya ek olarak, implantasyon potansiyeli olan embriyo ve düşük yapmayan gebe embriyosu, oosit kalitesinin vekilleri olarak kullanılabilir. Transfer başına daha fazla embriyo, özellikle transfer başına daha fazla üst embriyo olması halinde, kadınların gebelik oranı daha yüksek olacaktır.

İmplantasyon oranı ve spontan düşük oranı ile en önemli gösterge olan canlı doğum oranı embriyoların kaçınıcı gün embriyosu olması ile de ilgilidir. Embriyoları 3. günde transferi yapılan genç kadınlarda klinik gebelik oranının çok düşük olduğu bildirilmektedir (González-Foruria et al., 2016). Bu yargıya dayanarak, implante edilen embriyolar (IOE) veya onunda bir canlı doğuma ulaşabilen embriyoların (CDE) transfer edilen toplam üst embriyolara oranını incelendiğinde; klinik gebeliği veya canlı doğumu olan kadınlar, sırasıyla AMH yüksek veya düşük gruplarındaki gebeliği olmayan veya canlı doğumu olmayan kadınlardan daha yüksek serum AMH düzeyi göstermemektedir (Dai et al., 2020; Jiang et al., 2018).

Alınan oositler, ortalama MII oositler, MII oositlerin toplanan toplam oositlere oranı, normal fertilizasyon oranı dahil olmak üzere ana ölçümler, ilk gün 3 embriyo oluşumu, gebelik, implantasyon, spontan düşük ve canlı doğum, başarıyla implante edilen embriyolar (IOE) veya sonunda bir canlı doğuma ulaşabilen embriyoların (CDE); transfer edilen en iyi embriyolara oranı, gebelik süresi ve canlı doğum ağırlıkları iki grup arasında karşılaştırılması gereken çalışmalar artırılmalıdır.

AMH bazlı stimülasyon, devam eden gebelik oranı ve OHSS riski ile aynı sonuçlara sahiptir ve FSH dozunu ve stimülasyon süresini azaltabilir (Cui et al., 2020). AMH bazlı over stimülasyonu son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. IVF/ICSI için geleneksel over stimülasyonuna karşı AMH bazlı over stimülasyonu hakkında çok sayıda çalışma bildirilmiştir.

Serum AMH düzeylerinin, kontrollü ovaryan stimülasyona (KOS) over tepkisini tahmin etmek için hasta yaşı veya serum FSH, E2 ve inhibin B düzeylerinden daha uygun olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir. KOS'a over yanıtının yararlı bir belirteci olsa da, temel değerlendirmeleri gerçekleştiren uzmanların değişken deneyimleri nedeniyle daha az güvenilir bir

ölçü olabilmektedir. Birçoğu menstrual siklusları boyunca AMH seviyelerinde önemli bir dalgalanma olmadığını bildirmiştir, bu nedenle AMH ölçümü sikludan bağımsız kabul edilir.

Çalışmalar, AMH bazlı over stimülasyonunun devam eden gebelik oranını iyileştiremediğini ve OHSS'yi önemli ölçüde azaltmadığını desteklemektedir (Cui et al., 2020).

Devam eden gebelik oranı esas olarak yaş, endometriyal durum ve blastosit/embriyo sayısı gibi parametrelerden etkilenmektedir. Blastosit/embriyo sayısı doğrudan döllenen oosit ve alınan oosit sayısı ile ilişkilidir.

Antagonist protokolleri kullanmanın OHSS riskini azaltabileceği bilinmektedir (Friis Petersen et al., 2019). Genel olarak IVF gruplarına, GnRH antagonistleri, uzun protokol agonistlerine kıyasla daha düşük OHSS oranları ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda daha düşük devam eden gebelik oranları ve daha düşük fresh embriyo transferi oranı ile ilişkilidir. Etkinlik ve güvenlik arasındaki dengeyi korumak önemlidir, over rezervinin doğru bir şekilde ölçülmesi, klinisyenlere bireysel IVF tedavisi yapmak için eşsiz bir belirteç sağlayacaktır. AMH tabanlı stimülasyon, toplanan oosit sayısını kontrol etmek için kullanılabilir ve fresh embriyo transferini benimseme şansı daha fazladır.

Amacı güvenli bir şekilde yüksek sayıda olgun oosit elde etmek olan ve transfer için en uygun embriyonun seçilmesine izin veren rFSH'nin başlangıç dozu IVF sürecinde kritik öneme sahiptir. Ana ikilem, orta-ağır OHSS olmadan sonraki bir IVF döngüsünde oosit sayısını artırmak için hangi tedavi yönteminin uygulanması gerektiğidir. İlaça çok yüksek başlanırsa, overlerde hiperstimülasyon olabilir. Hatta orta-şiddetli OHSS gelişebilir veya overlerde azalmış yanıt ile gebelik oranını düşürebilir.

AMH bazlı over stimülasyonu, klinik önemi olan rFSH dozunu ve stimülasyon süresini azaltır (Friis Petersen et al., 2019). İlk olarak, toplam maliyeti azaltacak, aynı zamanda hastaların hastaneye ziyaret sıklığını ve ilaç maliyetlerini de azaltacaktır. İkincisi, AMH tabanlı over stimülasyonu, OHSS oranını artırmadan toplam rFSH dozunu azaltabilir. OHSS, IVF sırasında kontrollü over stimülasyonu ile ilişkilidir. OHSS nadir fakat ciddi bir komplikasyon olduğundan, plevral efüzyon, akut böbrek yetmezliği ve venöz tromboembolizm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. rFSH'nin başlangıç dozu, geleneksel over stimülasyonunda nispeten daha düşükken, toplam rFSH dozunu ve stimülasyon süresini artıracaktır.

Over stimülasyonu, gebeliğe bağlı hipertansiyonu ve neonatal sonuçları artırabilir (Cui et al., 2020). AMH tabanlı stimülasyonun büyük bir avantajı olduğu bildirilmektedir. AMH bazlı stimülasyonun, devam eden gebelik oranı

ve OHSS riskinde benzer sonuçlara sahiptir (Victoria et al., 2019). Ancak FSH dozunu ve stimülasyon süresini azaltılabileceği belirtilmektedir.

İleri yaştaki kadınlardan elde edilen kaliteli embriyoların, AMH seviyesinden bağımsız olarak benzer bir in vivo embriyo geliştirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. AMH değeri düşük olan grupta olsun ya da olmasın; gebe veya canlı doğum yapan kadınların yaşının, gebelik veya canlı doğum yapmayan kadınların yaşından önemli ölçüde daha genç olduğu gösterilmiştir. Yaş, over rezervinden bağımsız olarak, doğal döngüde in vitro fertilizasyonda ana prognostik faktördür. Bu nedenle, ileri yaştaki kadınlarda; oositlerin kalitesini etkileyen AMH'dan daha çok yaş parametresi olmaktadır.

Düşük AMH seviyelerine sahip ileri yaştaki kadınlarda oositler, nispeten yüksek AMH seviyelerine sahip ileri yaştaki kadınlarda üretilen oositlere kıyasla, in vitro embriyo gelişim potansiyelinde ve benzer in vivo embriyo gelişim potansiyelinde biraz azalma olduğunu göstermektedir; oositlerin kalitesinde değil, sadece miktarında azalma vardır (Jiang et al., 2018).

Üremeye yardımcı tekniklerde azalmış over rezervine sahip ileri yaşlarda, özellikle çok düşük AMH seviyelerine sahip olanlar, klinisyenler için ele alınması en zor vakaları sunar. Klinisyenlerin bu hastalar için çok düşük bir başarı beklentisi olabilir, bu da potansiyel olarak hastaların güvenini dolaylı olarak negatif etkiler. Çalışmalar, çok sınırlı bir over rezervine sahip ileri yaşlarda, normal bir over rezervine sahip ileri yaş kadınlar ile aynı her bir üst embriyodan kaynaklanan doğum şansına sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, bu hastalar için terapötik strateji, çoklu oosit alma olayları yoluyla en iyi embriyoları biriktirmeye odaklanmalıdır. Hastalarda uygun bir beklenti düzeyi oluşturmak, kaygı ve stresi azaltmak ve yaşamlarını planlamak gibi pozitif yaklaşımlara şans tanıyacaktır

REFERANSLAR

1. Cimadomo, D., Fabozzi, G., Vaiarelli, A., Ubaldi, N., Ubaldi, F. M., & Rienzi, L. (2018). Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Frontiers in endocrinology*, 9, 327.
2. Cui, L., Lin, Y., Lin, J., & Wang, F. (2020). AMH-based ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301, 913-922.
3. Dai, X., Wang, Y., Yang, H., Gao, T., Yu, C., Cao, F., . . . Chen, L. (2020). AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Scientific reports*, 10(1), 19750.
4. Friis Petersen, J., Løkkegaard, E., Andersen, L., Torp, K., Egeberg, A., Hedegaard, L., . . . Nyboe Andersen, A. (2019). A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF. *Human reproduction open*, 2019(1), hoz003.
5. González-Foruria, I., Peñarrubia, J., Borràs, A., Manau, D., Casals, G., Peralta, S., . . . Carmona, F. (2016). Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 106(2), 342-347. e342.
6. Jiang, X., Yan, J., Sheng, Y., Sun, M., Cui, L., & Chen, Z.-J. (2018). Low anti-Müllerian hormone concentration is associated with increased risk of embryonic aneuploidy in women of advanced age. *Reproductive Biomedicine Online*, 37(2), 178-183.
7. Liu, X., Li, T., Wang, B., Xiao, X., Liang, X., & Huang, R. (2020). Mild stimulation protocol vs conventional controlled ovarian stimulation protocol in poor ovarian response patients: a prospective randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301, 1331-1339.
8. Morin, S., Patounakis, G., Juneau, C., Neal, S., Scott Jr, R., & Seli, E. (2018). Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients < 38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance. *Human Reproduction*, 33(8), 1489-1498.
9. Victoria, M., Labrosse, J., Krief, F., Cédric-Durnerin, I., Comtet, M., & Grynberg, M. (2019). Anti Müllerian hormone: more than a biomarker of female reproductive function. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 48(1), 19-24.

Bölüm 11

Kronik Non Spesifik Boyun Ağrılarında Nörobilim Temelli Egzersiz Yaklaşımları

Aziz DENGİZ¹

¹ Dr. Fzt. Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
ptazizdengiz@gmail.com

ÖZET

Ağrı, potansiyel doku hasarına karşın oluşan hoş olmayan bir duygu ve durum değişikliğidir. Kronik ağrı, 3 aydan fazla süren ağrı ve genellikle doku hasarıyla ilişkilendirilmeyen ağrı olarak tanımlanabilir. Son yıllarda teknolojideki gelişmelerle birlikte kronik ağrıyla ilgili bilgiler tazelenmiştir. Buna göre kronik ağrı, beyinde, ağrıyı taşıyan yolaklarda ve kas iskelet sisteminde nörofizyolojik ve nörobiyolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Dolayısıyla kronik ağrının yönetiminde sadece geleneksel ağrı tedavi yöntemleri çözüm olmayacaktır. Bunun yerine, vücudu bir bütün olarak ve insanı biyopsikososyal bir varlık olarak tanımlayan model öncülüğünde oluşturulan ağrı tedavileri önem kazanmıştır. Nörobilim temelli ağrı tedavileri, biyopsikososyal model öncülüğünde, kronik ağrıyla beyinde, ağrıyı taşıyan yolaklarda ve kas iskelet sistemindeki oluşan mal adaptif plastik süreçleri tedavi etmeyi amaçlar. Nörobilim temelli ağrı yaklaşımında, temel olarak 2 ana aşamadan bahsedilebilir. İlk aşamada hastanın, ağrı ile ilgili yanlış inançlarını değiştirmesi ve ağrının nörobiyolojik ve nörofizyolojik temeli hakkında hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi söz konusudur. İkinci aşamada ise nöroplastik süreçlerin aktifleştirilmesi ve kalıcı hale getirilmesi için aerobik egzersizler ve kognitif egzersizler ön plandadır. Sonuç olarak, kronik ağrı bir çok elementten oluşan kompleks bir durumdur dolayısıyla tedavi planları oluşturulurken biyopsikososyal model öncülüğünde nörobilim temelli ağrı tedavileri etkili bir yöntem olarak tercih edilebilir.

GİRİŞ

Ağrı, potansiyel doku hasarına karşın oluşan hoş olmayan bir duygu ve durum değişikliğidir. Genel itibariyle kronik ağrı 3 aydan fazla süren ağrı olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrı her zaman doku hasarıyla ilişkili olmak zorunda değildir bazen herhangi bir hasar olmadan da ortaya çıkabilir (Kosek et al., 2016; Turk & Murphy, 2016; Fitzcharles et al., 2021). Kronik ağrı, çalışma, sosyal yaşam, kendine veya başkalarına bakma gibi günlük aktiviteleri etkileyebilir (Dueñas et al., 2016). Ağrıyı daha da kötüleştirebilecek depresyona, kaygıya ve uyku sorunlarına yol açabilir (Lerman et al., 2015). Kronik ağrı, cildinizde basit bir kesik ya da fraktür gibi durumlarda ortaya çıkan akut ağrıdan farklıdır. Akut ağrı uzun sürmez ve vücudunuz ağrıya neden olan şey iyileştikten sonra geçer. Bunun aksine, kronik ağrı, bir yaralanma veya hastalıktan kurtulduktan uzun süre sonra da devam eder (Fitzcharles et al., 2021). Bazen belirgin bir sebep olmadan bile olur. Kronik ağrı; diyabet, artrit, fibromiyalji, irritable bağırsak, bel ve boyun ağrısı ve çeşitli hastalıklarla baş etmeye çalışan insanları etkileyebilir (Fitzcharles et al., 2021). Kronik ağrı, çevresel ve psikolojik faktörlerin etkisiyle daha da kötüleşebilen tıbbi bir hastalıktır. Kronik ağrının yönetilmesi zor olabilir ve kronik ağrısı olan kişiler sıklıkla birden fazla acı verici durumdan muzdariptir. Ayrıca fiziksel işlevsellik, biliş ve duygusal tepkilerle ilgili sorunlar geliştirme riski de yüksektir (Bushnell et al., 2013).

Boyun ağrıları toplumun büyük bir kesimini etkileyen bazen bir travma bazen de herhangi bir neden olmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Herhangi bir neden bağlı olmaksızın ortaya çıkan boyun ağrıları non spesifik boyun ağrıları olarak tanımlanmaktadır. Non spesifik boyun ağrısı, genel popülasyonda %30-50 arasında görülebilen bir omurga hastalığıdır. Ayrıca genel popülasyonun yaklaşık %10 kronik boyun ağrısı çekmektedir (Hogg-Johnson et al., 2008). Non spesifik boyun ağrısının postüral ve mekanik problemlere bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (Binder, 2007; Mangone et al., 2020). Non spesifik boyun ağrısı birçok hastada, günlük yaşam aktivitelerinde limitasyonlara, iş verimliliğinde ve hayat kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (Bernetti et al., 2021). Ayrıca, Non spesifik boyun ağrısı fiziksel ve psikolojik semptomları nedeniyle sosyoekonomik yüke neden olabilmektedir (Murray et al., 2013). Kadınlarda ve orta yaş grubunda daha çok görülen non spesifik boyun ağrısı gelişmiş ülkeler ve kentlerde daha belirgin gözlemlenmektedir (Paolucci et al., 2020). Toplumun yaklaşık %80 yaşamlarında mutlaka boyun ağrısını deneyimlemektedir. Yapılan çalışmalar boyun ağrısının depresyon, anksiyete, baş ağrısı, hareketsiz yaşam, uyku bozukluğu ve sigara tüketimi ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermiştir (Son et al., 2013; Paolucci et al., 2020). Non spesifik kronik boyun ağrılarının

gelişiminde travmalar (araç içi kazalar, spor yaralanmaları vb.) ve sedanter yaşam önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (8).

Non spesifik boyun ağrısı akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Akut ağrılar 1-4 hafta, subakut ağrılar 1-4 ay, kronik ağrı ise 4 aydan daha fazla süren ağrılarını kapsamaktadır. Kronik non spesifik boyun ağrılarında, NSAİD ilaçlar, terapötik egzersizler (germe, kuvvetlendirme, stabilizasyon), elektroterapi uygulamaları, manuel tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Fakat hangi tedavi seçeneğinin daha etkin olduğu tam olarak bilinmemektedir (Binder, 2007).

Son yıllarda nörobilim alanında yaşanan gelişmelerle birlikte kronik ağrıların temelinde nosiseptif ve nöropatik nedenlerin dışında beyinde ve ağrıyı taşıyan yollarda meydana gelen nörofizyolojik değişikliklerin ön planda olduğu anlaşılmıştır. Beyinde oluşan, beyin sisi ile ağrılı bölgenin somatosensoriyel olarak temsil alanları tahrip olabilmekte ve beyinden sürekli ağrı uyarısı ilgili bölgeye iletilebilmektedir. Ayrıca, bu bölgenin duyusunu taşıyan liflerin aşırı hassas hale gelmesi ve bu liflerdeki plastik değişiklikler ilgili bölgeyi ağrılı ve ağrısız uyarılara karşı aşırı hassas hale getirebilmektedir (Fitzcharles et al., 2021). Non spesifik kronik boyun ağrısı ile birlikte oluşan beyin sisi ve bölgedeki boyun ağrısı uyarılarına karşı bu bölgedeki kas ve eklemlerdeki yoğun olarak bulunan proprioseptif reseptörlerde negatif anlamda meydana gelen değişiklikler, hastaların postür, denge ve yürüme parametrelerinde olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Silva & Cruz, 2013; Pettorossi & Schieppati, 2014; Zoete et al., 2017). Ayrıca, sürekli kasıl uyarısıyla oluşan spazmlarla bölgede dura Mater ile birebir bağlantılı olan kaslarda oluşan spazmlar dura Mater üzerinde gerginlik yaratarak boyun, baş ağrısına neden olabilmekte ve vestibüler organlar üzerinden denge ve yürüme parametrelerini olumsuz etkileyebilmektedir (Kıtamura et al., 2019).

Nörobilim temelli egzersiz yaklaşımları, non spesifik kas iskelet sistemi ağrıları ve bunu bağlı gelişen disfonksiyonların tedavi edilmesinde son yıllarda ortaya atılan umut vaat edici bir yöntemdir. Bu yöntemin temelinde, kas iskelet sisteminde nosioplastik ağrının nörobiyolojik (dokularda oluşan değişiklikler) ve nörofizyolojik temelleri (beyin sisi, somatosensoriyel hassaslaşma) göz önünde bulundurularak oluşturulan egzersiz ve eğitimler yer almaktadır. Nörobilim temelli egzersiz yaklaşımında, beyin sisi ve somatosensoriyel yollardaki hassasiyet artışının azaltılması hedeflenir. Temel amaç kortekse hareketin, ağrısız ve doğru bir şekilde yapabileceğini öğretmek ve ilgili dokulardaki semptomları hafifletmektir. Yapılan egzersize kognitif hedefler ekleyerek ve odak noktasını değiştirerek ağrısız ve doğru bir şekilde yapılması amaçlanır (Nijs et al., 2014). Literatür incelendiğinde, non spesifik kronik boyun ağrılı hastalara nörobilim

eğitimi ve terapötik egzersiz kombinasyonlarının kronik nosiplastik ağrı üzerinde etkili olduğunu gösteren çok az sayıda çalışma vardır.

Nörobilim temelli egzersiz yaklaşımları 2 temel kategoriye dayandırılabilir.

Fiziksel Egzersiz: Beyin sağlığını ve işlevini olumlu yönde etkilediği gösterilen fiziksel aktiviteler. Aerobik egzersizler, kuvvet antrenmanları, koordinasyon ve dengeyi içeren aktiviteler beyin sağlığı üzerinde olumlu etkisi olabilecek egzersiz örnekleridir. Fiziksel egzersiz beyne giden kan akışını artırır, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımını teşvik eder ve yeni nöronların büyümesini (nörojenез) uyarır. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklar ve bilişsel gerileme riskinin azaltılmasına da yardımcı olabilir.

Kognitif Egzersizler: Beyni zorlayan ve uyarıcı bilişsel aktiviteler. Bu egzersizler problem çözme, hafızayı hatırlama, örüntü tanıma ve diğer bilişsel işlevleri gerektiren görevleri içerebilir. Bilişsel egzersizler beyni meşgul tutar, bilişsel esnekliği geliştirir ve sinir bağlantılarını geliştirir. Bilişsel egzersiz örnekleri arasında bulmacalar, beyin jimnastiği oyunları, yeni bir dil öğrenme ve müzik enstrümanı uygulamaları yer alır (Matta Mello Portugal et al., 2013; Siddall et al., 2022).

Nörobilime dayalı egzersizlerin ardındaki fikir, beynin uyarlanabilir olması ve farklı uyaranlara ve faaliyetlere yanıt olarak yapısını ve işlevini değiştirebilmesidir. Bu fenomen nöroplastisite olarak bilinir. Bireyler, özellikle belirli nöral yolları veya bilişsel işlevleri hedef alan etkinliklere katılarak beyinlerinin performansını ve genel bilişsel yeteneklerini geliştirebilirler.

Nörobilim temelli ağrı eğitiminde, 3 temel aşama söz konusudur. İlk aşamada ağrı ile ilgili yanlış inanışların değiştirilmesi, örneğin ağrının her zaman doku hasarına eşit olmadığını hastalara metaforlar yardımıyla anlatılması, 2. olarak, kronik ağrıyla birlikte beyinde meydana gelen “beyin sisi” teriminin açıklanması ve bu sislenmenin uygun yöntemlerle giderilip ağrının azaltılabileceğinin hastalara açıklanması, son olarak uygun nörobilim temelli egzersiz yaklaşımlarıyla tedavinin oluşturulmasıdır (Wijma et al., 2018).

Nörobilim temelli egzersiz yaklaşımlarında temel olarak 5 egzersiz biçimi tanımlanmaktadır.

- 1) Lazer Uygulamaları
 - 2) Diskriminasyon eğitimi
 - 3) Saat Paterni
 - 4) Aynalama Yöntemi
 - 5) Alfabe, İsim Yazma Yöntemi
- 1) lazer yöntemi

1) Lazer Uygulamaları

Lazer yönteminde, uygun bir chart (çember, kare, dikdörtgen) ve lazer ile hastanın ağrısız ve kognitif görevler ile tedavi edilmesini amaçlanır. Örneğin boyun ağrısı olan hastanın başına uygun bir lazer yerleştirilir ve 1,5 metre uzağına çember chart yerleştirilir daha sonra hastadan çember üzerindeki yörüngeleri, lazerle takip edecek şekilde görevi tamamlaması istenebilir. Egzersizler gözler açık, kapalı ve destek yüzeyi daraltılarak veya destek yüzeyinin stabilitesi değiştirilerek yapılabilir.

2) Diskriminasyon eğitimi

Boyun ağrısı olan hastaya, hastanın boynuna uygun olacak şekilde bir a4 kâğıdı kesilir. Kesilen kâğıt kalemle 9 eşit kutucuğa bölünür ve bu kutucuklara 1' den 9' a kadar sayılar yazılır daha sonra hasta yüzükoyun yatar pozisyonda iken, çizilen kâğıt hastanın boynuna yerleştirilir ve rakamların altında kalan bölgeler hastaya öğretilir. Hasta rakamları temsil eden bölgeleri öğrendikten sonra, terapist elini rastgele bölgelere koyarak, o bölgenin hangi rakama denk geldiğini hastadan tahmin etmesini ister (Puentedura & Flynn, 2016).

3) Saat Paterni

Bu yöntemde hastanın karşısına, analog bir saat yerleştirilir ve hastaya başını saat yönünde uygun komutlarla yönlendirmesi istenir. Örneğin başınızı saat 5 yönüne çevirin veya başınızı saat 12 yönüne doğru pozisyonlayın. Egzersizler gözler açık, kapalı ve destek yüzeyi daraltılarak veya destek yüzeyinin stabilitesi değiştirilerek yapılabilir.

4) Aynalama Yöntemi

Aynalama yönteminde terapist hastanın karşısına geçer ve yaptığı hareketi aynı şekilde tekrar etmesini ister. Egzersizler gözler açık, kapalı ve destek yüzeyi daraltılarak veya destek yüzeyinin stabilitesi değiştirilerek yapılabilir.

5) Alfabe, İsim Yazma Yöntemi

Bu yöntemde hastadan boynu ile herhangi bir harfi yazması, İsim yazması, küçük aritmetik işlemler yaptırarak sonucunu boynu ile yazması istenebilir (Raichlen & Alexander, 2017).

Sonuç

Gelişen teknolojiyle birlikte nörogörüntüleme yöntemlerindeki artış, ağrının temelinde sadece doku hasarı olmadığını, beyinde ve ağrıyı taşıyan yollarda da çeşitli nörofizyolojik ve yapısal değişikliklerin olabileceği ortaya koymuştur. Bu bağlamda ağrı tedavisinde sadece doku hasarı düşünülmemeli aynı zamanda beyinde ve nöral yollardaki değişikliklerin rehabilitasyonu hedeflenmelidir. Nörobilim temelli eğitimler ve egzersiz yaklaşımları, beyinde oluşan beyin sisi ve nöral yollarda oluşan yapısal değişikliklerin tedavi edilmesi ve ağrının azaltılmasında kullanılacak etkili yöntemlerdir. Özellikle kronik boyun ağrısının giderilmesinde bu yöntem tercih edilebilir.

Kaynakça

- Bernetti, A., Agostini, F., de Sire, A., Mangone, M., Tognolo, L., Di Cesare, A., Ruiu, P., Paolucci, T., Invernizzi, M., Paoloni, M. (2021). Neuropathic Pain and Rehabilitation: A Systematic Review of International Guidelines. *Diagnostics*, 11, 74.
- Binder, A. (2007). The diagnosis and treatment of nonspecific neck pain and whiplash. *European Medicophysiology*, 43, 79-89.
- Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502-511.
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082-2097.
- Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research*, 457-467.
- Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 397(10289), 2098-2110.
- Galan-Martín, M. A., et al. (2020). Pain neuroscience education and physical therapeutic exercise for patients with chronic spinal pain in Spanish physiotherapy primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1201.
- Hogg-Johnson, S., et al. (2008). The burden and determinants of neck pain in the general population. *European Spine Journal*, 17(1), 39-51.
- Kitamura, K., et al. (2019). Suboccipital myodural bridges revisited: Application to cervicogenic headaches. *Clinical Anatomy*, 32(7), 914-928.
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., et al. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, 157, 1382-1386.
- Lerman, S. F., Rudich, Z., Brill, S., Shalev, H., & Shahar, G. (2015). Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosomatic Medicine*, 77(3), 333-341.
- Mangone, M., et al. (2020). Sagittal spinal alignment in patients with ankylosing spondylitis by rasterstereographic back shape analysis: An observational retrospective study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56, 191-196.
- Matta Mello Portugal, E., et al. (2013). Neuroscience of exercise: from neurobiology mechanisms to mental health. *Neuropsychobiology*, 68(1), 1-14.

- Murray, C. J., et al. (2013). The state of US health, 1990–2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*, 310, 591–608.
- Nijs, J., et al. (2014). A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Physical Therapy*, 94(5), 730-738.
- Paolucci, T., et al. (2020). Give me a kiss! An integrative rehabilitative training program with motor imagery and mirror therapy for recovery of facial palsy. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56, 58–67.
- Pettorossi, V. E., & Schieppati, M. (2014). Neck proprioception shapes body orientation and perception of motion. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 895.
- Puentedura, E. J., & Flynn, T. (2016). Combining manual therapy with pain neuroscience education in the treatment of chronic low back pain: A narrative review of the literature. *Physiotherapy Theory and Practice*, 32(5), 408-414.
- Raichlen, D. A., & Alexander, G. E. (2017). Adaptive capacity: an evolutionary neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health. *Trends in Neurosciences*, 40(7), 408-421.
- Siddall, B., et al. (2022). Short-term impact of combining pain neuroscience education with exercise for chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 163(1), e20-e30.
- Silva, A. G., & Cruz, A. L. (2013). Standing balance in patients with whiplash-associated neck pain and idiopathic neck pain when compared with asymptomatic participants: a systematic review. *Physiotherapy Theory and Practice*, 29(1), 1–18.
- Son, K. M., et al. (2013). Prevalence and risk factor of neck pain in elderly Korean community residents. *Journal of Korean Medical Science*, 28, 680–686.
- Turk, D. C., & Murphy, T. B. (2016). Chronic pain. In *The Handbook of Adult Clinical Psychology* (pp. 635-685). Routledge.
- Zoete, de RMJ., Osmotherly, P.G., Rivett, D.A., 2017. Snodgrass, sensorimotor control in individuals with idiopathic neck pain and healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 98 (6), 1257–1271.

Bölüm 12

Antiseptikler, Dezenfektanlar ve Kullanım Alanları

Abdulkaki AKSAKAL¹

Hasan AYDIN²

1 Prof. Dr.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimler Bölümü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. abakiaksakal@gmail.com ORCID No: 0000-0002-1622-5111

2 Dr. Öğr. Üyesi.; Adıyaman Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. haydin@adiyaman.edu.tr ORCID No: 0000-0002-1955-6178

ÖZET

Antiseptikler ve dezenfektanlar, çeşitli topikal ve sert yüzey uygulamaları için hastanelerde ve diğer sağlık bakım ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürünlerde, alkoller, fenoller, iyot ve klor dahil olmak üzere birçoğu yüzlerce yıldır kullanılan çok çeşitli aktif kimyasal maddeler (biyosidler) bulunur. Bu aktif maddelerin çoğu, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterir. Antiseptikler ve dezenfektanlar farklı mekanizmalarla potansiyel patojenler üzerinde sidal veya statik etkilere neden olur. Antiseptik veya dezenfektan maddelerin konsantrasyonları arttıkça mikroorganizmalar üzerindeki toksik etkileri de artar. Dezenfeksiyon işlemi, dezenfektan olarak kullanılan kimyasala, dezenfektanın etkili olduğu mikroorganizmanın türüne ve etki süresine bağlı olarak düşük, orta ve yüksek düzey olarak farklı seviyelerde gerçekleştirilir. Bakterilerin antiseptik ve dezenfektan maddelerin sidal veya statik etkilerine karşı koyabilme yeteneğine direnç denir. Bu maddelerin gereksiz kullanımı ve tavsiye edilen konsantrasyonun altında olması direnç gelişimini hızlandırır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal, Antiseptik, Dezenfektan, Kullanım alanları

GİRİŞ

Mikroorganizmalar, diğer canlılar gibi uygun şartlarda beslenip üremektedir. Hayatlarını toprak ve su gibi canlı olmayan ortamların yanı sıra hayvan ve insan gibi konak canlılarda da devam ettirebilirler. Bu sebeple içilen sudan yenilen yemeğe kadar kullandığımız maddelerin hastalığa sebep olacak mikroorganizmalardan temizlenmiş olması gerekmektedir. Bu amaçla sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antisepsi işlemleri kullanılmaktadır (1).

Sterilizasyon; bir nesnenin üzerindeki hastalık yapsın ya da yapmasın bütün mikroorganizmaların arındırılması işlemidir. Sporlar üzerine de etkilidir (2).

Dezenfeksiyon; canlı olmayan nesnelerin üstünde bulunan bakteri sporları dışında patojen mikroorganizmaları yok eden bir işlemdir (3,4). Bu nedenle dezenfektan maddeler sporosidal etkili değildir (5). Antisepsi ise; deri ve mukoza gibi canlı dokulardaki potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılması işlemidir (4). Dezenfektan ve antiseptik maddeler potansiyel patojenleri elimine etmek amacıyla kullanılan antimikrobiyal ajanlardır (6). Antiseptik ve dezenfektanlar hastaneler başta olmak üzere birçok alanda enfeksiyonları kontrol altına almak ve önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Antiseptikler, canlı dokuya uygulandıklarından dolayı bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Antiseptikler; hücreler için toksik olmamalı, ciltte iritan (tahriş edici) etki yapmamalı, vücudun savunma mekanizmasını etkilememeli, kan ve serum gibi inorganik olmayan maddelerin olduğu ortamlarda etkilerini sürdürebilmelidir (3).

İdeal bir dezenfektanında taşıması gereken özellikler (3):

- Ucuz, beraberinde kullanımı kolay olmalı
- Nontoksik olmalı
- Bütün mikroorganizmalarda hızlı ayrıca sidal etki sağlayabilmeli
- Rengi ve kokusu olmamalı
- Ortamda mevcut olan inorganik olmayan maddeler etkinliğini etkilememeli
- Nötral pH da suda çözünebilmeli
- Uygulanacağı eşyaya zarar vermemeli

Potansiyel patojenler üzerinde farklı mekanizmalarla sidal ya da statik etkiye sebep olan antiseptik ve dezenfektanlar günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiseptik ya da dezenfektan maddelerin yoğunlukları arttırıldıkça mikroorganizma üstündeki toksik etkileri de artar. Ancak derişim en uygun değere ulaştıktan sonra toksik etkide değişme olmamakla birlikte ölen mikroorganizma miktarı da değişmez (8).

Dezenfeksiyon mutlak bir ifade değildir. Farklı seviyelerde dezenfeksiyon işlemi yapılabilmektedir. Fakat sterilizasyon mutlak bir ifadedir yani madde ya sterildir ya da değildir (9).

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLAR

Tarihçe

Antisepsi, dezenfeksiyon ve sterilizasyon ile ilgili işlemler oldukça eskilere dayanmaktadır. Tencere, tava gibi yemek pişirmek için kullanılan kap kabağın ateşten geçirilmesi geçmişte de fiziksel temizliğin yetersiz kalacağı düşüncesinin hâkim olduğunu göstermektedir. Bu işlem ilk sterilizasyon işlemi olarak kabul edilebilir. Bahçivanlar ilk çağdan bu yana bitki hastalıklarını engellemek amacıyla kükürt kullanmıştır. Pers imparatorluğunda (MÖ 450) topraktan yapılan kaplara konulan suyun tadı ve kokusu kısa zamanda bozulduğundan içme suları gümüşten ve bakırdan yapılan kaplarda muhafaza edilmiştir (10). Yine ilk çağda bazı topluluklar sağlık şartlarını iyileştirebilmek için gayret etmiştir (11).

17. yüzyıldan önce mikroorganizmaların fonksiyonları bilinmiyordu. 17. yüzyılda mikroorganizmalar ile ilgili edinilen bilgiler doğrultusunda sterilizasyon ve dezenfeksiyonda bilimsel gelişmeler ve çeşitli ilerlemeler yaşanmıştır (11).

Tıp alanındaki yeni gelişmelerle beraber halk sağlığı hakkında bilgi edinilmeye başlanılan 18. yüzyıl mikropların olmadığı ortamlar oluşturmak amacıyla bir takım hıfzıssıhha kurallarının uygulanmaya başlandığı ayrıca salgın hastalıklarla mücadelenin başladığı asırdır. James Lind gemicileri vebadan kurtarmak amacıyla elbiselerini temizlettirmiş ve tifüsün İngiliz armadasında yayılışını engellemek için uğraşmıştır. Joseph Pringle etin çürümesini engellemede türlü maddelerle deniz tuzunu niceleyici olarak kıyaslamış ve ilk kez “Antiseptik” ifadesini kullanmıştır (11). Yine 18. yüzyılda ilk kez Spallanzani ısının bakterisid etkisini ortaya koymuştur (12).

19. yüzyılda hekim Semmelweis Albastı'nın (Lohusalık Humması) bulaşıcı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Lohusalık hummasını engellemek amacıyla dezenfektan madde kullanılmasını tavsiye etmiştir (13). Lohusalık hummasında antiseptik ve dezenfektan madde olarak klorlu bileşikler kullanılmıştır (11). Fenolü cerrahi de antiseptik madde olarak ilk kullanan Joseph Lister'dir. Loew 1886 yılında metanalı bulmuş ve 1890 yılında metanalın gaz halini odalardaki kontaminasyonları engellemek için kullanmıştır. 1950 yılında klorheksidin ve 1960 yılında glutraldehit kullanılmaya başlanmıştır (13).

Sterilizasyon

Bir nesnenin üzerindeki bütün mikroorganizmaların öldürülmesi işlemidir. Nesne üzerindeki mikroorganizmaların bütün aktif formları (vejetatif, spor vb.) üzerine etkilidir (2,14). Bir nesne ya sterildir ya da steril değildir herhangi bir derecelendirme ile ifade edilemeyecek kadar kesindir (15).

Dezenfeksiyon

Canlı olmayan nesnelere üstünde bulunan bakteri sporları dışında patojen mikroorganizmaları yok eden bir işlemdir (2,3). Bu nedenle dezenfektan maddeler sporosidal etkili değildir (5). Dezenfeksiyon sözcüğü ilk kez 1831 yılında kolera salgınında kullanılmıştır (10). Sterilizasyon işleminin dezenfeksiyon işleminden farkı sterilizasyon işleminin endospor üzerine etki etmesi gibi gözükse de aslında konu biraz daha karmaşıktır. Dezenfeksiyon işlemi için kullanılan bazı kimyasal maddeler uzun süre kullanıldığında endosporlar üzerine de etki edebilir (3,14).

Dezenfektan Madde

Dezenfektan madde, enfeksiyona sebep olabilecek potansiyel patojenlerin elimine edilmesi için kullanılan kimyasal maddelerdir. Dezenfektan maddeler 5-10 dakika içinde potansiyel patojen miktarını % 99.999 oranında düşürmektedir (16). Kullanılan dezenfektan maddenin yoğunluğuna bağlı olarak önce üremeyi durdurucu daha sonra ise öldürücü etki yapabilir (17). İdeal bir dezenfektan madde; nontoksik olmalı, ortamdaki inorganik olmayan maddelerden etkilenmemeli, geniş spektrumlu olmalı, uygulanacağı nesneye zarar vermemeli, ekonomik olmalı, kolayca kullanılabilir ve pH nötr iken suda çözünmelidir (3).

Antisepsi ve Antiseptik Madde

Antisepsi deri ve mukoza gibi canlı dokulardaki potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılması işlemidir (18). Bu işlem için kullanılan kimyasallara antiseptik madde denir (14). Antiseptik sözcüğü Yunancadan gelmekte ve çürümeyi önleyen, çürümeye karşı anlamındadır (19). İdeal bir antiseptik maddenin taşıması gereken özellikler vardır. Bunlar; etkisi hızlı başlamalı, dokularda hasara yol açmamalı, sağlıklı ve hasarlı dokulara güvenle uygulanmalı, organik madde varlığında etkinliği devam etmeli, spektrumu geniş olmalı ve biyofilme etki etmelidir (20).

Germisid

Bilhassa patojen mikroorganizmaları ortadan kaldıran maddelere verilen genel addır (14). Dezenfektan maddelerden farklı olarak canlı ve cansız nesnelere uygulanabilmesidir (10,21). Germisidlere en hassas canlı türü bakteriler olup bunları zarf ihtiva eden virüsler veya orta büyüklükte virüsler, funguslar, zarfsız virüsler ya da küçük virüsler, mikobakteriler ve endosporlar takip etmektedir (18).

Biyosid

Bakteri endosporları dâhil hayatta olan tüm mikroorganizmaları yok eden maddelere denir (22).

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLAR, ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI

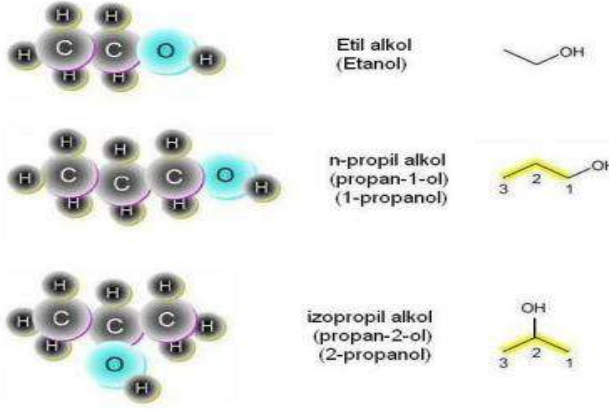
Alkoller

İlk çağlardan bu yana kullanılmaktadır. Ancak, bilimsel olarak kullanımına 1800'lü yılların sonlarında başlanmıştır (23). Antiseptik veya dezenfektan madde olarak kullanılan alkoller bakterisit etkilidir (24). Alkoller kuvvetli hidrojen bağı oluşturmaları ve amfoterik yapıları sayesinde proteinlerin tersiyer formuna zarar vererek proteinleri denatüre eder (25). Proteinler denatüre olunca hücre membranı görevini yerine getiremez ve hücrenin parçalanmasına (lizisine) neden olur (26).

Bakterisit etki için alkole belli oranda su eklemek gerekmektedir. Absolüt alkol yalnızca bakteriyostatiktir (27). Optimum antimikrobiyal aktivite için alkolün sudaki derişiminin %60 ile %90 aralığında olması gerekmektedir. Derişim düştükçe etkide düşer (18,30). Daha yüksek (% 90'dan) alkol derişimlerinde ise bakteri hücrelerinin yüzeyindeki proteinler çöker. Çöken proteinler alkolün hücre içine girişine engel olur (29). Alkollerin vejetatif bakteriler (mikobakteriler dahil), mantarlar, tüberküloz basilleri ve zarflı virüsler (kuduz virüsü hariç) üzerinde öldürücü etkileri vardır. Zarfsız virüsler ve endosporlar üzerinde etkili değildir (23,30,31). Ancak reversibl olarak spor oluşumuna engel oldukları bilinmektedir (31).

Alkollerden etanol, izopropanol ve n-propanol (bilhassa Avrupa'da) yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 1), (31). Metanolün bakterisit aktivitesi oldukça düşük olduğundan sağlık sektöründe kullanılmamaktadır (16). Alkolün yoğunluğu ve hidroafinitesi biyosidal etkinliğini belirler (25). Etanol hidrofilik ve lipofilik virüslere etkiliyken izopropanol bilhassa lipofilik virüslere etkilidir (29). Hidrofilik virüslerden rotavirüs, Human Immunodeficiency virüsü (HIV) ve koronavirüslere üzerinde etil alkol izopropil alkolden daha etkiyken lipofilik

virüslerden olan Hepatit A virüsü (HAV) ve enterovirüs üzerine izopropil alkol etil alkolden daha etkilidir (25).



Şekil 1: Antiseptik ve Dezenfektan Olarak Kullanılan Alkol Türleri (32)

Alkoller, sporisit olmadıklarından ve protein bakımından zengin nesnelere nüfuz edememelerinden dolayı cerrahi ve tıbbi materyallerin sterilizasyonunda kullanılmamaktadır (33). Ateş ölçerlerin, stetoskopların, ventilatörlerin ve benzeri ekipmanların dezenfeksiyon işlemlerinde alkoller kullanılmaktadır (3,33).

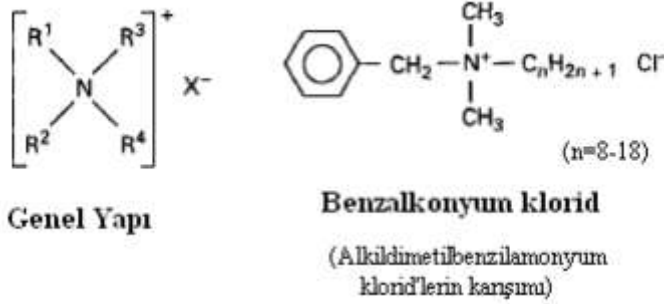
El antiseptiği olarak kullanılan alkol solüsyonları derideki bakterileri belirgin derecede azaltır. Alkolün etkisi çabuk başlar, ancak etkileri kalıcı değildir. Antiseptik olarak alkol kullanıldıktan sonra yeniden bakteri üremesi olabilir. Uzun süre antiseptik olarak alkol kullanımı elde çatlamalara ve kurumalara sebep olmaktadır (34). Alkoller yanıcıdır. Bu sebeple havalandırılması iyi ve yüksek sıcaklıktan uzak yerlerde muhafaza edilmelidir (33). Pahalı olduklarından dolayı yüzey dezenfektanı olarak tercih edilmemektedir (30). Dezenfektan ve antiseptik olarak alkol kullanımının avantaj ve dezavantajları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Antiseptik ve Dezenfektan Olarak Alkol Kullanımı (22,35,36)

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
<ul style="list-style-type: none">• Hızlı etkili olmaları• Nontoksik olmaları• Uçucu olduklarından durulama ve kurutma gerektirmemeleri• Diğer antiseptik maddelerle sinerjik etki göstermeleri• Kalıntı bırakmamaları	<ul style="list-style-type: none">• Sporlar üzerinde etkilerinin bulunmaması• Ciltte irritasyon ve kuruluk yapması• Yanıcı ve parlayıcı olmaları• Kirli yüzeylerde etkisiz olmaları

2.2. Kuaterner amonyum bileşikleri

Katyonik deterjanlardan olan kuaterner amonyum bileşikleri (KAB) bir azot elementine direk bağlı dört alkil grubundan oluşmaktadır (Şekil 2). Sürfaktan maddelerdir (30,34,37). Antisepsi ve dezenfeksiyon amacıyla kullanılmaktadırlar (38). Bu sınıfta benzalkolyum klorür ve setil piridinyum klorür bulunmaktadır. 1935 yılında germisid madde olarak kullanımına başlanmıştır (10). KAB'ler mikroorganizmaya rastladığında negatif yüklü olmayan grupları zardaki fosfolipit komponentlerinin fosfat grubuyla etkileşir. Bileşiğin apolar kısımları zarın hidrofobik tarafına geçer. Bunun neticesinde zarın permeabilitesi zarar görür, azot ve fosfor ihtiva eden bileşik grupları hücrenin içinden dışarıya sızar. Öte yandan KAB'ler hücreye penetre olarak proteinlerin denatürasyonlarına sebep olurlar (39). KAB'ler mikroorganizmanın yapısına ve sitoplazmik zarın bütünlüğüne zarar vererek etkisini gösterir (40).



Şekil 2: KAB'lerin Genel Yapısı ve Benzalkolyum Klorit (32)

Kuaterner amonyum bileşikleri esas olarak bakteri ve mantarların üremelerini durdurucu etki yaparlar (34). Ancak yüksek yoğunluklarda bazı mikroorganizmalar üzerinde mikrobisit etkililerdir (24). Lipofilik virüsler üzerine etkileri, hidrofilik virüsler üzerindeki etkilerine kıyasla daha çoktur. Mikobakteriler üzerine etkileri stabil değildir ve sporlar üzerinde etkisizdirler (29). Aşındırıcı etkileri mevcut olmayan, toksik etkisi çok az olan, rengi ve kokusu olmayan bu bileşikler hastane yüzeylerinin temizliğinde dezenfektan olarak kullanılmaktadır (22). Bu maddeler bazik pH'da en yüksek etkilerini göstermekte olup ortamdaki organik madde mevcudiyeti etkilerini belirgin derecede düşürmektedir (38). Bazı iyonlar (Al^{+3} , Ca^{+2} , Mg^{+2}), anyonik ve noniyonik deterjanlar ve katyonik deterjanların etkilerini inaktive etmektedir (40). Benzalkolyum klorür'ün cilt antiseptiği şeklinde kullanımı yaygındır (22). *Proteus* ve *Pseudomonas* türü bakteriler bu solüsyonlarda üreyebilmektedir. Bakteri ihtiva eden solüsyonlar birtakım salgın ile bağlantılı olduğu için Amerika Birleşik Devletleri Hastalık kontrol ve korunma merkezleri (Centers for Disease

Control and Prevention, CDC) 1976 yılında hastanelerde KAB'lerin antiseptik ve dezenfektan madde olarak kullanılmamasını tavsiye etmiştir. Günümüzde hastanelerde yalnızca hastane çevresi yüzeylerin temizliğinde kullanımı mevcuttur (11).

Aldehitler

Gluteraldehit

Gluteraldehit, etkisi çabuk başlayan yüksek düzey dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemleri için kullanılan doymuş dialdehit yapılı bir maddedir (24,29). Gluteraldehitin %2'lik çözeltisi yüksek düzey dezenfeksiyon için kullanılmaktadır (26). Bakteri, mantar, parazit, virüs, vejetatif bakteri formları ve endosporlar üzerine sidal etkilidir (13,30). Suda ve alkolde çözünebilmektedir (13). Sudaki çözeltisi zayıf asidiktir. En yüksek aktiviteye sahip olduğu pH; 8,5'tir. Bundan dolayı alkali maddelerle tamponlanırlar. Sadece alkali çözeltilerinin spor öldürücü aktivitesi vardır (41). Glutarik dialdehitler sidal etkilerini mikroorganizmadaki deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinde görev alan grupları (-SH, -COOH, -OH, -NH₂) alkilleyerek gerçekleştirir (13).

Glutarik dialdehitler; endoskopik araçların, spirometre cihaz tüplerinin ve hemodiyaliz ünitelerinin temizliğinde, sabit olmayan protezlerin dezenfeksiyon işlemlerinde, basınç ve sıcaklığa duyarlı aletlerin sterilizasyonunda kullanılmaktadır (10,42). Plastik, metal ve kauçuk üzerinde aşındırıcı etkisi bulunmamaktadır (14). Bazik şartlarda glutarik aldehit molekülleri polimerize olur ve aldehit grupları biyosidal etkisini kaybeder. Bundan dolayı glutarik aldehit solüsyonlarının 2 haftada tüketilmesi gerekmektedir (29). Zehirli, rahatsız edici ve deride dermatite sebep oldukları için antisepsi amacıyla kullanılmamaktadırlar (42). Yüksek toksik etkileri olabildiğinden kullanıldığı ortamlar dezenfeksiyon veya sterilizasyon işlemi sonrası havalandırılmalıdır (30).

Formaldehit

Formaldehit; sıvı ve gaz formlarda dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemlerinde kullanılmakta olan bir monoaldehittir (3,43). Keskin kokulu, toksik, irrite edici ve rengi olmayan bir maddedir (44). Formalin adıyla piyasada bulunan %37 oranında metanal ihtiva eden sulu çözeltisi; bakteri, mantar, virüs, tüberküloz basili ve sporlar üzerinde sidal etkilidir (30). Potansiyel kanser yapıcı özellikleri ve tahriş edici etkileri sebebiyle hastanede sınırlı alanlarda kullanımı mevcuttur. Gaz formundaki metanal bina ve odaların dekontaminasyonu için kullanılmaktadır. İnorganik olmayan maddelerin olduğu yüzeylerde de etkileri devam etmektedir. Eşyalara zarar verici etkileri bulunmamaktadır. Pahalı

değillerdir. 20 °C'dan düşük sıcaklıklarda etkili değillerdir ve aktiviteleri için bağıl nemin minimum %70 olması gerekmektedir (44).

Ortofitaldehit

Ortofitaldehit (OPA) iki aldehit grubu olan aromatik bir bileşiktir (31). OPA'nın % 0,55'lik çözeltisi Avrupa ülkelerinden ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (U.S. Food and Drug Administration, FDA) yüksek düzey dezenfektan madde onayı almıştır (35). Gluteraldehitin sahip olduğu antimikrobiyal etkinin aynısına haiz olan kimyasal sterilizan maddelerdir (30). Gluteraldehitle karşılaştırıldığında OPA'lar bazı avantajları bulunmaktadır (35). Bunlar;

- PH değişimlerinden aktivitesinin fazla etkilenmemesi
- Tekrarlayan kullanımlarında aktivasyon zayıflaması olmaması
- Depolama sırasında aktivitelerinde düşme olmaması
- Düşük buharlaşma niteliği sebebiyle göz ve solunum yollarında irritasyon etkisi olmamakta ve kokusu çok zor hissedilebilmesi
- Kullanılmadan evvel aktivasyona gerek olmaması

Ortofitaldehitler proteinler üzerinde renk farklılaşmasına sebep olur ve cilt için irritandır. Bu sebeple kullanılırken su geçirmeyen eldiven ve gözlük takılmalıdır (35).

Fenoller ve Fenolik bileşikler

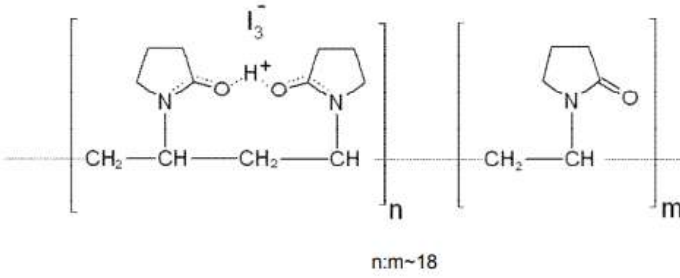
Fenol (Karbolik asit) ve fenolikler 1867 yılında Lister'in cerrahide germisid madde olarak kullandığı ilk bileşiklerdir (10,11). Karbolik asitler dezenfektan madde olarak sık kullanılmamakta fakat jermisidal maddelerin etkinliğini belirlemek için standart olarak alınmaktadır (3,44). Bu maddeler mikroorganizmada protein denatürasyonu, zara bağımlı enzim inaktivasyonu ve hücre çeperinin geçirgenliğinde değişimler yaparak etki eder (14,45). Derişime bağılı olarak statik veya sidal etki gösterirler (11). Bakteri, mantar, tüberküloz basili ve zarflı virüsler üzerinde etkiliyken zarfsız virüsler ve bakteri endosporları üzerinde etkisizdir (14,45). İnorganik olmayan (organik) madde varlığında ve sert sularda etkinliği devam etmektedir (26). Karbolik asit ve deriveleri organik madde varlığında en etkin maddeler oldukları için salya, dışkı gibi malzemelerin dezenfeksiyon işlemlerinde kullanılmaktadırlar (44).

Saf karbolik asit solüsyonları karsinojen, koroziv, irrite edici, nafoş kokulu ve cilt, doku ve sistemler üzerine oldukça toksik oldukları için karbolik asit yerine karbolik asit türevleri kullanılmaktadır (44). Dezenfeksiyon işlemi için %2-3'lük fenol çözeltileri kullanılmaktadır (30). Günümüzde hastanelerde dezenfeksiyon

için sıklıkla kullanılan karbolik asit bileşikleri krezoller, xilenoller, 2-fenil fenollerdir (14). Kritik olmayan tıbbi cihazların temizlenmesinde kullanılması tavsiye edilir (24). Karbolik asit bileşikleri ihtiva eden deterjanların bebeklerde hiperbilirubinemiye neden olduğu belirlenmiştir. Bundan dolayı yenidoğan servislerinde zemin temizliği için uygun yoğunlukta kullanılmalıdır (3).

İyotlar ve İyodoforlar

1800'lü yıllardan itibaren iyot elementi etkili bir antiseptik madde olarak kullanılmaktadır (34,44). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, ciltte tahrişe ve renk değişimine neden olmasından ötürü iyodun yerini iyodoforlar (iyot vericiler) (Şekil 3) almıştır (44). İyot mikroorganizmanın hücre çeperinden içeriye girerek proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitlere ve satüre olmamış yağ asitlerine bağlanarak hücre membranında farklılıklar ve protein sentezinde bozukluklara neden olmaktadır (34).



Şekil 3: Katı Povidon-İyodun Yapısı (32)

İyodofor, iyot elementinin taşıyıcı veyahut çözücü sürfaktan bir maddeyle bileşiminden oluşan molekül ağırlığı yüksek antiseptik bir maddedir (44,46). Taşıyıcılar serbest iyodu ağır ağır ortama gönderir. Bu da antimikrobiyal etkilerinin uzunca bir süre devam etmesini ve iyodun sudaki çözünürlüğünün artmasını sağlar. İyodoforlar da iyoda benzer aktivite ve iyoda göre daha az olumsuz etki göstermektedir (29). Ancak iyodoforlar diğer antiseptik maddelere kıyasla daha fazla kontakt dermatite sebep olmaktadır. İyot ve iyodoforlar; bakteriler, virüsler, mikobakteriler ve funguslar üzerinde etkilidirler. Antiseptik olarak kullanılmakta olan iyodoforların spor öldürücü etkileri bulunmamaktadır (34).

İyodoforların etkinlikleri, ortamda inorganik olmayan (kan gibi) maddelerin varlığında oldukça düşmektedir (34). Önceleri perioperatif alanda cilt antisepsisi için kullanılmakta olan iyodoforlar iyi tolere edildikleri ve direnç gelişimi göstermedikleri için cerrahi yara ve cilt enfeksiyonlarında yaygın olarak

kullanılmaktadır (24). Ayrıca kan kültürü şişelerinin dezenfeksiyon işlemlerinde kullanılmaktadır (47). En sık kullanılmakta olan iyodofor bileşiklerinden biri olan povidon-iyodin yanıkların tedavisi ve cilt temizliğinde kullanılmaktadır (42). FDA, povidin-iyodini el temizlemede etkili ve güvenilir madde olarak sınıflamıştır. El yıkamada kullanılmakta olan iyodoforlar sıklıkla %7,5-10 aralığında povidin-iyot ihtiva eder (34). Antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılan iyodoforların avantaj ve dezavantajları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: İyodoforların Antiseptik ve Dezenfektan Olarak Kullanımı (48,49)

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
<ul style="list-style-type: none">• Kolay temin edilir olmaları• Maliyetlerinin yüksek olmaması• Bakteri virüs ve mikobakteriler üzerine sidal etkili olmaları• Yanıcı olmamaları	<ul style="list-style-type: none">• Sporlar üzerinde sidal etkilerinin olmaması• Yüksek seviyeli dezenfektan olmamaları

Klor ve Klor bileşikleri

Klor ve klor bileşikleri (sodyum hipoklorit, kloramin, klordioksitler, sodyum dikloroizosiyanat) yüksek seviyede oksidan maddeler oldukları için mikroorganizmada parçalanmaya sebep olurlar (14,45). Serbest klor H₂O ile tepkimeye girer ve HOCl (hipokloröz) ve HCl bileşikleri oluşur (27). Bütün klor bileşiklerinin mikrobisit etkinlikten sorumlu bileşeni hipokloröz asittir (11,44). Yoğunlukları ve etki süreleri dezenfeksiyonun derecesini (düşük, orta, yüksek) belirler (35). Ortamın bazik olması, derişimin düşük olması ve inorganik olmayan maddelerin (kan gibi) ortamda bulunması etkinliklerinde azalmaya sebep olur (30,44,50). Klor, yaygın olarak belediyeler tarafından içme sularına eklenen ve yüzme havuzlarına katılan hatta gıda endüstrisinde kullanılmakta olan dezenfektandır (14). Klor gazı ve hipoklorit (ClO⁻) oldukça önemli klor kaynaklarıdır (35).

Hipokloritlerin kullanımı oldukça eskilere dayanmaktadır. Elde edilmeleri kolay, etkileri hızlı olan bu maddeler pahalı da değildir (14). Bakteri, fungus, virüs ve algler üzerinde etkiliyken endosporlara etkisizdir (30). En sık sodyum hipoklorit (NaOCl) kullanılmaktadır. Çamaşır suyu %5,25 (50,000 ppm) NaOCl ihtiva etmektedir (35). Hipokloritler ışıktaki dekompoze olurlar ve metal yüzeyleri aşındırıcı etkileri bulunmaktadır. Bu yüzden opak ve plastik kaplarda muhafaza edilmelidir (35,41). Şehir suyuyla taze hazırlanmış kapağı kapalı ışık geçirmeyen kaplarda muhafaza edilen sodyum hipoklorit çözeltisi (pH:8) 30 gün boyunca stabilitesini korumaktadır (14). Yüzey dezenfeksiyonu ve hemodiyaliz makineleri gibi aletlerin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadırlar (35). Yüksek derişimlerde

göz ve ciltte tahriş edici etkileri olmasından dolayı antiseptik olarak kullanılmamaktadır (42). Sodyum dikloroizosiyanürat, tablet ve toz formlarında bulunmakta olup hipokloritlere kıyasla sağladıkları avantajları bulunmaktadır. Bunlar daha etkili, daha dayanıklı daha az toksik ve daha az irrite edici olmasıdır. Klordioksit, suda eriyebilen bir gaz olup pH: 6-10 aralığında etkinliğini göstermektedir. Sıvı formu yüksek düzey dezenfeksiyon amacıyla kullanılabilen bu bileşiğin gaz formu, sıvı haline oranla daha etkilidir. İşlemden sonra yüzeyde beyaz bir toz bırakır (35). Klor ihtiva eden dezenfektanların avantaj ve dezavantajları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Klor İçeren Dezenfektanların Avantaj ve Dezavantajları (29)

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
<ul style="list-style-type: none">• Pahalı olmamaları• Bakteriyofajlar ve sporlar üzerinde sidal etkili olmaları• Uygun alan testleriyle rahatlıkla derişimlerinin hesaplanabilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Metaller üzerinde oldukça aşındırıcı olmaları• Ciltte irritasyona sebep olmaları• pH artışıyla etkilerinde azalma olması

Klorheksidin

Klorheksidin; 1950 yılında İngiltere'de klorguanid tipi sıtma ilaçları (antimalaryal) üzerine çalışılırken sentezlenmiş kimyasal olarak katyonik bisbiguanid türevidir (20,32,51). Sağlık alanında antiseptik ve dezenfektan olarak yaygın şekilde kullanılan katyonik deterjanlardır (5,21,51). Toksisitelerinin yüksek olmaması, spektrumlarının dar olmaması, inorganik olmayan maddelerin varlığında etkinliklerinin azalmaması ve deri ve mukoz zarlara kuvvetli şekilde bağlanmalarından dolayı lokal antiseptik madde olarak kullanılmaktadır (32,51). Katyonik yapıda oldukları için etkinliği sert su, sabun ve benzeri anyonik bileşiklerin varlığında düşer (52,53). Klorheksidin, optimum etkinliği pH:8 iken göstermekte olup pH azaldıkça etkisi de azalır, pH: 5,2 iken tamamen etkisizdir (10).

Klorheksidin, gram pozitif bakteriler üzerindeki etkileri gram negatiflere kıyasla daha belirgindir. Spor öldürücü etkileri yoktur ve mikobakteriler üzerinde sadece statik etkileri bulunmaktadır. Ancak etil alkollü solüsyonları tüberküloz basili üzerinde sidal etkilidir ve yüksek sıcaklıkta sporesit etkisi bulunmaktadır (32). Katyonik doğasından dolayı eksi yüklü hücre yüzeylerine çabukça tutunup hücre zarından emilir. Emildikten sonra hücre zarının geçirgenliğini yükselterek sitoplazma içindeki proteinlerin çökmesine neden olur (51). Tavsiye edilen derişimlerde ciltte tahriş ve hipersensivite insidansı yüksek değildir. %1'den yüksek derişimlerde konjonktivit ve önemli kornea hasarına sebep

olabileceğinden göz ile temas etmemesine dikkat edilmelidir (32). Diğer antiseptik maddelerden farklı olarak anyonik substratlara (tükürük, glikoprotein gibi) bağlanabilmektedir (8).

Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2 , oksijenli su); antiseptik, dezenfektan ve kimyasal sterilizan olarak kullanılan biyositlerdendir (54). H_2O_2 ; sıcaklık, katalaz ve peroksidaz enzimleri ile parçalandığında H_2O ve O_2 açığa çıkarmasından dolayı çevre dostu olarak vasıflandırılır (11,54,55). Oksijenli suyun %5-20'lik derişimleri bakterisit, virüsit, fungusit etkiliyken daha yüksek derişimlerde sporosit etkileri mevcuttur (45). Sporosit etkinliği gaz halinde artmaktadır (55). Gram pozitif bakteriler üzerine etkileri gram negatif bakterilere kıyasla daha iyidir (18,56). Oksijenli su serbest hidroksil radikali ($\cdot OH$) oluşturmamasından dolayı kuvvetli oksitleyici bir maddedir. Hidroksil radikali, DNA ve protein gibi hücre komponentlerine saldırarak ve sülfüdril ve çift bağları hedef alarak etki eder (54).

Anaerob ve bazı aerob bakterilerce sentezlenen katalaz, oksijenli sudan bakterileri muhafaza etmektedir. Ancak, bu muhafaza yüksek derişimde oksijenli su kullanımı ile giderilmektedir. Genelde %3'lük oksijenli su hızlı bakterisit etki gösterir. Aynı şekilde hızlı katalaz etkinliğine sahip olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) gibi bakterilere ve bilhassa endosporlara daha yavaş etki eder. İnsan ve doğaya karşı zehirli ve kanserojen etkisi bulunmamaktadır. Yoğun solüsyonları göz, mukoz zarlar ve cilt için tahriş edici olabilmektedir (11).

Oksijenli su, cerahat temizliğinde antiseptik olarak kullanılmaktadır (10). Ayrıca ventilatör ve endoskopların yüksek seviyeli dezenfeksiyon işlemlerinde %7,5'lik derişimleri kullanılmaktadır. Oda sıcaklığında yarım saatte yüksek seviyeli dezenfeksiyon sağlamaktadır (35).

Perasetik asit

Perasetik asit (peroksiasetik asit); düşük derişimlerde (< % 0,3) bile bakterisit, sporosit, fungusit ve virüsit oldukları için oksijenli suya kıyasla daha kuvvetli biyosid oldukları düşünülmektedir. Peroksiasetik asit parçalandığında, asetik asit ve O_2 gibi zararsız ürünler açığa çıkarmakta olup oksijenli sudan farklı olarak peroksidaz enzimi tarafından parçalanamamaktadır. İnorganik olmayan maddelerin varlığında aktivitelerini koruyabilirler (54). Kimyasal sterilizan ve yüksek seviyeli dezenfektan olarak FDA'dan onaylıdır (11). Bakır, pirinç, paslanmaz çelik ve galvanize demir gibi yüzeylerde aşındırıcı etkileri bulunmaktadır. Bundan dolayı kullanılacağı aletin yapısına dikkat edilmelidir (35). Peroksiasetik asitin de oksijenli su gibi protein ve enzim denatürasyonu

yaptığı ve hücre çeperinin permeabilitesini artırdığı düşünülmektedir (54). Perasetik asitin avantaj ve dezavantajları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Perasetik Asitin Avantaj ve Dezavantajları (37)

AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
<ul style="list-style-type: none">• Son ürünlerinin doğaya zararsız olması• Spor öldürücü etkilerinin hızlı olması• Kullanan kişiye zararlı etkisinin bulunmaması	<ul style="list-style-type: none">• Yalnızca sıvıya sokulabilen aletler için uygun olması• Cilde ve göze önemli zararlarının olması• Biyolojik kontrolünün olmaması

Ağır Metaller

Bu gruptaki antiseptik ve dezenfektanlar; Cu, Hg, Ag ve Se ihtiva etmektedir. $AgNO_3$ ihtiva eden solüsyonlar *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonlarını engellemek için yenidoğan bebeklerde kullanılmaktadır. Bu bakterilerde $AgNO_3$ 'e karşı direnç gelişmemiştir. $CuSO_4$ alglerin gelişmesine engel olduğu için havalandırma ısıtma sistemlerinde kullanılmakta olan suyun kalitesini yükseltmek için eklenmektedir. Deri yaralarının antisepsisi için inorganik olmayan civa bileşikleri kullanılabilir. Bu bileşikler vejetatif bakteriler üzerinde etkiliyken mikobakteriler ve sporlara karşı etkili değildirler. Spor ve fungus üzerinde etkili olan selenyum cilt enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (22).

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDELERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Hücre membranına etki

Hücre membranında lipoproteinler bulunmaktadır. Antiseptik ve dezenfektan maddeler bu yapıda değişiklik yaparak hücre membranının yarı geçirgenliğinin, aktif taşıma sistemlerinin ve enerji metabolizmasının aktifliğini engeller (57). Birçok antiseptik ve dezenfektan madde yüzey gerilimini azaltır ve ozmotik basıncı artırarak hücre membran geçirgenliğini bozar. Böylelikle hücrede su kaybıyla dehidratasyon oluşur. Bundan dolayı metabolizmada bozukluklar meydana gelir ve hücre ölür (8,55). Hücre zarını etkileyen antiseptik ve dezenfektan maddelere örnek olarak fenol, fenolik bileşikleri ve alkoller verilebilir (24).

Mikroorganizmanın proteinlerini denatüre ederek etki

Bazı antiseptik ve dezenfektan maddeler, mikroorganizmaların çeşitli yapılarında bulunan proteinlerin tersiyer yapılarını bozarak denatürasyona sebep

olarak etki ederler (20, 57). Denatürasyonda disülfid (-S-S-) ve hidrojen bağları yıkılır ve proteinlerin işlevsel formu bozulur (20). Mikroorganizmanın proteinleri denatüre eden antiseptik ve dezenfektanlara alkoller örnek verilebilir (24).

Nükleik asitlere etki

Bazı maddeler mikroorganizmanın nükleik asitlerine etki eder (57). Bu grupta yer alan boyalar, DNA ile bağlar yaparak etkinliğini, eşlenmesini ve protein sentezini inhibe eder. Alkali boyalar, nötr ve asit karakterli boyalara nazaran daha etkili olmasından ötürü nükleik asitlerin yapısında bulunan fosforik asitle (H_3PO_4) tepkimeye girer. Bu tepkime neticesinde protein sentezi ve DNA eşlenmesi devam etmez. Bu da bakteri ölümüne sebep olur. Nükleik asitlere etki eden dezenfektan maddelere metilen mavisi örnek verilebilir (8).

Enzimlerin işlevlerini bozarak etki

Enzimlerde, substratı tanıyan ve tepkimeyi başlatan fonksiyonel grupları bulunmaktadır. Fonksiyonel grupta bir farklılık meydana gelirse enzim aktivitesini yitirir. Bazı antiseptik ve dezenfektan maddeler mikroorganizmanın enzimine bağlanır ve enzimin kimyasal yapısında ve etkinliğinde farklılıklara neden olur. Böylelikle enzim işleyemez hale gelir ve mikroorganizmanın metabolizması bozulur. Bu da mikroorganizmanın ölmesine neden olur (55). Enzimlerin işlevini bozarak etki eden antiseptik ve dezenfektan maddelere kuaterner amonyum bileşikleri ve formaldehit örnek verilebilir (44).

MİKROORGANİZMALARINI ETKİLEME DERECELERİNE GÖRE DEZENFEKTANLAR

Dezenfeksiyon işlemi, dezenfektan olarak kullanılan kimyasal maddeye, dezenfektan maddenin üzerinde etkili olduğu mikroorganizmanın türüne ve etki süresine göre; düşük düzey, orta düzey ve yüksek düzey dezenfektanlar olmak üzere 3 değişik şekilde yapılabilir (58).

Yüksek düzey etkili dezenfektanlar

Yüksek düzey dezenfeksiyon işlemi için kullanılan dezenfektanlar vejetatif bakterileri, mantarları, mikobakterileri ve zarflı veya zarfsız virüslerin üzerinde etkiliyken yüksek miktardaki bakteri endosporları üzerinde etkisizdir (30,40,47). Bakteri endosporlarını öldürme özelliği (sporisit) olan kimyasal maddelerle sterilizasyon için ihtiyaç duyulan zamandan daha kısa bir zamanda gerçekleştirilmektedir (2). Bu dezenfeksiyon şekli bir takım tıbbi ve de cerrahi malzemelerde kullanılmaktadır (12). Yüksek düzey dezenfeksiyon işlemi için kullanılacak kimyasal maddeler ve yoğunlukları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Yüksek Düzey Dezenfeksiyonda Kullanılan Kimyasallar ve Yoğunlukları (2)

Kimyasal maddeler	Yoğunluk
Gluteraldehit (C ₅ H ₈ O ₂)	% > 2
Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	% 7,5
OPA (C ₈ H ₆ O ₂)	% 0,55
Hipoklorit (ClO ⁻)	650-675 ppm
Hidrojen peroksit + Perasetik asit	% 7,5 / % 0,23
Hidrojen peroksit + Perasetik asit	% 1 / % 0,08
Gluteraldehit + Fenol/ Fenat	% 1,21 / % 1,93

Orta düzey etkili dezenfektanlar

Bakteri endosporları üzerine etki göstermeyen ancak mantarlar, zarflı veya zarfsız virüsler, mikobakteriler ve bilhassa *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) üzerine etki gösteren dezenfektanlardır (50). Orta düzey etkili dezenfektanlar etkilerini yoğunlukla 10 dakikadan daha kısa bir sürede gösterir (2). Orta düzey dezenfeksiyon için kullanılabilir kimyasal maddeler ve yoğunlukları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Orta Düzey Dezenfeksiyonda Kullanılan Kimyasallar ve Yoğunlukları (2)

Kimyasal maddeler	Yoğunluk
İyodoforlar	30-50 ppm serbest iyot
Etil alkol veya izopropil alkol	% 60-% 95(% 70)
Fenol ve fenol bileşikleri	% 0,4-% 5

Düşük düzey etkili dezenfektanlar

Çoğu vejetatif mikroorganizmaları, birtakım mantarları ve HIV, hantavirüs, hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) gibi zarflı virüsleri yok eden dezenfektanlardır. Bu dezenfektanlar mikobakteri ve bakteri endosporları üzerine etkisizdir (30,40,47). Düşük düzey dezenfeksiyonda kullanılabilir kimyasallar ve yoğunlukları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Düşük Düzey Dezenfeksiyonda Kullanılan Kimyasallar ve Yoğunlukları (2)

Kimyasal maddeler	Yoğunluk
Kuaterner amonyum bileşikleri	%0,4-%1,6
İyodoforlar	30-50 ppm serbest iyot
Etil alkol veya izopropil alkol	% < 50
Sodyum hipoklorit	100 ppm serbest klor
Fenol ve fenol bileşikleri	%0,4- %5

DEZENFEKSİYON YÖNTEMİNİN SEÇİMİ

Yöntem tercihi enfeksiyon tehlike seviyelerine göre seçilmektedir. 1968 yılında Doktor Earle H. Spaulding kullanım sırasında sahip oldukları enfeksiyon tehlike seviyelerine medikal araçları sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada araçlar; kritik, yarı kritik ve kritik olmayan araçlar olarak isimlendirilmiştir (22,59).

Kritik araçlar

Steril dokulara veya damar sistemlerine direk temas eden araçlar bu grupta bulunmaktadır (59). Çok az miktarda mikroorganizma dahi ihtiva etmeleri enfeksiyon açısından oldukça risklidir. Bundan dolayı bu araçların steril olması gerekmektedir. Bu gruptaki araçlara implantlar, cerrahi araçlar ve idrar kataterleri örnek verilebilir (22). Bu araçlarda en iyi yöntem ısıyla sterilizasyon yöntemidir (59). Ancak araçlar ısıya dayanıklı değilse diğer sterilizasyon metotları (gluteraldehit, H₂O₂ gibi) kullanılabilir (22, 59).

Yarı kritik araçlar

Bütünlüğü tahrip edilmiş deri veya mukoz zarlarla teması bulunan araçlar bu gruptadır (22, 44, 45, 59). Bu aletlerin de steril olmaları ideal olmasıyla birlikte yüksek seviyeli dezenfeksiyon işlemi de yeterlidir. Bunun sebebi çok az sayıda bakteri endosporunun araçta bulunması enfeksiyon bakımından yüksek tehlike oluşturmaz (22). Yarı kritik araçlara örnek olarak solunum ve anestezi aletleri verilebilir (59).

Kritik olmayan araçlar

Bu sınıftaki aletler mukoz zarlarla teması bulunmayan ve bütünlüğü bozulmamış deriye uygulanan aletlerdir (22,59). Bütünlüğü bozulmamış cilt birçok mikroorganizma için koruyucu engeldir. Bundan dolayı bu sınıftaki araçların steril olmalarına gerek yoktur ve düşük seviyeli dezenfektan maddelerle dezenfeksiyon işlemi yapılması yeterlidir (59). Mobilya, yer ve koltuk değnekleri kritik olmayan araçlara örnek olarak verilebilir. Normal deriden enfeksiyon buluşma tehlikesi çok düşük bir ihtimaldir ancak patojen mikroorganizmalar için taşıyıcı olmalarından dolayı çapraz bulaşma olma ihtimali bulunmaktadır. *Eschericia coli* (*E.coli*), *M. tuberculosis* ve birtakım virüsler taşıma ihtimali bulunmaktadır (22).

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLARIN ETKİNLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Antiseptik ve dezenfektan maddenin konsantrasyonu

Konsantrasyon arttıkça mikroorganizmalar üzerindeki etkileri de artar. Yani hem sayıca daha fazla mikroorganizma üzerine etki eder hem de mikroorganizmaya daha fazla zarar verir. Ancak optimum değere vardıldıktan sonra etki değişmez (14,22,44). Bu sebeple antiseptik ve dezenfektan maddeler maksimum jermisid ya da mikrobisid etki gösterdiği yoğunlukta kullanılmalıdır. Daha düşük konsantrasyonlarda düşük etki gösterip; yüksek konsantrasyonda ise etkide değişiklik olmamaktadır. Örneğin yüksek konsantrasyonda mikrobisid etkiliyken, düşük konsantrasyonda mikrobiyostatik etkili olabilir (60).

Ortam sıcaklığı

Ortam sıcaklığı arttıkça antiseptik veya dezenfektan maddenin içinde eritildiği veya sulandırıldığı sıvıdaki iyonlaşması artar. İyonlaşma artışı antiseptik veya dezenfektan maddelerin etkinliğini de artırır (14,60). Yani ısı artışıyla antimikrobiyal etkide artma olmaktadır fakat ortamda inorganik olmayan maddelerin varlığında kullanılan sudaki sıcaklık artışıyla inorganik olmayan maddelerin içerdiği proteinlerin yüzeye yapışıp kirlerin uzaklaştırılmasında zorluk oluşturmaktadır (22).

Ortamın pH'sı

Ortamın pH'sı kullanılan antiseptik ve dezenfektanın optimum etki gösterdiği değerde olmalıdır. Genellikle antiseptik ve dezenfektanlar nötral pH'dan uzaklaştıkça potansiyel patojen üzerindeki etkileri artmaktadır (14,44,60).

Ortamın ozmotik basıncı

Mikroorganizma direncini attıran bir faktör olan ortamın ozmotik basınç yüksekliği mikroorganizmanın hücre suyunun azalmasını sağlayarak antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı dirençlerinin artmasına neden olmaktadır (14,60).

Süre

Kullanılacak antiseptik veya dezenfektan maddeler mikroorganizma üstüne gerekli etkiyi gösterebilmesi için uygun bir süreye ihtiyaç duymaktadır (14,44,57,60).

Ortamda antagonist maddelerin varlığı

Ortam içerisinde bulunan antiseptik veya dezenfektan madde ile kimyasal antagonist olan maddelerin varlığı antiseptik veya dezenfektan maddenin etkisinin bozulmasına neden olur (14,44,60). Örneğin fenollerin etkisi karbon ve demir klorür varlığında azalmaktadır (60).

Ağır metallerin varlığı

Ağır metallerin (altın, gümüş, bakır vb) oligodinamik etkileri sayesinde beraber buldukları mikroorganizmalar üzerinde dezenfektan etkiye sebep olmaktadır (60).

İnorganik olmayan maddelerin varlığı

Ortamda bulunup mikroorganizmanın etrafını kuşatan inorganik olmayan maddeler (kan, dışkı, serum vb.) mikroorganizmanın doğrudan antiseptik ve dezenfektan maddeyle temasını engelleyerek ve öte yandan bu kimyasalların yapılarını bozarak özellikle etkilerini protein denatürasyonu üzerinden gösteren antiseptik ve dezenfektanların etkilerinde azalmaya neden olmaktadır (14, 60).

Mikroorganizmanın türü

Antiseptik ve dezenfektan maddelerin etkinliği mikroorganizmaya bağlı etmenlerden de etkilenmektedir. Mikroorganizmanın türü, cinsi ve yaşam evresine göre antiseptik ve dezenfektanların etkileri farklılık göstermektedir. Öte yandan ortamda bulunan mikroorganizma sayısındaki çokluk da antiseptik ve dezenfektanların etkinliğini negatif yönde etkiler. Bu durumda daha fazla ve yoğun miktarlarda antiseptik ve dezenfektan madde kullanılıp temas süresinin artırılması gerekmektedir (14, 60).

Mikroorganizmanın yapısı

Mikroorganizmalardaki çeşitli yapısal özellikler antiseptik ve dezenfektanlara karşı farklı duyarlılıklara sebep olur. Mikobakteriler kompleks hücre duvarları sayesinde antiseptik veya dezenfektan maddelerin hücre içine girişine fiziksel engel olmaktadır. Gram negatif bakteriler dış membranlarının hidrofobik olması sebebiyle antiseptik ve dezenfektanlara karşı gram pozitif bakterilerden daha dirençlidir (22).

Tablo 8'de antiseptik ve dezenfektanların etkili olduğu mikroorganizmalar özetlenmiştir.

Tablo 8: Antiseptik ve Dezenfektanların Etkili Olduğu Mikroorganizmalar (12)

Etkin madde	Bakteri	Virüs	M.tbc*	Mantarlar	Sporlar
İzopropanol	+	-	+	+	-
H ₂ O ₂	+	+	+	+	±
KAB	+	-	-	±	-
Fenol ve fenolikler	+	±	+	±	-
Klor bileşikleri	+	+	+	+	±
Gluteraldehitler	+	+	+	+	+
İyodoforlar	+	+	±	±	-
Metanal	+	+	+	+	±

M.tbc*: Mycobacterium tuberculosis, KAB: Kuaterner Amonyum Bileşikleri

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTAN MADDE SEÇİMİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

Antiseptik ve dezenfektan seçimi yapılırken dikkat edilmesi gereken hususlar bulunmaktadır. Bunlar (11);

- Ortamda bulunan potansiyel patojenin türü ve miktarı
- Ortamda bulunan inorganik olmayan maddenin türü ve sayısı
- Dezenfeksiyon işlemi uygulanacak zeminin yapısı, aşınmaya karşı dayanıklı olup olmadığı
- Temas süresi
- Kullanıcı tarafından uygulanabilirliğinin kolay olması ve maliyetinin yüksek olmaması
- Raf ömrüdür.

ANTİSEPTİK VE DEZENFEKTANLARA DİRENÇ GELİŞİMİ

Bakterilerin antimikrobik (antibiyotik, antiseptik, dezenfektan) maddelerin sidal veya statik etkilerine karşı koyabilme yeteneklerine direnç denir (55). Bu maddelerin gereksiz yere ve tavsiye edilen derişimden az kullanılıyor olması direnç gelişimini hızlandırmaktadır (61). Mikroorganizmaların mevcut olan şartlara uyum sağlama yetenekleri bulunmaktadır. Direnç geliştirme yetenekleri de bu uyum sağlama güçlerinden gelmektedir. Mikroorganizmaların antiseptik ve dezenfektan maddelerle uzun süre temas etmesi neticesinde mikroorganizmaların hayatta kalmak için direnç geliştirdikleri bilinmektedir (55,57). Mikroorganizmaların yapısal farklılıkları, derişimleri ve buldukları çoğalma dönemleri, antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı olan hassasiyetini farklı boyutlarda etkileyebilmektedir. Bakterilerin antiseptik ve dezenfektan maddelere hassasiyetlerinin en mühim nedeni antiseptik ve dezenfektan maddenin hücreden

içeri girmesini kısıtlayan hücrenin dış katmanlarının kimyasal yapısı ve komponentleridir (14).

Direnç gelişimi tespit edilen antiseptik ve dezenfektan maddeler içinde kloramin, H₂O₂, KAB, klorheksidin, formaldehit, glutirik aldehit ve povidon iyodu sayabiliriz (22).

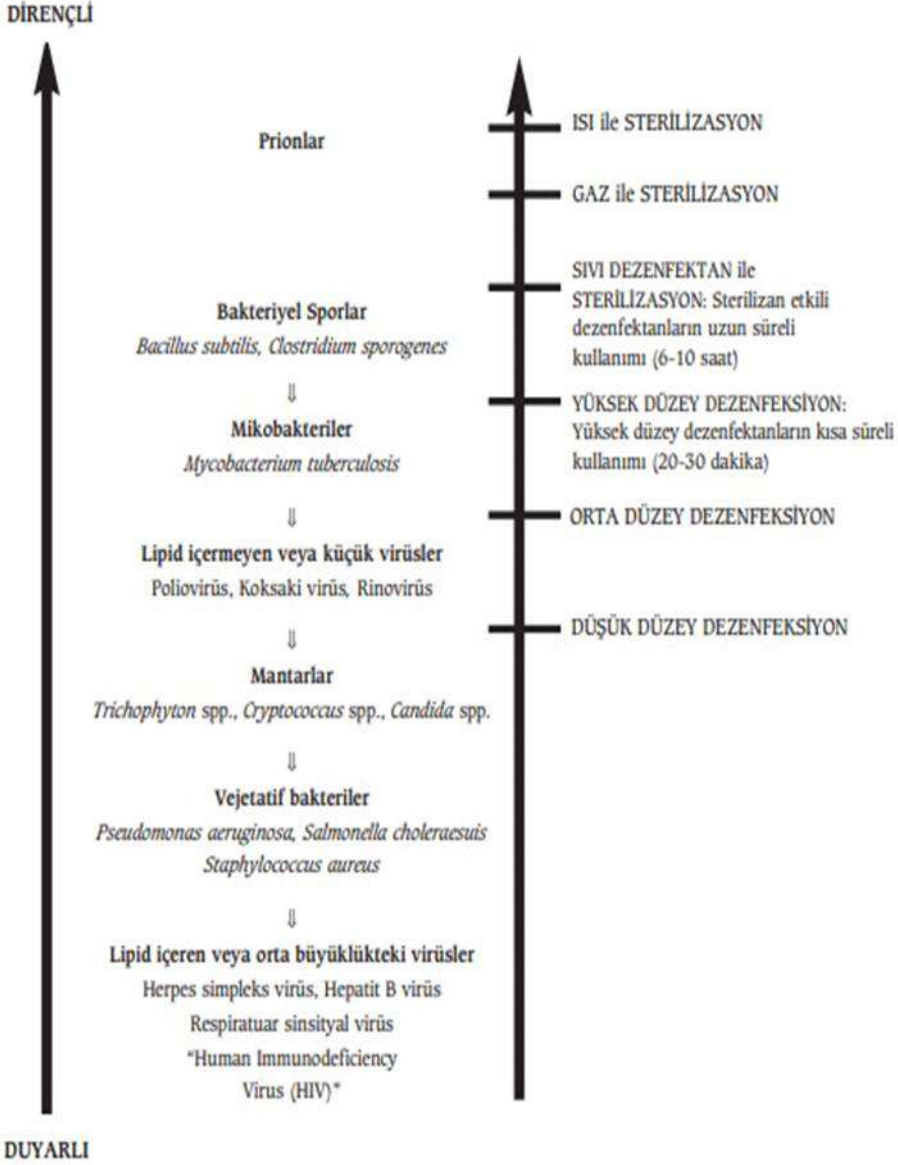
Mikroorganizmaların antiseptik ve dezenfektanlara göstermiş olduğu direnç ve dezenfeksiyon düzeyleri Şekil 4'te gösterilmiştir.

Antibiyotik maddelere karşı oluşan dirençler gibi germisid maddelere karşı da direnç meydana gelmektedir. Bu kazanılmış ve doğal (intrinsik) direnç olarak ayrılmaktadır (11).

Doğal direnç

İçsel bir direnç olup bakteride olağan şekilde meydana gelir (55). Yani antiseptik ve dezenfektan maddelerin mikroorganizmaya temasıyla bağlantısı olmadan doğal olarak antiseptik ve dezenfektan maddeye direnç söz konusudur (11). Biyosit maddeler, hedefe varmaları için patojen mikroorganizmanın dış katmanlarını aşmalıdır. Katmanların yapısı ve komponenti canlının tipiyle ilişkilidir. Bu nitelikleri geçirgenlik engeli ya da madde alınmasını düşüren yer olarak işlev yapabilir. Doğal direncin öteki ve sık görülmeyen sebebi, yapısındaki enzimlerin antiseptik ve dezenfektan maddeyi yıkabilmesidir. Bu dirence canlı kendiliğinden sahiptir. Bu niteliği kromozom ile denetlenir (43).

Bakteri endosporları, mikobakteriler ve gram negatif bakteriler çoğu antiseptik ve dezenfektan maddeye doğal dirençlidir. Prionlar antiseptik ve dezenfektan maddelerin tamamına yakınına dirençlidir. Bunun sebebi; yıkılma ve bozulma işlemlerine ve protein yapıları nedeniyle protezalara dirençli olmasıdır (22). Bakteri endosporlarının korteks ve diğer katmanları doğal direnç gelişiminde önemlidir (50). Gram negatif bakteriler gram pozitiflere göre antiseptik ve dezenfektan maddelere daha dirençlidir. Gram negatif bakterilerin dıştaki membranı daha komplikedir. Bu membran geçirgenlikte barikat işlevi görerek antiseptik ve dezenfektan maddenin hücreden içeri girişini sınırlamaktadır (55).



Şekil 4: Mikroorganizmaların Antiseptik ve Dezenfektan Maddelere Direnci (62)

Kazanılmış direnç

Kromozomlarda oluşan mutasyonlar ve transpozon (sıçrayan gen) yahut plazmid vasıtasıyla farklı bir hücreden genetik materyalin elde edilmesiyle meydana gelen direnç formudur (5,11,63). Mutasyonla kazanılan dirençlerde antiseptik veya dezenfektan maddenin yükseltelen derişimleri ile

mikroorganizmanın maruz kalmasıyla ortaya çıkar. Kuaterner amonyum bileşiklerine dirençli olan *S. marcescens* örnek verilebilir (55). *Salmonella spp.* ve *E.coli*'nin üyesi olduğu Enterobacteriaceae ailesinde plazmidler vasıtasıyla civa, anyonik ve katyonik maddelere direnç oluşmasına sebep olan genler bulunmaktadır. Öte yandan gümüş bileşiklerine de bu yöntemle direnç olduğu belirlenmiştir. Stafilokoklar bu direnç türünün bariz şekilde tespit edildiği mikroorganizmalardır (5, 55).

DEZENFEKTANLARIN ETKİNLİĞİNİN ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN TESTLER

Kullanılmakta olan bütün testlerin asıl amacı farksız olmakla beraber farklı yöntemler geliştirilmiştir. Dezenfektan maddenin formülü, kullanıldığı alan, etkilediği mikroorganizma spektrumu, ortamda bulunan maddelere ilişkili olarak yöntemlerden biri ya da birkaçı kullanılabilir (55).

Testlerin genel prensibi, kullanılacak dezenfektan maddenin sulandırılma oranının etkili olması istenilen mikroorganizmalar ile kıyaslanmasıdır. Değişik temas zamanlarıyla etkileşimleri sonucunda mikroorganizmaların ne kadarının öldüğü ve ölmediği ve hangi derişimlerde dezenfektan solüsyonlarının etkili olduğunu tespit eder. Hedef dezenfektan maddenin antimikrobiyal etkisinin ölçülüp dezenfektan çözeltilerinin etkili olduğu derişimlerinin ve etkili olduğu minimum temas zamanının tespit edilmesidir (55).

Minimal inhibisyon konsantrasyonunu belirleyen testler

Minimal inhibisyon konsantrasyonu testi bakterinin dezenfektan maddeye karşı hassasiyetini nicel olarak ifade eder. Bu test antibiyotiklere karşı olan direnci oldukça iyi göstermekte ancak dezenfektan maddeler için bu test çok sık yapılmamaktadır. Dezenfeksiyon ve antisepsi amacıyla kullanılan maddeler için bu testin sonuçları pek önemli değildir. Antiseptik ve dezenfektan maddelerin sidal olması beklenmektedir ancak bu test bakteriyostatik bakterileri de göstermektedir (11).

Süspansiyon testleri

Belli yoğunluktaki bakteriler için değişik dezenfektan madde derişimleri ve temas zamanlarında bakterinin canlı kalıp kalmadığının tespit edilmesi için yapılan testtir. Süspansiyon testleri kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilmektedir (11).

Kalitatif süspansiyon testi: Dezenfeksiyon için kullanılacak madde ve mikroorganizma sabit bir temas zamanının ardından, bu karışımdan örnek

alınarak pasajlama (alt kültüre alma) işlemi yapılır. Pasajda koloni oluşmuşsa dezenfeksiyon için kullanılacak maddenin yetersiz olduğu anlaşılır. Ancak bir tane dahi ölmemiş bakterinin bulunması da dezenfektanın yetersiz olduğu sonucunu verir. Bu test dezenfektan madde geliştirme sırasında maddenin gerçekten antimikrobiyal etkinlik gösterip göstermediği ve bu etkinlik için süre/konsantrasyon ilişkisini incelemek için primer bir testtir (11).

Kantitatif süspansiyon testi: Dezenfektan maddelerin aktivitelerini ölçmek için en sık kullanılmakta olan testtir. Bakterisit, sporosit ve fungusit etkinliği tespit etme hedefiyle de kullanımı bulunmaktadır. Bu testler ortamda inorganik olmayan maddelerin varlığında da dezenfektan maddenin aktivitesini ölçebilmektedir. *S. aureus* ve *E. coli* gibi test bakterileri dezenfektanın aktivitesini tespit etmek için kullanılmaktadır (27).

Bu testler kullanımı kolay, maliyeti düşük, geniş kullanım alanları olan ve tekrarlanabilen testlerdir. Bu testlerin en büyük dezavantajı konsantrasyon sonuçlarını tam olarak gösterememeleridir. Bu testlerde bakterisidal etki nicel olarak tespit edilmektedir. Farklı kuruluşlarca tanımlanan standart süspansiyon testleri vardır. Ancak bazı testler asıl hayat şartlarını taşımadığı için kapasite ve uygulama testleriyle desteklenmelidir (27).

Sonuç olarak; kantitatif süspansiyon testleri dezenfektan maddelerin bakteri, mantar ve spor üzerindeki sidal aktivitelerini araştırmak için kullanılan testlerdir. Ancak uygulamalarda dezenfeksiyon için kullanılacak maddelerin test sonuçlarının daima güvenilir olmayacağı unutulmamalıdır (27).

KAYNAKLAR

1. Orhan M, Onan Ö. Dezenfektan ve antiseptiklerin kullanımı. <http://bilheal.bilkent.edu.tr/aykonu/ay2010/nisan10/dezenfektan.htm> 26.Aralık.2021.
2. Günaydın M, Gürler B. Hastane infeksiyonlarının kontrolünde dezenfeksiyon, antisepsi, sterilizasyon uygulamaları. *ANKEM Derg* 2008;22(4):221-31.
3. Arıkan S. Temizlik, dezenfeksiyon ve sterilizasyon. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1997;1(2):61-8.
4. Özyurt M. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri. *KLİMİK Derg* 2000;13(özel sayı 1):41-8.
5. Ekizoğlu M. Hastaneden izole edilen çeşitli bakterilerin bazı antiseptik/dezenfektan maddelere duyarlılıklarının araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Gazi üniversitesi, 2000.
6. Abbasoğlu U. Dezenfeksiyon ve dezenfektanlar. İçinde: Abbasoğlu U, Çevikbaş A (editörler). *Farmasötik Mikrobiyoloji 2. Baskı*, Ankara: Efil yayınevi; 2015,71-83.
7. Nakipoğlu Y, Gürler B. Çeşitli dezenfektan ve antiseptik maddelerin antibakteriyel etkinliğinin araştırılması. *ANKEM Derg* 2004;18(4):220-23.
8. Koca A. Çeşitli Dezenfektan Ve Antiseptik Maddelerin İn-Vitro Antibakteriyel Aktivitelerinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2019.
9. Töreci K. Dezenfeksiyon yöntemleri ve seçimi. *ANKEM Derg* 1990;4(3):364-71.
10. Töreci K. Dünden bugüne sterilizasyon, dezenfeksiyon, antisepsi. <https://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2003/01.htm> 8 Mayıs 2022.
11. Saraç S. Sanayide Kullanılan Dezenfektan ve Antiseptik Maddelerin Antimikrobiyal Etkinliğinin Araştırılması. Fen bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2009.
12. Tümay HC, Filazi A. Veteriner Hekimlikte Kulak, Burun, Boğaz Alanında Kullanılan Antiseptikler. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji dergisi*. 2020;8(5):1083-89.
13. Kayan S. Hastanelerde Sık Kullanılan Bazı Dezenfektan Ve Antiseptiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması. Sağlık

- Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2017.
14. Daneyemez O. Ülkemizde Sık Kullanılan Bazı Dezenfektanların Mikrobiyolojik Aktivitelerinin Tespiti Üzerinde Bir Araştırma. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2000.
 15. İrikli S. Bazı Antiseptik Ve Dezenfektanların Antimikrobik Aktivitelerinin İn Vitro Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2004.
 16. Gürler B. Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve antiseptide neredeyiz? *ANKEM Derg* 2006;20(ek2):76-83.
 17. Uçarlar S. İlaç Sanayisinde Sıklıkla İzole Edilen Mikroorganizmaların Tanımı ve Bunların Dezenfektan Maddelere Karşı Duyarlılığının İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul üniversitesi, 1999.
 18. Eryılmaz M, Akın A. Dezenfeksiyon ve antisepti. *Ankara Ecz. Fak. Derg* 2008;37(4):311-31.
 19. Uygun M. Bazı Antiseptik Maddelerin Deri Üzerinden Rezorbsiyonunun İn Vitro Olarak Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 1986.
 20. Kartal ED. Deri Antisepsisinde Yeni Stratejiler. İçinde: Perçin D, Özinel MA, Esen Ş, Öğütlü A, Zenciroğlu D(editörler). 10. Uluslararası Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı 1.Baskı. İstanbul: Arvin yayınevi; 2017, 95-99.
 21. Özyurt M. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri. *KLİMİK Derg* 2000;13(özel sayı 1):41-8.
 22. Ay N. Çeşitli Dezenfektanların El Yıkama Sonrası Antibakteriyel Etkilerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2001.
 23. Esen Ş. El hijyeni ve el dezenfektanları. <https://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2003/09.htm> 8 mayıs 2022.
 24. Abbasoğlu U. Dezenfektanlar: sınıflama ve amaca uygun kullanım alanları. İçinde: Esen Ş, Perçin D, Aydın F, Günaydın M, Zenciroğlu D(editörler). 6. ulusal sterilizasyon dezenfeksiyon kongresi, kongre kitabı. Ankara: bilimsel tıp yayınevi; 2009,109-120.

25. 25-Yirün, A, Erdemli Köse, SB, Erkekoğlu, P. COVID-19'a Karşı Kullanılan Dezenfektanlar ve Toksik Etkileri. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2021;41(4):243-53.
26. Dvorak G. Disinfection 101. Center for Food Security and Public Health. <https://www.cfsph.iastate.edu/disinfection/assets/disinfection101.pdf> 8 mayıs 2002.
27. Mısırlı F. Gıda Üretim Tesislerindeki Farklı Yüzeyle Uygulanan Değişik İçerikli Dezenfektanların Bazı Patojen Mikroorganizmalar Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni Ve Teknolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2009.
28. Morton HE. The relationship of concentration and germisidal efficiency of ethyl alcohol. *Ann NY acad sci.* 1950;53:191-96.
29. Çetinkaya N. Kanatlı Kesim Hattında Kullanılan Bazı Alet Ve Ekipmanlarda Sanitasyon İşleminin Kontrolü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Besin Hijyeni Ve Teknolojisi Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2017.
30. Aksoy A. Kanatlı Salmonella'ları Üzerine Dezenfektanların Etkisinin Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2015.
31. McDonnell G, Russell, AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews*,1999;12(1);147-79.
32. Topaç T. Alkol Bazlı El Antiseptiklerinin Ulusal/Uluslararası Standartlar İle İn Vivo Ve İn Vitro Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2013.
33. Rutala WA, Weber, DJ. Disinfection, Sterilization, and Control of Hospital Waste. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2015:3294–3309.e4.
34. Soysal S, Bakır M. Sağlık hizmetlerinde el yıkama ve el hijyeni. *Hastane infeksi derg*, 2003;7(3):118-30.
35. *Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon(DAS) Derneği*. Sterilizasyon dezenfeksiyon rehberi 2015, 1.baskı 2015: 40-8.
36. Perçin D, Esen Ş. Güncel Dezenfektanlar Ve Dezenfeksiyon Uygulamalarındaki Sorunlar. *ANKEM derg* 2009;23(2):89-93.

37. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks Associated With Contaminated Antiseptics And Disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007;51(12):4217-4224.
38. Aydoğan F, Şenışık NE. Hareketli Ortodontik Aygıtları Temizleme Yöntemleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(3):45-53.
39. Özbek AÖ. Yüzey Dezenfektanlarının Bakterisidal Etkinliğini Belirlemede Kapasite, Taşıyıcı Ve Süspansiyon Yöntemlerinin Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi, 1997.
40. Ünlü söğüt M. Jermisid ajanlardan katyonik deterjanlar. *Journal of experimental and clinical medicine*. 2013;30(1s):75-79.
41. Cengiz S, Aksu Olcay F. Geleneksel ve Dijital Ölçülerin Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon İşlemleri. *Dental And Medical Journal-Review* 2021;3(2):52-65.
42. Karağaç E, Küçükesmen Ç. Diş Hekimliği Kliniklerinde Sterilizasyon Ve Dezenfeksiyon. *European Annals Of Dental Sciences*. 2013;40(1):35-42.
43. Öztürk R. Antiseptik ve dezenfektan maddelere karşı direnç sorunu. <https://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2002/005.pdf>. 8 mayıs 2022.
44. Avcı D. Bazı Antiseptik Ve Dezenfektanların Antibakteriyel Etkinliklerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, 2015.
45. Kaya H. Bazı Antiseptik Ve Dezenfektanların Vankomisin Dirençli Enterokoklar(Vre) Üzerine Etkinliklerinin Araştırılması. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2016.
46. Sökücü N. El Hijyeni ve Deri Antiseptisi. *ANKEM Derg* 1990;4(3):379-84.
47. Petric M, Stephens G, Mcintyre L, Fung J. A guide to selection and use of disinfectants. BC Center for Disease control. <http://www.mtpinnacle.com/pdfs/disinfectant-selection-guidelines.pdf>. 8 mayıs 2022.
48. Rutala WA, Weber DJ. Selection of the ideal disinfectant. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):855-65.
49. Altındış M. Hemsireler İçin Mikrobiyoloji, 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010,29-52.

50. Saniç A. Hangi dezenfektan?nasıl? *ANKEM Derg* 2006;20(ek2):89-93.
51. Kadyrov M. Sodyum Hyaluronat İçeren Antiseptik Gargaranın, Klorheksidin Glukonat İçeren Antiseptik Gargara İle Alt Gömülü 3. Molar Diş Operasyonunda Postoperatif Dönemde Kıyaslamalı Olarak Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2019.
52. Alpöz A, Eronat C. Diş Çürüğünden Korunmada Klorheksidin Kullanımı-Chlorhexidine Use In Prevention of Dental Caries. *Journal of İstanbul University Faculty Of Dentistry* 2013;29(4):261-64.
53. Abbasoğlu U. Dezenfeksiyon ve dezenfektanlar. İçinde: Abbasoğlu U, Çevikbaş A(editörler). *Farmasötik Mikrobiyoloji 2. Baskı*, Ankara: Efil yayınevi; 2015,71-83.
54. *Dezenfeksiyon antisepsi sterilizasyon(DAS) derneği*. 4. Ulusal Sterilizasyon dezenfeksiyon kongresi kongre kitabı. 1.baskı 2005:200-206.
55. Arslan N. Çeşitli Dezenfektanların Antimikrobiyal Etkinliklerinin in vitro Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2017.
56. Demirbaş F. Piyasadan ve Eczanelerden Alınan Çeşitli El Dezenfektanlarının Mikrobiyolojik Etkilerinin Karşılaştırılması. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Bitirme Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2013.
57. Gürler B. Mikroorganizmaların dezenfektan maddelere karşı oluşturduğu direnç. *Hastane İnfeks Derg* 2003; 7(3)137-40.
58. Kuzucu Ç, Baktır E, Uncu H, Acar N, Erdinç FŞ. Nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen gram-negatif ve nonfermentatif basillere karşı antiseptik ve dezenfektanların etkinliğinin karşılaştırılması. *Hastane İnfeks Derg* 2001;5(4):308-14.
59. *Dezenfeksiyon antisepsi sterilizasyon(DAS) kongresi*. 5.sterilizasyon dezenfeksiyon kongresi kongre kitabı. 1. Baskı 2007:111-119.
60. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 5.Baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 2009,35-60.
61. Eryılmaz M. Akın A, Arıkan Akan Ö. Bazı dezenfektanların nozokomiyal enfeksiyon etkeni *staphylococcus aureus* ve *enterococcus spp.* İzolatları üzerine olan etkilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):454-60.

62. Günaydın M. Dezenfeksiyon kontrolü: dezenfektan solüsyonları nasıl seçilmeli, nasıl denetim yapılmalı? *Hastane İnfeks Derg* 2003;7(4):189-94.
63. Alp Ő. Antiseptik ve dezenfektanlara karşı bakteriyel direnç. *Mikrobiyol Bul* 2007;41(1):155-61.

Bölüm 13

Hiperlipidemi Tedavisi

Ahmet Numan DEMİR¹

¹ Uzm. Dr, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Bilim Dalı,
e-mail: ahmet.demir1@iuc.edu.tr, ORCID-ID: 0000-0002-9997-7051

ÖZET

Tüm hiperlipidemi hastalarında başlangıç tedavisi uygun bir diyetdir. Hafif hiperkolesterolemili birçok hastada, lipoprotein seviyelerini kontrol etmek için diyete uyum yeterlidir. Tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz önerilmelidir. Ancak şiddetli hiperkolesterolemili hastaların çoğu ilaç tedavisine ihtiyaç duyar. İlaç başlanan hastalarda da diyete devam edilmelidir. Hiperlipideminin medikal tedavisinde pekçok ajan bulunmaktadır. Hiperlipidemi formuna uygun olarak monoterapi veya kombinasyon tedavileri verilebilir. Yaşam tarzı değişikliği, diyet ve tolere edilebilen maksimum medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan hiperlipidemi olgularında aferez uygulamaları gündeme gelir. Lipid aferezi ve plazmaferez uygulamaları yaklaşık 40 yıldır şiddetli dislipidemi tedavisinde kullanılmaktadır. Güçlü kolesterol düşürücü ilaçların varlığı nedeni ile kullanımı son derece sınırlı sayıda hastadadır. Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda, şiddetli lipoprotein (a) yüksekliği olan hastalarda ve şiddetli hipertrigliseridemili hastalarda aferez uygulamaları hayat kurtarıcıdır. Bu bölümde hiperlipidemi hastalarında kullanılabilecek tedavi enstürmanları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, Lipid aferez, Medikal tedavi, Plazmaferez

GİRİŞ

Tüm hiperlipidemi formlarında başlangıç tedavisi uygun bir diyetdir. Hafif hiperkolesterolemili birçok hastada, lipoprotein seviyelerini kontrol etmek için diyete uyum yeterlidir. Şiddetli hiperkolesterolemili hastaların çoğu ilaç tedavisine ihtiyaç duyar. İlaçların tam potansiyeline ulaşmak için diyete devam edilmelidir.

Çocuk doğurma çağındaki kadınlara lipid düşürücü ajanların potansiyel teratojenite riski hakkında bilgi verilmelidir. Tedavi yalnızca hamilelikten aktif olarak korunuluyorsa verilmelidir. Emziren annelere de ilaç verilmemelidir. Hipertrigliseridemili hastalarda östrojen içeren kontraseptiflerden kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır (Jacobson TA, 2014:473). Ancak şiddetli hiperkolesterolemili hastaların çoğu ilaç tedavisine ihtiyaç duyar. İlaç başlanan hastalarda da diyete devam edilmelidir. Hiperlipideminin medikal tedavisinde pekçok ajan bulunmaktadır. Hiperlipidemi formuna uygun olarak monoterapi veya kombinasyon tedavileri verilebilir.

Hiperlipideminin Medikal Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

Kolesterol biyosentezi yolunda anahtar bir enzim olan HMG-CoA redüktazın yarışmacı inhibitörleri olarak işlev görürler. Bunlardan lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin ve rosuvastatin kullanım için onaylanmıştır. Kolesterol biyosentezinin inhibisyonu, karaciğerdeki yüksek afiniteli düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinde bir artışa neden olur, LDL'nin plazmadan uzaklaştırılmasını artırır ve LDL üretimini azaltır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolde ılımlı artışlar ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerinde sınırlı düşüşler elde edilebilir. Trigliserid düzeyini %10-20 oranında azaltır. Bu ilaçların şiddetli hipertrigliseridemi olan hastalarda kayda değer bir etkisi yoktur. Redüktaz inhibitörlerinin kolesterolden bağımsız etkilerinin bazıları, aterosklerotik lezyonların stabilitesini artırır ve endotel disfonksiyonun iyileştirir, oksidatif stres ve vasküler inflamasyonun azaltır. Akut koroner sendromlu tüm hastalarda kolesterol seviyesinden bağımsız olarak bir redüktaz inhibitörü ile tedaviye hemen başlanmalıdır. Statinlerin monoterapi olarak kullanıldığı bir dizi çalışmada, ilk kez veya tekrarlayan miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon, aterosklerotik inme veya kardiyak ölüm dahil olmak üzere sonlanım noktalarında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. LDL kolesterol düzeylerinin kabul edilen hedeflere veya altına düşürülmesi, hastaların 3 ile 5

yıllık süresi boyunca yeni koroner olaylarda yaklaşık %35'lik bir azalma sağladı (Boekholdt SM, 2014:485–494).

Bu ilaçlar, hiperkolesterolemi tedavisi için en etkili oral ajanlardır. Doz artırıldıkça etkinlikleri artar. Niasin, ezetimib veya reçine ile birleştirildiğinde etkileri önemli ölçüde artar. LDL reseptör kusurları olan hastalar genellikle daha yüksek dozlar gerektirir. Emziren, hamile olan veya hamile kalma olasılığı olan kadınlara bu ilaçlar verilmemelidir (Boekholdt SM, 2014:485–494).

Bu ajanlar genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. Genellikle geçici olan yan etkiler, döküntüleri ve bağırsak fonksiyonundaki değişikliklerdir. Belirgin olarak yükselmiş kreatin kinaz (CK) seviyelerine sahip miyopati, seyrek olarak meydana gelir ve sıklıkla Solute Carrier Organik anyon taşıyıcı ailesi, üye 1B1 (SLCO1B1) geninin mutasyonlarıyla ilişkilidir. Nadiren, miyopati, miyoglobüri ve böbrek yetmezliği ile rabdomiyolize ilerleyebilir. Statin tedavisi ile ilişkili nadir görülen yan etkilerin arasında, aşırı duyarlılık sendromları (Lupus benzeri sendromlar ve dermatomizit) ve otoimmün miyopati vardır. Otoimmün miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü ve ağrı ile prezente olur, statin kesildikten sonra HMG CoA redüktaz antikor pozitifliği devam eder ve immünosupresif tedaviye iyi yanıt verir. Siklosporin, fibrik asit türevleri, makrolidler, HIV proteaz inhibitörleri, nefazodon, verapamil ve ketokonazol ile belirli redüktaz inhibitörleri alan hastalarda miyopati insidansında artış vardır. Metabolizma için sitokrom P450 3A4 ile rekabet eden diğer ilaçların da aynı etkiye sahip olması beklenebilir. Pravastatin ve rosuvastatin, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolizma için bu ajanlarla rekabet etmediğinden, onlarla uyumlu görünmektedir. Fluvastatin başlıca sitokrom P450 2C9 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, bu yolu kullanan yarışmacı inhibitörler, bu redüktaz inhibitörünün birikmesine neden olabilir. Orta derecede miyopati, statin tedavisinin kesilmesiyle genellikle hızla geri dönüşümlüdür.

Plazmadaki küçük CK aktivite artışları, özellikle ağır fiziksel aktivite ile daha sık görülür. Tedaviye başlamadan önce CK seviyeleri ölçülmeli ve seçilmiş hastalarda düzenli aralıklarla izlenmelidir. Daha yaşlı hastalar, daha yüksek dozlar ve birden fazla ilaç kullananlar, diyabet veya böbrek yetmezliği olanlar ve başlangıçta yüksek CK seviyelerine sahip olanlar daha sık takip edilmelidir. Statinle ilişkili bir miyopati CK yükselmeden de ortaya çıkabilir.

Bazı hastalarda serum aminotransferazlarında aralıklı orta düzeyde (normalin 3 katına kadar) yükselmeler meydana gelebilir. Hasta asemptomatik ise, sık aralıklarla (1 ila 2 ayda bir) takip edilir ve seviyeler stabil ise tedaviye devam edilebilir. Bazılarının altta yatan karaciğer hastalığı veya alkol kullanım öyküsü

olan hastaların yaklaşık %2'sinde aminotransferaz aktivitesi sınırının 3 katını aşabilir. Bu durum 3 ay veya daha uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkabilir, şiddetli hepatik toksisiteye işaret edebilir. Bu hastalarda redüktaz inhibitörü kesilmelidir. Bu ajanlar, aktif karaciğer hastalığı varlığında kontrendikedir ve karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Büyük cerrahi için hastaneye yatış sırasında geçici olarak kesilmelidirler.

Büyük ölçekli çalışmalarda, plasebo alanlara kıyasla statinlerle tedavi edilen kişilerde tip 2 diyabet insidansının arttığı görülmüştür. Bu etki daha yaşlı bireyler arasında daha fazlaydı. Statin alan hastalarda HgbA1c'nin periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir (Boekholdt SM, 2014:485-494).

Fibrik Asit Türevleri

Fibratlar, bir nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR)- α agonistidirler. PPAR- α aktivasyonu, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler. PPAR alfa için ligandlar olan gemfibrozil ve fenofibrat, yağ dokusunda lipolizi azaltır, dolaşımdaki trigliserit düzeylerini düşürür ve LDL'de orta düzeyde azalmalara neden olur. HDL seviyelerinde orta dereceli artışlara neden olurlar. Gemfibrozil kullanan bireylerde primer ve sekonder koroner olayları azaldığı görülmüştür. Fenofibratların hem lipidler üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı hem de lipidler üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak antiapopitotik, antioksidan, antiinflamatuvar, antianjiyojenik aktivite ve kan retinal bariyer üzerinde koruyucu etkileri nedeniyle diyabetik retinopatide olumlu etkileri söz konusudur (Keech A, 2005:1849-1861).

Fibratlar, şiddetli endojen lipemi, ailesel disbetalipoproteinemi ve kombine hiperlipidemisi olan hastaların tedavisinde faydalı olabilir. Olağan gemfibrozil dozu günde iki kez 600 mg'dır. Fenofibratın dozu preparata göre değişir (Keech A, 2005:1849-1861).

Deri döküntüleri, gastrointestinal semptomlar ve kas semptomlarının yanı sıra kan diskrazileri ve yüksek aminotransferaz ve alkalın fosfataz seviyeleri olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlar kumarin ve indandion antikoagülanlarının etkilerini artırır ve safra taşı oluşumunu artırır. Fibratların belirli redüktaz inhibitörleriyle birlikte kullanımı miyopati riskini artırır. Fenofibrat, sitokrom metabolizması açısından en çok pravastatin veya rosuvastatin ile uyumludur. Hamilelik ve emzirme döneminde fibratlardan kaçınılmalıdır ve böbrek veya şiddetli karaciğer hastalığı varsa kontrendikedir (Keech A, 2005:1849-1861).

Safra Asidi Tutucuları

Safra asidi bağlayıcılar olan kolesevelam, kolestiramin ve kolestipol safra asidini bağlayıcı reçinelerdir. Safra asidi bağlayıcılar, bağırsaktan emilmezler ve sindirim enzimlerinden etkilenmezler. Safra asitlerine bağlanarak enterohepatik döngüyü bozarlar, böylece kolesterolün bağırsaktan emilimi engellenir. Safra asidinden yoksun kalan karaciğer kendi kolesterol havuzunu kullanarak safra asidi sentezler ve böylece LDL-reseptör ekspresyonu artar. Bu da kanda LDL-K düzeylerinde düşüşe yol açar (Mazidi M, 2017:850-857).

Tek bir ajan olarak verildiğinde, yeni koroner olaylarda mütevazı bir azalma meydana gelebilir. Bir statin ve/veya niasin ile kombine rejimlerde verildiğinde, anjiyografi ile koroner arter plaklarının gerilediği gösterilmiştir (Mazidi M, 2017:850-857).

Maksimum doz olan 24 gr kolestiramin, 20 gr kolestipol veya 4.5 gr kolesevelam LDL-K'de %18-25'lik düşüş sağlar. Kolesevelam aynı zamanda DM hastalarında kan şekerinde düzelme de yapar. Kardiyovasküler olumlu etkileri, gerçekleştirilen araştırmalarda gösterilmiştir. Emziren ve gebe kadınlarda sistemik emilim olmadığı için lipid düşürücü ilaç olarak safra asidi bağlayıcıları tercih edilmelidir. Kolestiramin transplant hastalarında kombinasyon tedavisi olarak diğer antihiperlipidemikler ile kullanılabilir. Tek başına kullanımı çok fazla etkin değildir. İmmunosupresanlarla ilaç etkileşimine dikkat etmek gerekir (Mazidi M, 2017:850-857).

Gaz, kabızlık ve bulantı sık izlenen yan etkileri olup hastalar tarafından bu ilaçların kullanımı önündeki en sık engeller arasında yer alırlar. Yağda eriyen vitaminlerde eksikliğe yol açabilirler ve amiodoron, digoksin, warfarin, tiyazidler, beta blokerler ve levotiroksin gibi pek çok ilacın emilimini bozarlar. İlaç dozu yükseldikçe yan etki görülme sıklığı da artmaktadır. Yan etkilerinin azaltılması için safra asit sekestranlarının düşük dozda başlanıp dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. Yemekle birlikte 30 dakika içinde alınmaları önerilmektedir. Birlikte kullanılan ilaçların emilimlerinin etkilenmemesi için safra asit sekestranlarından ya 4 saat önce ya da en az 1 saat sonra alınması uygundur. Ucuz ve güvenli ilaçlar olmalarına rağmen yol açtıkları yan etkiler nedeni ile zor tolere edilirler. Kısmen yeni bir ilaç olan kolesevelamın daha iyi tolere edildiği, gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu ve birlikte alınan diğer ilaçların emilimini daha az etkilediği düşünülmektedir. Trigliserid (TG) düzeylerinde artışa neden olabildikleri için yüksek TG varlığında kullanımlarından kaçınılmalıdır. Serum TG düzeyi 300 mg/dL'i aşan durumlarda safra asidi sekestranlarının kullanılmaması ve tedavi sırasında serum TG düzeyi 400 mg/dL'i aştığında kesilmesi önerilir (Mazidi M, 2017:850-857).

Niasin (Nikotinik asit)

Niasin, trigliseritten zengin lipoproteinlerde büyük miktarda ve daha az ölçüde LDL'de azalma sağlayabilir. VLDL sekresyonunu inhibe eder. Sterol atılımını akut olarak artırır, yeni bir kararlı durum oluşana kadar doku havuzlarından kolesterolü harekete geçirir ve kolesterol biyosentezini azaltır. Safra asidi bağlayıcı reçinelerle birlikte verildiğinde bile hepatik kolesterol üretiminde sürekli bir azalmaya neden olabilmesi, muhtemelen bu ajanların tamamlayıcı etkisinin önemli bir özelliğidir. HDL seviyeleri, özellikle HDL2, önemli ölçüde artar, bu da fraksiyonel katabolik hızlarındaki bir düşüşü yansıtır. Niasin, trombotik olayların önlenmesinde değerli olabilecek bir etki olan doku plazminojen aktivatörünün üretimini uyarır. Küçük, yoğun LDL, tedavi sırasında daha büyük çaplı partiküllere dönüştürülür. Niasin, Lipoprotein (LP) (a) düzeylerini önemli ölçüde ancak değişken bir şekilde azaltabilir. Tek bir ajan olarak Niasin verildiğinde ölümcül olmayan, tekrarlayan koroner olaylarda önemli bir azalma sağlamıştır. Niasinin bir reçine, bir statin veya her ikisi ile birlikte verildiği anjiyografik çalışmalarda, koroner lezyonlarda anlamlı gerileme veya ilerlemede azalma yaptığı bildirilmiştir (AIM-HIGH Investigators, 2011:2255–2267).

Gereken niasin dozu tanıya göre değişir. Heterozigot hiperkolesterolemide LDL üzerindeki optimum etki, genellikle günde 4.5-6 g niasin, bir reçine veya redüktaz inhibitörü ile birleştirildiğinde elde edilir. Hiperkolesterolemi, disbetalipoproteinemi, hipertrigliseridemi ve hipoalfalipoproteinemide 1.5 ila 3.5 g/gün sıklıkla dramatik bir etkiye sahiptir. Niasin kutanöz kızarıklığa neden olduğundan, genellikle yemeklerle birlikte günde 3 kez 100 mg'lık bir dozda başlanır ve 7 ila 10 gün içinde istenen doza yükseltilir. Belirli bir dozda stabilize edildiğinde birçok hastada kızarıklık olmaz veya sadece ara sıra olur, ancak çoğu zaman kızarıklığın geçmesi için yaklaşık 3 g/gün dozuna ulaşılmalıdır. Flushing prostaglandin aracılı olduğundan, tedavi başlatıldığında veya doz artırıldığında her dozdan 20-30 dakika önce verilen 0,3 g aspirin (veya diğer siklooksijenaz inhibitörlerinin eşdeğer dozları) bu semptomu hafifletebilir. Hastaya kızarmanın zararsız bir kutanöz vazodilatasyon olduğu ve ilacın günde 2 veya 3 kez yemeklerle birlikte alınması gerektiği konusunda danışmanlık yapmak önemlidir. Her koşulda günlük maksimum doz 6.5 g'dır. Uzatılmış salımlı bir niasin olan Niaspan, günde 2 g'a kadar olan dozlarda güvenli görünmektedir (AIM-HIGH Investigators, 2011:2255–2267).

Bazı hastalarda serum glutamik aminotransferaz veya alkalik fosfataz aktivitelerinde klinik olarak anlamlı görünmeyen normalin üst sınırının 3 katına kadar geri dönüşümlü yükselmeler vardır. 15 yıla kadar sürekli olarak tedavi edilen bir grup hastada, bu tür enzim anormalliklerine rağmen önemli bir

karaciğer hastalığı gelişmedi. Nadiren, hastalarda halsizlik, iştahsızlık ve mide bulantısı ile prezente olan kimyasal bir hepatit gelişir. Aminotransferaz seviyeleri önemli ölçüde yükselir ve lipoprotein seviyeleri aniden düşebilir. Bu durumda tedavi durdurulmalıdır. Hastaların %20'de, asemptomatik olma eğiliminde olan hafif hiperürisemiye görülür. Daha nadir olarak akut gut atağını presipite edebilir. Gut hikayesi olanlarda kullanılmamalıdır. Bazı hastalarda tedavi sırasında orta derecede kan şekeri yükselir. Latent tip 2 diyabetes mellitusu olanların dışında bu durum tersine çevrilebilir. İnsülin rezistansı olan hastalarda niasin kullanımı dikkatle düşünülmelidir. İnsülin alan diyabetik hastalar sıklıkla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Daha yaygın bir yan etki, H2 blokerlerine ve antasitlere iyi yanıt veren gastrik irritasyondur. Alüminyum içeren antasitlerden kaçınılmalıdır. Nadiren hastalarda akantozis nigrikans gelişir ve bu genellikle ilaç kesildiğinde düzelir. Bazı hastalarda niasin alırken, çoğunlukla atriyal olmak üzere kardiyak aritmiler olabilir. Geri dönüşümlü maküler ödem nadiren tanımlanmıştır. Niasinin temel bir metaboliti, N-metilkotininamid ve metil gruplarını tüketerek makrositik eritrositlerin üretimine yol açar. Nikotik asit ile vazodilatator tedavi alanlarda hipotansiyon ve unstabil anjina pectoris alevlenmesi görülebilmektedir. Ayrıca doz bağımlı olarak plazma homosistein düzeyini artırıcı etkisi lipid profili üzerine olan olumlu etkilerini faydasız kılabilir (AIM-HIGH Investigators, 2011:2255–2267).

Peptik ülser veya hepatik parankimal hastalığı olan hastalarda niasin kullanımından kaçınılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak karaciğer fonksiyonu, ürik asit ve kan şekeri kontrol edilmelidir (AIM-HIGH Investigators, 2011:2255–2267).

Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri, PPAR alfa için ligandlardır. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), trombosit reaktivitesinin güçlü inhibitörleridir. Hipertrigliseridemiye tedavi edici özelliklere sahiptir ve iskemik miyokarda ölümcül aritmilere karşı koruma sağlayabilir.

Ağır endojen veya karışık lipemisi olan bazı hastalarda, 3 ila 4 g/d EPA ve DHA 3 ila 4 g/d dozlarında trigliserit düzeylerinde önemli düşüşler sağlar. İlaç öğünlerle birlikte bölünmüş dozlarda verilmelidir (Kris-Etherton PM, 2002:2747–2757).

Kolesterol Absorpsiyon İnhibitörleri

Bu sınıfın ilk ilacı olan ezetimib, bir kolesterol emilim inhibitörüdür. Yağda eriyen vitamin emilimini bozmaksızın diyetle alınan kolesterolün ve biliyer kolesterolün intestinal emilimini bloke eder. İnce barsak fırçası yüzeyinde ve

karaciğerde kolesterolün hücre içine alımından sorumlu NiemannPick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder. Bu şekilde karaciğere dönen kolesterol miktarı azalır ve karaciğerde LDLR ekspresyonu artar ve LDL-K'nın kandan temizlenmesini hızlandırır. Son araştırmalar ezetimibin yeni koroner olayların azalmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Önerilen doz günde tek sefer 10 mg'dır. Sabah veya akşamları yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Ezetimib gerek tek başına gerekse statin tedavisi ile beraber kullanıldığında LDL-K düşüşü yanı sıra HDL-K seviyesini artırır, TG seviyesini düşürür. Ezetimib, maksimum doz statin ile yeterli lipid düşüşü sağlanamayan veya statin kullanamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak önerilebilir. Ailevi hiperkolesterolemide yüksek doz statin ile beraber kullanılabilir, transplantasyon hastalarında ise ikinci ilaç olarak gerektiğinde statin tedavisine ilave olarak verilebilir. Bu hasta grubunda siklosporin kullanımı ezetimib düzeyini 2-12 kat artırabilir.

Genellikle iyi tolere edilen, güvenilir bir ilaçtır. Majör bir yan etkisi bulunmayan ezetimib diyareye, özellikle statinlerle birlikte kullanıldığında orta dereceli transaminaz yüksekliğine, baş ağrısına ve kas ağrısına neden olabilir. Karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik ve yorgunluk, tek başına ezetimib kullanımında yaygın görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Sitokrom P450 yoluyla metabolize olmadığı için; Statinler, fibratlar, amiodaron ve amlodipin gibi bu yolla metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girmez. Yaş, cinsiyet ve ırk gibi değişkenlerin ezetimibin farmokinetiği üzerine belirgin etkisi yoktur. Hafif karaciğer ve renal yetmezlikte doz değişikliğine gerek yoktur. Statinlerin farklı dozları ile kombine edilebilir. Gebelik ve ciddi karaciğer hastalığında kontrendikedir. İlaça bağlı yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği literatürde bildirilmekle beraber bu durum daha çok beraberinde kullanılan statine bağlanmıştır (Ponticelli C, 2008:257-267).

PCSK9 Monoklonal Antikor

Protein convertase subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9), hücre zarında LDL reseptörüne bağlanan ve onu yıkım için lizozoma taşıyan ve zara geri dönüşümünü engelleyen yerleşik bir proteindir. Ailevi hiperlipidemi olgularının bir kısmında PCSK9 fonksiyon artışı mutasyonu saptanması sonrasında PCSK9 sistemi dikkati çekmiştir. Ardından PCSK9 fonksiyon kaybı mutasyonu olan kişilerde çok daha düşük LDL-K düzeyleri ve ASKVH riskinde azalma saptanmış olması dikkatleri bu sistem üzerinde daha da yoğunlaştırmıştır. PCSK9'a karşı hümanize monoklonal antikorlar, aktivitesini inhibe ederek, en azından bir miktar LDL reseptör aktivitesine sahip bireylerde LDL seviyelerinde büyük düşüslere

yol açar. Bu ajanların klinik kardiyovasküler hastalığı veya statin intoleransı olup primer hiperkolesterolemisi olan veya LDL-K'u hedefte olmayan kişilerde kullanılır. Diğer lipid düşürücü ajanlar statin ve/veya ezetimibe ile birlikte verilebilirler. Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar, toplam yeni koroner olaylarda bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır.

İki preparat mevcuttur, alirocumab ve evolocumab. İlkinin dozu 2 haftada bir 75 veya 150 mg sc'dır, ikincisinin dozu 2 haftada bir 140 mg sc'dır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde yanma ve ağrı, geçici grip benzeri sendrom, üst solunum yolu enfeksiyonu, karaciğer enzimlerinde artış ve kas ağrısı gibi yan etkiler bildirilmiştir (Ponticelli C, 2008:257-267).

Mikrozomal Triglicerid Transfer Proteini (MTTP) İnhibisyonu

Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP), bağırsaklarda ve karaciğerde TG'lerin apo B üzerine taşınmasını kolaylaştırarak VLDL ve şilomikron (ŞM) yapımını artıran bir proteindir. Bu protein lomitapid tarafından inhibe edilir. Lomitapid, ŞM ve VLDL'nin sentezini inhibe eder, LDL-K düzeylerini azaltır. PCSK9 inhibitör tedavisine yanıt vermeyen homozigot AH'lı bireylerde ve diğer tedavilere yanıt vermeyen ciddi HTG olgularında yararlı olabilir. Bir statin ile kullanılabilir.

Dozaj oral olarak günde 5 mg ile başlar ve günde maksimum 60 mg'a yükseltilir. En sık yan etki, hepatotoksitedir. Vitamin takviyesi alınmazsa yağda çözünen vitamin eksikliğine neden olabilir. Embriyotoksik olması nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda etkin kontrasepsiyon altında uygulanmalıdır (Cuchel M, 2013:40-46).

Antisens Apo B İnhibitörleri

Mipomersen, apo B'nin mRNA'sına doğrudan bağlanarak apo B yapımını engeller. Karaciğerde VLDL sentezini azaltarak periferdeki VLDL, IDL, LDL ve apo B düzeyini azaltır. LDL reseptör aktivitesinin yokluğunda etkili olması beklenir. Standart lipid düşürücü tedavilere ve PCSK9 inhibitörlerine yanıt vermeyen homozigot AH hastalarında kullanımı düşünülmelidir.

Doz haftada bir kez 200 mg sc'dır. Olası yan etkileri içinde enjeksiyon yeri reaksiyonu ve grip benzeri sendrom sayılabilir. En önemli yan etkisi ise karaciğer toksisitesidir. Karaciğerde yağlanma ve karaciğer enzimlerinde artış beklenen yan etkiler arasındadır. Hepatotoksite riski olan diğer ilaçlarla birlikte verilmemeli, verilecekse karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenmelidir.

Kolesterilester transfer protein (KTP) inhibitörleri

Kolesterilester transfer proteininin görevi; VLDL, LDL ve HDL arasında kolesterol esterlerini ve TG transferini gerçekleştirmektir. Kolesterilester transfer protein inhibisyonu LDL-K düzeylerini azaltırken HDL-K düzeylerini artırmaktadır. Kolesterilester transfer protein inhibisyonu bugüne kadar HDL-K düzeylerini en fazla arttıran yöntemdir. Bu grupta torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib ve evacetrapib yer almaktadır. Anacetrapib ile yapılan çalışmada major koroner olaylarda azalma olduğu görülmüştür. Evacetrapib ve dalcetrapibin AKS'li olgularda belirgin etkinlik göstermediği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda torcetrapibin mortaliteyi artırdığı görülmüştür (Wanner C, 2014:1303-1309).Lipid metabolizma bozukluklarının klinik önemi, esas olarak lipoproteinlerin aterogenezdaki rolünden ve bununla ilişkili koroner ve periferik vasküler hastalık riskinden kaynaklanmaktadır. Şiddetli hipertrigliseridemi ile ilişkili büyük ölçüde artan akut pankreatit riski, müdahale için ek bir göstergedir. Bozulmuş lipid metabolizması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında da kritik bir unsurdur. Dislipideminin karakterize edilmesi, uygun tedavinin seçilmesi için önemlidir ve alta yatan primer klinik bozukluklara dair ipuçları sağlayabilir (Marx, 2022:229).

Hiperlipidemi tedavisinde aferez uygulamaları

Dislipidemi açısından aferez kullanımını gerektiren iki önemli hasta grubu mevcuttur. Birinci hasta grubu düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) yüksekliliği olup medikal tedavi ile tedavi hedefine ulaşılamayan belirlenmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) bulunan veya kardiyovasküler açıdan yüksek riskli hastalardır. İkinci grup ise hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit tanılı veya medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan ve daha önce pankreatit öyküsü olan ciddi hipertrigliseridemi olan vakalardır. Dislipidemide aferez uygulamaları plazmaferez veya LDL-aferezi olarak iki şekilde olabilir.

Plazmaferez

Standart diyet ve maksimum doz statin tedavisine rağmen tedavi hedefine ulaşılamayan ASKVH olgularında uygulanabilir, nonspesifik bir tedavi yöntemidir. Plazma değişimi sırasında LDL-K ve trigliserid azalırken, albumin, immunoglobulinler, koagülasyon faktörleri, fibrinolitik faktörler gibi önemli plazma proteinleri ve yanı sıra yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL-K) de azalır. Her aferez seansında LDL-K düzeylerinde yaklaşık %50 oranında düşme sağlanır. Nonspesifik bir yöntem olması plazmaferezin en önemli sınırlılığıdır. Albumin ya da taze donmuş plazma (TDP) ile yapılabilir. Değişecek volüm plazma hacminin 1-1.5 katı olacak şekilde replasman seçilir. Hastanın plazma

volümü, hematokrit ve kilodan hesaplanmaktadır. 1 Ü TDP 200-250 cc'dir (Stefanutti C, 2011:3-7).

DL aferezi

Tıbbi tedaviye rağmen hedef değerlere ulaşamayan dirençli veya statin intoleransı olan ASKVH olgularında, LDL-K düzeylerini düşürmek için etkin bir yöntemdir. Maksimum doz statin, ezetimib ve PCSK9 inhibitörü tedavisiyle LDL-K düzeyleri hedefte olmayan hastalarda önemli bir seçenektir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimini yavaşlatması yanı sıra kolesterol ilişkili embolik hastalık, fokal segmental glomerüloskleroz, ani işitme kaybı, yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi diğer vasküler hastalıkların da azalmasını sağlar. LDL aferezi selektif bir tedavi metodudur. LDL aferezi ile LDL-K ve apo B gibi aterojenik lipoproteinlerin kandan uzaklaştırılması mümkün olur. LDL aferezi; HDL-K, total serum proteini, albumin ve immunoglobulin gibi diğer plazma bileşenlerinde önemli değişikliğe neden olmaz. Ayrıca Lipoprotein (a) düzeylerinde de belirgin düşme sağlar. Plazmafereze göre kardiyovasküler koruyuculuğu daha fazla, yan etkisi daha azdır. Günümüzde Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) tedavisinde statin, ezetimib, PCSK9 inhibitörü gibi medikal tedavilerden sonra en önemli tedavi yöntemi LDL aferezidir. LDL aferezi diyet ve maksimum doz statinle birlikte uygulanmalıdır. Aferez sıklığı için tedaviye alınan yanıt ve klinik durum önemlidir. Hastanın durumuna göre, Heterozigot AH olgularında 2-3 haftada bir, homozigot AH olgularında ise 1-2 haftada bir uygulanır. Seanslar arası LDL-K değerlerine göre kişiye özel bir tedavi planı çıkartılmalıdır. Homozigot hastalarda komplikasyonların gelişmesini engellemek için mümkün olduğu kadar erken afereze başlanmalıdır.

Tolere edilebilen maksimum dozda, en az 3-6 ay süreyle kullanılan statin ve ezetimib tedavisine rağmen yeterli LDL-K düşmesi sağlanamayan durumlarda, PCSK9 inhibitörü ile de düşme olmazsa veya ilaç herhangi bir nedenle kullanılmıyorsa öncelikle LDL aferezi, eğer yapılamıyorsa plazmaferez uygulanır. Her uygulamada LDL-K %50-60 azaltılmalıdır. Şu anki bilgiler ışığında ASKVH olgularında LDL aferezi veya plazmaferez ömür boyu uygulanmalıdır. LDL kolesterolü düşürmek amacıyla aferez endikasyonları aşağıda verilmiştir.

1. LDL-K ≥ 300 mg/dL olan tüm AH tanılı olgular
2. LDL-K ≥ 200 mg/dL ve çok yüksek ASKVH riski olan olgular:
 - Diyabet ve ikiden fazla risk faktörü
 - Heterozigot AH

3. LDL-K ≥ 160 mg/dL ve ciddi ASKVH mevcut olan olgular (Thompson GR, 2008:247-255)

Hipertrigliseridemiye plazmaferez endikasyonları

Hipertrigliseridemi ile akut pankreatit ve ASKVH arasındaki ilişki giderek güçlenmektedir. Trigliserid düzeyleri 1000 mg/dL üzerine çıktığında akut pankreatit riski artmaktadır. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit, diğer sebeplere bağlı pankreatitlerle karşılaştırıldığında daha ciddi ve komplikasyon oranı daha yüksektir. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit vakalarında atak sırasında etkin tedaviye rağmen trigliserid düzeyi ≥ 1000 mg/dL seyreden şiddetli pankreatit olgularında (serum lipazı normalin 3 katından daha yüksek olduğu, laktik asidoz, hipokalsemi veya organ yetmezliğinin eşlik ettiği durumlar) plazmaferez tedavisi hayat kurtarıcı olacaktır. Yine maksimum medikal tedavi altında, daha önce pankreatit öyküsü olan ciddi trigliserid yüksekliği olan olgularda pankreatit gelişimini engellemek için aferez tedavisi düşünülebilir. Her plazmaferez seansı trigliserid düzeyinde %50-70 oranında azalma yapmaktadır. Her seansı sonrasında trigliserid düzeylerini ölçmek ve trigliserid < 500 mg/dl olana kadar işleme devam edilmesi önerilir (Stefanutti C, 2011:3-7).

Gebelikte aferez tedavisi

Gebelikte LDL-K ve trigliserid düzeyleri fizyolojik olarak artar. Lipid düşürücü tedavilerin önemli bir kısmı gebelerde kontrendikedir veya etkileri sınırlıdır. LDL aferezi, LDL-K düzeyi 300 mg/dL üzerindeki gebelerde veya LDL-K ≥ 200 mg/dL olup ASKVH mevcut olan gebelerde düşünülmelidir. Gebelerde hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit geliştiği zaman trigliserid düzeylerini düşürmek için aferez yapılabilir. Bu durumda pankreatit atağı sırasında tedaviye rağmen trigliserid düzeyi ≥ 1000 mg/dL seyreden dirençli olgularda aferez düşünülmelidir (Thompson GR, 2008:247-255).

KAYNAKÇA

1. AIM-HIGH Investigators, Boden, W. E., Probstfield, J. L., Anderson, T., Chaitman, B. R., Desvignes-Nickens, P., Koprowicz, K., McBride, R., Teo, K., & Weintraub, W. (2011). Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine*, 365(24), 2255–2267.
2. Boekholdt, S. M., Hovingh, G. K., Mora, S., Arsenault, B. J., Amarenco, P., Pedersen, T. R., LaRosa, J. C., Waters, D. D., DeMicco, D. A., Simes, R. J., Keech, A. C., Colquhoun, D., Hitman, G. A., Betteridge, D. J., Clearfield, M. B., Downs, J. R., Colhoun, H. M., Gotto, A. M., Jr, Ridker, P. M., Grundy, S. M., ... Kastelein, J. J. (2014). Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(5), 485–494.
3. Cuchel, M., Meagher, E. A., du Toit Theron, H., Blom, D. J., Marais, A. D., Hegele, R. A., Averna, M. R., Sirtori, C. R., Shah, P. K., Gaudet, D., Stefanutti, C., Vigna, G. B., Du Plessis, A. M., Probert, K. J., Sasiela, W. J., Bloedon, L. T., Rader, D. J., & Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators (2013). Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 381(9860), 40–46.
4. Jacobson, T. A., Ito, M. K., Maki, K. C., Orringer, C. E., Bays, H. E., Jones, P. H., McKenney, J. M., Grundy, S. M., Gill, E. A., Wild, R. A., Wilson, D. P., & Brown, W. V. (2014). National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *Journal of clinical lipidology*, 8(5), 473–488.
5. Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., Forder, P., Pillai, A., Davis, T., Glasziou, P., Drury, P., Kesäniemi, Y. A., Sullivan, D., Hunt, D., Colman, P., d'Emden, M., Whiting, M., Ehnholm, C., Laakso, M., & FIELD study investigators (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 366(9500), 1849–1861.
6. Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., Appel, L. J., & American Heart Association. Nutrition Committee (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106(21), 2747–2757.

7. Marx C. (2022). Lipid Metabolism Disorders. *Deutsches Arzteblatt international*, 119(13), 229.
8. Mazidi, M., Rezaie, P., Karimi, E., & Kengne, A. P. (2017). The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*, 227, 850–857.
9. Ponticelli, C., Arnaboldi, L., Moroni, G., & Corsini, A. (2020). Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert opinion on drug safety*, 19(3), 257–267.
10. Stefanutti, C., Di Giacomo, S., & Labbadia, G. (2011). Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 45(1), 3–7.
11. Thompson, G. R., & HEART-UK LDL Apheresis Working Group (2008). Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 198(2), 247–255.
12. Wanner, C., Tonelli, M., & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members (2014). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney International*, 85(6), 1303–1309.

Bölüm 14

Sağlık Okuryazarlığı ve Hasta Eğitimi

Aydan KAYSERİLİ¹

¹ Öğr. Ü. Dr.; Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü. E-posta: aydankayserili@yahoo.com ORCID No: <https://orcid.org/0000-0002-5360-722>

ÖZET

Sağlıklı bir toplum için sağlık okuryazarlığı seviyesinin yükseltilmesi önemli ve gereklidir. Bu çalışmanın amacı sağlık okuryazarlığının önemine vurgu yapmak ve sağlık okuryazarlık seviyesini yükseltmek için hasta eğitimlerinin içerik ve katkılarını tartışmaktır. Bu amacı gerçekleştirmek için makale tarama yöntemi kullanılmıştır. Sağlık okuryazarlığı, okuryazarlık ile bağlantılıdır ve insanların günlük yaşamda değerlendirme yapmak ve karar vermek için sağlık bilgilerine erişmesi, anlaması, değerlendirmesi ve uygulaması bilgi, motivasyon ve yetkinlik gerektirir. Düşük sağlık okuryazarlığı becerilerine sahip birçok hasta okuma, yazma, aritmetik, iletişim ve giderek artan bir şekilde elektronik teknolojinin kullanımında zorluk yaşamakta ve bu da sağlık ile ilgili bilgiye erişimi ve anlamayı engellemektedir. Düşük sağlık okuryazarlığı, hastanın sağlık durumu ve sağlık sisteminin kullanımını üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Sağlık okuryazarlığı düzeyi düşük olan hastalar sağlık hizmetleri ile ilgili karar veremezler, ilaçlar ve sağlığı koruma davranışları ile ilgili talimatları anlayamazlar. Sağlık okuryazarlığı düzeyi düşük hastaların tespit edilmesini sağlamak sağlık profesyonellerin sorumluluğundadır ve bu hastaların seçenekleri ve talimatları anlamalarını sağlamak için önlemler almaları ve gerektiğinde hasta eğitim materyalleri veya araçlarından faydalanmaları gerekmektedir. Düşük sağlık okuryazarlığın olumsuz etkileri ve maliyetler dikkate alındığında sağlık profesyonellerine hastalarının sağlık okuryazarlık seviyesini göz önüne alarak iletişim kurması ve hatta eğitim materyallerini kullanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık okuryazarlığı, hasta eğitimi, sağlık hizmetleri

GİRİŞ

Sağlık okuryazarlığı terimi sağlık literatüründe en az 30 yıldır kullanılmaktadır (Ad Hoc Committee on Health Literacy, 1999). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu terim, hastaların okuryazarlık düzeyleri ile bu hastalara reçete edilen ilaçların pozolojilerine uyma yetenekleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak ve açıklamak için kullanılmaktadır (Ad Hoc Committee on Health Literacy, 1999). Gerçekte, yeterli düzeyde sağlık okuryazarlığı, bireylerin reçeteler, sağlık kitapçıkları, randevu kartları ve ilaç etiketleri gibi sağlıkla ilgili materyallerden elde ettikleri bilgileri anlamalarına, kavramalarına ve uygulamalarına yardımcı olabilir (Parker vd., 1995).

Sağlık okuryazarlığı sadece bireyin sağlık hizmetlerini anlama ve kullanma yeteneğini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla etkileşimlerini de etkiler. Bir birey düşük sağlık okuryazarlığı becerilerine sahip olduğunda, koruyucu sağlık hizmetlerini kullanma olasılığı daha düşüktür. (Nielsen, vd., 2004). Sağlık okuryazarlığı, sağlıkla ilgili bilgilere erişme, anlama, değerlendirme ve uygulama becerisi anlamına gelir. Sorunlu veya yetersiz okuryazarlık, bağışıklama ve aşılanmanın benimsenmesi gibi koruyucu davranışların uygulanmasının eksikliğine neden olabilir (Castro-Sanchez, vd, 2016).

Sağlık okuryazarlığı, hastanın genel sağlık durumunun bozulması (Berkman, vd., 2011), mortalite oranları (Bostock ve Steptoe, 2012) ve sağlık maliyetleri (Weiss ve Palmer, 2004) gibi istenmeyen sağlık sonuçlarına yol açabilir. Düşük sağlık okuryazarlığı daha az sağlıklı seçimlere, daha riskli davranışlara, kötü sağlık seçimlerine, daha az öz yönetime ve daha fazla hastaneye yatışa neden olabilir. Çeşitli çalışmalar, yetişkin Amerikan ve Avrupa nüfusunun yaklaşık yarısının sınırlı sağlık okuryazarlığına sahip olduğunu ve bunun sonucunda sosyal eşitsizlik riski ve daha yüksek sağlık maliyetleri ile karşılaşma olasılıkları olduğunu göstermiştir (Sørensen, vd.,2015).

Sağlık okuryazarlığı, bir terim ve kavram olarak ilk tanımlandığından beri birçok farklı şekilde tanımlanmıştır. Bir tanım şudur: "sağlık okuryazarlığı okuryazarlıkla bağlantılıdır ve insanların sağlık bilgilerine erişme, anlama, değerlendirme ve uygulama konusundaki bilgilerini, motivasyonlarını ve yeterliliklerini gerektirir ve günlük yaşamda sağlık bakımı, hastalıkların önlenmesi ve sağlığın teşviki ile ilgili kararlar almak ve yaşamları boyunca yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek için karar vermek anlamına gelmektedir" (Sorensen vd, 2015, 2012). Çok kullanılan bir diğer tanımda, "bireylerin sağlığı geliştirmek ve korumak için bilgiye erişme, anlama ve kullanma yeteneklerini belirleyen kişisel, bilişsel ve sosyal beceriler" olarak açıklanmıştır (Nutbeam, 2000). Sınırlı okuryazarlık çoğunlukla daha düşük

eğitim seviyelerine sahip, yaşlı yetişkinler, göçmenler ve çeşitli kamu desteklerine bağımlı bireyler arasında görülmektedir (Kickbusch vd., 2013).

Hasta eğitiminin bir disiplin olarak mesleki gelişimi ve bilimsel araştırmalardaki temeli nispeten yenidir (Hoving vd., 2010). 1960'lı yıllara kadar, sağlık profesyonelleri, hastaların teşhisi, tedavisi ve iyileşmesinden sorumlu otoriteydi. Hasta pasif olarak görülmüş ve tanı ve tedavi kararlarına aktif olarak katılması veya herhangi bir soru sorması beklenmemiştir (Hoving vd., 2010). 1960'ların sonuna gelindiğinde, giderek artan sayıda sağlık profesyoneli, politika yapımcılar ve ilk hasta grupları, hastaların durumları hakkında tam olarak bilgilendirilme hakları konusunda yeni görüşler ifade etmeye başlamışlardır. Yavaş yavaş genel olarak hasta eğitimine ve özellikle bireysel bilgi tedarikine daha fazla önem verilmeye başlandı. 1980'lerin sonunda hasta eğitimi, çoğu sağlık profesyonelinin çalışma rutininin bir parçası haline gelmiş ve 1990'ların ortalarına gelindiğinde, hastaların tüm teşhis, tedavi ve araştırma prosedürleri hakkında bilgilendirilmiş onam vermek için gerekli tüm bilgileri alma hakları çoğu Batı ülkelerinde imzalanarak yasalaştırılmıştır (Witting ve Oosterhaven, 2018).

SAĞLIK OKURYAZARLIĞI

Sağlık okuryazarlığı becerileri, diyalog ve tartışma, sağlık bilgilerini okumak, çizelgeleri yorumlamak, araştırma çalışmalarına katılmaya karar vermek, kişisel veya ailevi sağlık hizmetleri için termometre gibi bazı tıbbi araçları kullanmak, ilacın zamanlamasını veya dozajını hesaplamak veya sağlık ve çevre konularında oy kullanmak için gereklidir.

Bireyin kapasitesi sağlık okuryazarlığına önemli bir katkıda bulunmaktadır. "Kapasite" terimi, bireyin hem doğuştan gelen potansiyelini hem de becerilerini ifade eder. Bir bireyin sağlık okuryazarlığı kapasitesine eğitim aracılık eder ve yeterliliği kültür, dil ve sağlıkla ilgili ortamların özelliklerinden etkilenir.

Nutbeam (2000), sağlık okuryazarlığını, bireylerin karar verme ve güçlendirmelerini giderek artıran ve örgün ve yaygın eğitim yöntem ve deneyimleriyle artırılabilen üç beceri düzeyine sahip olarak tanımlamaktadır:

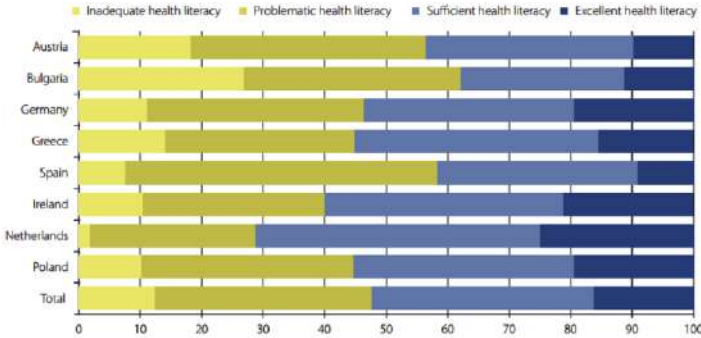
- İşlevsel sağlık okuryazarlığı, okuma ve yazmadaki temel becerileri ve bu becerileri günlük kavramlarda uygulama kapasitesini ifade eder. Bu hastaların sağlıkla ilgili broşürleri ve ilaç şişeleri üzerindeki etiketleri okumak anlamına gelir.
- İnteraktif sağlık okuryazarlığı, daha gelişmiş bilişsel ve okuryazarlık becerilerini, ilgili bilgileri elde etme, anlam çıkarma ve değişen koşullara yeni bilgiler uygulama konusunda daha fazla yetenek anlamına gelir. Bu seviyede, bir kişi, örneğin, internetten sağlık bilgilerini okuyabilir ve

yorumlayabilir ve tedaviyi müzakere ederken bunu bir doktorla tartışabilir.

- Eleştirel sağlık okuryazarlığı, en gelişmiş bilişsel ve okuryazarlık becerilerini, bilginin eleştirel analizini ve yaşam olaylarını yanıtlamak, uyarlamak ve kontrol etmek için bilgiyi kullanma yeteneğini ifade eder. Eleştirel okuryazarlığı olan bir kişi etkili bir şekilde kendi kendini yönetebilir, uygun olduğunda yardım isteyebilir ve bilinçli kararlar verebilir.

Kritik sağlık okuryazarlığı becerilerine sahip hastalar, kolay hastalar olarak düşünülenlerdir; bu hastalar zamanında gelirler, hazırlanırlar, tedavi için spesifik bir hedefi açıkça ifade edebilirler ve şikâyet etmeden anketleri doldururlar, bilgileri hatırlarlar, ödevlerini yaparlar, ancak klinik pratikte bu tip hastalar nadir olarak görülür. Ulusal Yetişkin Okuryazarlığı Değerlendirmesine (NAAL) göre, Amerikalı yetişkinlerin sadece %12'si bu kategoriye girmektedir. Genel olarak, yetişkin katılımcıların %36'sı temel veya daha düşük temel sağlık okuryazarlığı becerilerine sahiptir (Cutilli ve Bennett, 2009).

2011 yılında yapılan Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Araştırmasına göre, Avrupalıların yaklaşık yarısının yetersiz ve sorunlu sağlık okuryazarlığı becerilerine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm yanıt verenlerin %12'si yetersiz sağlık okuryazarlığı becerilerine ve %35'i sorunlu sağlık okuryazarlığı becerilerine sahip olduğu belirlenmiştir (Kickbusch vd., 2013) (Şekil 1).



(Genel sağlık okuryazarlığı seviye yüzdeleri)

Şekil 1: Avrupa Sağlık Okuryazarlığı

Kaynak: Comparative report on health literacy in eight EU member states.

The European Health Literacy Project 2009–2012. Maastricht, HLS-EU Consortium, 2012. <http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/states.pdf>

Sağlık okuryazarlığı sağlık bağlamı olarak ele alınmıştır. Sağlık bağlamı medyayı, piyasayı ve devlet kurumlarını ve ayrıca bir kişinin sağlıkla ilgili

olarak etkileşime girdiği bireyleri ve materyalleri içerir ve hepsi temel sağlık bilgilerini uygun bir şekilde sağlayabilmelidir (Rudd vd, 2003). Bu sağlık bağlamı, bireylerin sağlık okuryazarlığı becerileri için eşit öneme sahiptir, çünkü sağlık okuryazarlığının etkisi, bireyin ve sağlık bağlamının etkileşmesini sağlar.

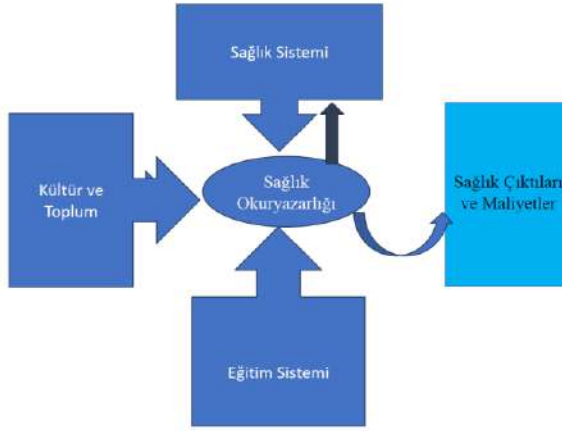
Şekil 2, okuryazarlığı sağlık okuryazarlığının temeli olarak ve sağlık okuryazarlığını bireyler ve sağlık bağlamları arasındaki aktif arabulucu olarak yerleştirir. Bireyler, bilişsel yetenekler, sosyal beceriler, duygusal durum ve görsel ve işitsel keskinlik gibi fiziksel koşullar dahil olmak üzere sağlık bağlamına belirli faktörler getirir. Okuryazarlık, bireylerin sağlık bilgilerini ve endişelerini anlamalarını ve iletmelerini sağlayan becerileri sağlar. Okuryazarlık, bir dizi okuma, yazma, temel matematik, konuşma ve konuşmayı anlama becerisi olarak tanımlanır (Kirsch, 2001). Sağlık okuryazarlığı, bireyin okuryazarlık (ve diğer) becerileri ve yetenekleri ile sağlık bağlamı arasındaki köprüdür (Rudd, 2003 ve Rudd, vd., 2003).



Şekil 2: Sağlık Okuryazarlığı Çerçevesi

Kaynak: Neilsen- Bolhman,2004

Şekil 2 sağlık okuryazarlığı için sorumluluk alması gereken ve sağlık okuryazarlığı becerilerinin geliştirilebileceği üç temel sektörü göstermektedir. Sağlık okuryazarlığı bağlamlarını oluşturan sektörler kültür ve toplum, sağlık ve eğitim sistemleridir. Bu sektörler aynı zamanda sağlık okuryazarlığını geliştirmek için hem zorluklar hem de fırsatlar olan müdahale noktaları sunmaktadır.



Şekil 3: Sağlık okuryazarlığı çerçevesine müdahale için potansiyel noktalar
Kaynak: Neilsen- Bolhman, 2004

Şekil 3, bireylerin sağlık okuryazarlığı ile ilgili olarak eğitim sistemleri, sağlık sistemleri ve toplumsal faktörlerle etkileşimini göstermektedir. Nedensel bir model değildir. Sağlık okuryazarlığının belirleyicilerinin, şu anda sağlık alanlarının karşı karşıya olduğu en refrakter problemler kadar çeşitli ve karmaşık olması muhtemeldir. Sınırlı sağlık okuryazarlığı ile sağlık sonuçları arasındaki nedensel ilişkiler henüz kurulmamış olsa da, kümülatif ve tutarlı bulgular böyle bir nedensel bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu faktörler arasındaki ve arasındaki nedensel ilişkilerin doğasını belirlemek için araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu nedensellik ağının haritalandırılması bir araştırma hedefi olmalıdır, ancak mevcut bilginin uygulama ve politikayı değiştirmek için temel oluşturabileceğini belirtmek önemlidir.

HASTA EĞİTİMİ

Hastaların hastalık durumları hakkında formal eğitime ihtiyaçları vardır; hastalıklarını bilmeleri, semptomlarını anlamaları, teşhis, uygun ilaç kullanımı konusunda eğitim almaları ve ne zaman yardım çağrılmaları gerektiği öğretilmelidir. Hasta eğitim materyalleri, hastaları sağlık durumları hakkında eğitmeye yardımcı olur, sağlık okuryazarlıklarını geliştirir ve en güncel ve güncellenmiş tıbbi ve klinik kanıtlar ile hasta tercihinin dayalı bilinçli karar vermeyi geliştirir ve teşvik eder (Bhattad, vd., 2022).

Sağlık okuryazarlığı düşük olan kişiler, önleyici sağlık hizmetlerinden yararlanmak yerine tıbbi yardım almak için bekleyebilirler. Bu hastalar genellikle daha yüksek oranda hastaneye başvurma durumunda kalırlar ve daha

kritik hasta bakımı için tasarlanmış hizmetleri kullanırlar. Artan hasta kabul oranları ve uzmanlaşmış hastane hizmetlerinin verimsiz kullanımı, kuruluşa daha yüksek sağlık hizmeti maliyetleri ile ilişkilidir (Lee, vd., 2004 ve U.S. Department of Health and Human Services, 2008).

Bireyler bir hastalık veya sağlık sorunu ile karşı karşıya kaldıklarında, genellikle sağlık bilgileri için çeşitli yerlere yönelirler. Cutilli ve Bennet, temel sağlık okuryazarlığı düzeyleri temel veya altında olan yetişkinlerin basılı kaynaklara (örneğin, internet, dergiler, gazete, kitaplar, edebiyat) veya basılı olmayan kaynaklara (örneğin, aile, arkadaşlar, televizyon, radyo) yönelmediklerini bulmuşlardır. Bu nüfus, sağlıkları veya durumları hakkında bilgi istemeyen en yüksek sayıda kişiyi bildirmiştir. Bu popülasyondan, bilgi aradıklarını bildiren hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcılarından gelen bilgilere çok bağımlı olduklarını bildirmişlerdir. Sağlık eğitimi materyallerinin kullanım eğilimlerinin bu keşfi, sağlık okuryazarlığının sağlık hizmeti sağlayıcılarının sağlık bilgilerinin hastalara en verimli şekilde nasıl iletileceği konusunda uygun şekilde eğitilmelerinin önemini vurgulamaktadır (Cutilli ve Bennett, 2009).

Hastaların hastalık durumunu, teşhis çalışmalarını, ilaçlarla ilgili uygun tavsiyeleri ve ne zaman yardım çağrılarını gerektiğini anlamalarına yardımcı olacak sözlü danışmanlığın yanı sıra güncellenmiş ve tek tip hasta eğitim materyallerine ihtiyaç vardır ve sonuçta hastaların sağlık okuryazarlığının yükselmesi sağlanabilir. Çeşitli rahatsızlıklar için birkaç çeşit hasta eğitim materyali vardır ve hangisinin bir hastalık durumu için daha uygun olduğu yararlı bilgiler içerdiği konusunda değerlendirmeye ihtiyaç vardır (Bhattad, vd, 2022).

Hastaların sağlık okuryazarlığı ile ilgili; her üç hastadan ikisi hastaneye gelirken çoğunlukla yanında biri ile geldiğini belirtmiştir. Hastaların yarısından fazlasının doktor ya da sağlık personeli tarafından verilen form, tetkik ve kitapçık gibi yazılı materyalleri okumak, hastanede gideceği yerleri öğrenmek, ilaç reçetelerini ve prospektüslerini okumak, ilaçlarını nasıl kullanacağını anlamak için yardım aldığı belirlenmiştir. Morris ve arkadaşlarının (Morris, vd., 2006) yaptıkları çalışmada ise, bireylerin %23'ünün her zaman veya bazen yazılı sağlık bilgilerini okumada yardım aldıkları bildirilmiştir. Sağlık okuryazarlığı düşük hastalarda ilaç kullanım yönergelerinin izlenmesinin önemli bir sorun olduğu ve buna bağlı olarak ilaçların uygunsuz zamanlarda ve yanlış miktarlarda kullanılabildiği vurgulanmaktadır (Safeer, 2005).

Hasta eğitimi, sağlık uzmanlarına hastalarla etkili bir şekilde iletişim kurmak için araçlar sağlar. Şu anda hasta bakım rutinin de bu tarz hizmetler kısıtlı olarak yer almasına karşın, yakında (Epstein ve Street, 2007; Hulsman, 2009)

sağlık profesyonellerinin bu konuya daha fazla önem vermesi gerektiği beklenmektedir.

Birçok meslek kuruluşu, okuryazarlık veya eğitim düzeylerine bakılmaksızın tüm hastalara anlaşılabilir ve erişilebilir bilgi sağlamak için evrensel sağlık okuryazarlığı önlemlerinin kullanılmasını önermektedir. Bu, tıbbi jargondan kaçınmayı, bilgi veya talimatları küçük özel adımlara ayırmayı, bir ziyaretin odağını üç kilit nokta veya görevle sınırlamayı ve hastanın anlayıp anlamadığını için değerlendirmeyi içerir. Ek olarak, basılı bilgiler altıncı sınıf okuma düzeyinde veya altında yazılmalıdır. Görsel yardımlar, grafikler veya resimler hastanın durumunu anlamasını kolaylaştırabilir (Hersh vd, 2015). Kısacası sağlık okuryazarlığını yükseltmek için sağlık profesyonellerine görevler düşmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs (1999). Health literacy (Report of the Council on Scientific Affairs). *JAMA*, 281, 552-557.
2. Bhattad, P., Pacifico, L. (2022). Empowering Patients: Promoting patient education and health literacy. *Cureus* 14(7).
3. Berkman, N.D., Sheridan, S.L., Donahue, K.E, Halpern, D.J, Viera, A., Crotty, K., Holland, A. (2011). Health literacy interventions and outcomes: An updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 199: 1–941.
4. Bostock, S., Steptoe, A. (2012). Association between low functional health literacy and mortality in older adults: longitudinal cohort study. *BMJ*, 344.
5. Castro-Sanchez E, Chang PW, Vila-Candel R, Escobedo AA, Holmes AH. (2016). Health literacy and infectious diseases: why does it matter? *Int J Infect Dis*, 43:103-10.
6. Committee on the Learning Health Care System in America; Institute of Medicine: Best care at lower cost: the path to continuously learning health care in America. Smith M, Saunders R, Stuckhardt L, Mc Ginnis JM (ed): National Academies Press, Washington, DC; 2013.
7. Cutilli, C.C., and Bennett, I.M. (2009). “Understanding the health literacy of America: Results of the national assessment of adult literacy.” *Orthopaedic Nursing Journal* 28, 1: 27–32.
8. Epstein RM, Street RL. (2007). Patient-centered communication in cancer care. Promoting healing and reducing suffering. Bethesda, USA: National Cancer Institute. NIH Publication No. 07-6225.
9. Hers, L, Salzman, B., Synderman, D. (2015). Health literacy in primary care practice. *American Family Physicians*, 92 (2):118-24.
10. Hulsman RL. (2009). Shifting goals in medical communication. Determinants of goal detection and response formation. *Patient Educ. Couns* 74 (3): 302–8.
11. Hoving, C., Visser, A., Mullen, P:D. (2010). A history of patient education by health professionals in Europe and North America; From authority to shared decision-making education. *Patient Educ and Couns.* 78 (3): 275-28.1
12. Lee, S.Y.; Arozullah, A.M.; and Cho, Y.I. (2004). “Health Literacy, Social Support, and Health: A Research Agenda.” *Social Science & Medicine* 58, (7): 1309–21.

13. Morris NS, Maclean CD, Chew LD., Littenberg B. The single item literacy screener: Evaluation of a brief instrument to identify limited reading ability, *BMC Family Practice* 2006;7(21):2296-21.
14. Nielsen- Bolhman, L; Panzer, A. M., Kindig, D. A, (2004). Health Literacy: A prescription to end confusion Institute of Medicine (US) Editors Committee on Health Literacy, *Washington (DC): National Academies Press (US)*; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009856/> (Erişim Tarihi: 10 Ekim 2022).
15. Nutbeam, D. (2000). Health literacy as a public goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century, *Health Promot. Int.* 15(3):259–267.
16. Parker, R. M.; Baker, D. W.; Williams, M. V. and Nurss, J. R. (1995) The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patient's literacy skills, *Journal of General Internal Medicine*,10: 537–541.
17. Rudd R. (2003). Objective 11-2: Improvement of health literacy. In: *Communicating Health: Priorities and Strategies for Progress*. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion, U.S. Department of Health and Human Service
18. Rudd RE, Comings JP, Hyde J. (2003). Leave no one behind: Improving health and risk communication through attention to literacy. *Journal of Health Communication, Special Supplement on Bioterrorism*. 8(Supplement 1): 104–115.
19. Safer RS, Keenan J. Health literacy: The gap between physicians and patients. *American Family Physician* 2005;72(3): 463–468
20. Sørensen K; Pelikan JM, Florian Rothlin F., Ganahl K., Slonska Z., Doyle G.Fullam J., Kondilis B., Agrafiotis D., Uiters E., Falcon, M.; Mensing, M., Tchamov, K., Brouke, S., Brand, H., HLS-EU Consortium. (2015). Health literacy in Europe: Comparative results of the European heal THLS-32 (TSOY-32) health literacy survey (HLS-EU). *Eur. J Public Health*, 25 (6); 1053–1058
21. U.S.Department of Health and Human Services. *Quick Guide to Health Literacy*. 2008. (Erişim Tarihi: 29 Mart 2022)
22. Weiss, B.D.; Palmer, R. (2004). Relationship between health care costs and very low literacy skills in a medically needy and indigent Medicaid population. *J Am Board Fam Pract*, 17(1), 44.
23. Wittink, H, Ooesterhaven, J. Patient education and health literacy (2018). *Musculoskeletal Science and Practice*. 38:120-127.

Bölüm 15

Yaşlılık ve Polifarmasi

Bahar ERDOęAN¹

¹ Öğr. Gör.; Yozgat Bozok Üniversitesi, Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Pr.
baharerdogan0@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4636-0629

ÖZET

İnsan yaşamı için doğal bir süreç olan yaşlılık insanın doğumu ile başlayıp, ölüme kadar devam eder. Yaşlılık ve yaşlanma süreci tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemlidir. Bir ayrıcalık olan yaşlılık, sosyal bir başarı ve hayata karşı meydan okumadır. Büyüme ve gelişmenin sürdüğü ileri yaşam süreci olarak tanımlanan ve demografik bir olgu olan yaşlılıkta sağlık önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte meydana gelen fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişimlerden kişilerin etkilenmesi ile birlikte çeşitli sağlık sorunları meydana gelmekte, kronik hastalıkların görülme sıklığı ve sayıda artmaktadır. Kronik hastalıkların artması beraberinde ilaç kullanım oranı ve sayısını da artırmaktadır. Bu nedenle “*çoklu ilaç kullanımı*” anlamına gelen polifarmasi kavramı da önemli hale gelmektedir. Aynı anda en az dört ya da daha fazla ilacın kullanımı olarak ifade edilen polifarmasi geriatric ve gerontolojik yönetimde önemli bir konudur.

Yaşlı bireylerin ilaç kullanmasının temel amacı sahip olunan hastalığın semptom yönetimini sağlamak, yaşlıların bağımlılık düzeylerini azaltarak yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarmaktır. Bu nedenle yaşlı bireylerde var olan hastalıkların semptom yönetiminde ilaç uygulamaları ve ilaç yönetimi oldukça dikkat gerektiren önemli bir konudur. İlaç yönetimini kolaylaştırmak için de akılcı ilaç kullanımı yaklaşımı benimsenmelidir. Bu nedenle yaşlılarda ilaç kullanımı konusunda hasta bireylerin, bakım verenlerin farkındalık sahibi olması oldukça önemlidir. Yaşlı bireyler sadece fazla ilaç kullanımından değil, yetersiz ilaç kullanımından da zarar görebilmektedir. Çoklu ilaç kullanımının büyük bir bölümünü yaşlıların oluşturduğu, nüfusun her geçen gün yaşlandığı bilindiğinden yaşlılarda ilaç kullanımı konusunun önemi giderek artmaktadır. Komorbidite (çoklu hastalık, eş tanı) ve reçete yazımı, ilaç yan etkileri, reçete kaskatı, ilaç-ilaç etkileşimleri, kognitif sorunlar, fonksiyon kayıpları (görme, işitme vb.), yalnız ya da bakımevinde yaşama yaşlıda görülen polifarmasinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca geriatri de ilaç uygulamalarında ilaç etkisini değiştiren faktörlerin unutulmaması ve akılcı ilaç kullanımı için geliştirilen kılavuzların dikkate alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı ilaç, çoklu ilaç kullanımı, polifarmasi, yaşlı, yaşlılık

ABSTRACT

Aging, which is a natural process for human life, begins with the birth of a person and continues until death. Aging and the aging process are important in our country as well as all over the world. Being a privilege, old age is a social achievement and a challenge to life. Health is an important issue in old age, which is defined as the advanced life process in which growth and development continues and is a demographic phenomenon. As people are affected by the physiological,

psychological and social changes that occur with aging, various health problems occur, and the incidence and number of chronic diseases increases. The increase in chronic diseases also increases the rate and number of drug use. For this reason, the concept of polypharmacy, which means "multiple drug use", becomes important. Polypharmacy, which is expressed as the use of at least four or more drugs at the same time, is an important issue in geriatric and gerontological management.

The main purpose of the use of drugs by the elderly is to provide symptom management of the disease, and to maximize the quality of life by reducing the addiction levels of the elderly. For this reason, drug administration and drug management in the symptom management of existing diseases in elderly individuals is an important issue that requires great attention. A rational drug use approach should be adopted to facilitate drug management. For this reason, it is very important for sick individuals and caregivers to be aware of the use of drugs in the elderly. Elderly individuals can be harmed not only by excessive drug use, but also by inadequate drug use. Since it is known that the elderly constitutes a large part of the use of multiple drugs and the population is aging day by day, the importance of drug use in the elderly is increasing. Comorbidity (multiple diseases, co-diagnosis) and prescribing, drug side effects, prescription rigidity, drug-drug interactions, cognitive problems, loss of function (vision, hearing, etc.), living alone or in a nursing home are among the main causes of polypharmacy in the elderly. . In addition, in geriatric drug applications, the factors that change the effect of the drug should not be forgotten and the guidelines developed for rational drug use should be taken into consideration.

Keywords: Rational medicine, multiple drug use, polypharmacy, elderly, old age

Giriş

Yaşlanmanın beraberinde getirdiği fonksiyon kayıpları, yaşlı bireylerin birden fazla hastalık ile karşı karşıya kalmasına neden olmaktadır. Sahip olunan hastalıklar, tedavi sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar, polifarmasi uygulamalarını zorunlu hale getirmektedir (Mortazavi et al., 2016). “Çoklu veya aşırı ilaç tüketimi” olarak tanımlanan polifarmasi (Duerden et al.,2013) gün geçtikçe önemi artan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşlılarda komorbidite (çoklu hastalık) tedavisinde, doğru tedavi yaklaşımıyla, ilaç etkileşimleri (yan etki, alerji vb.) takip edilerek kontrol edildiğinde çoklu ilaç kullanımının son derece etkili olduğundan bahsetmek mümkündür. Fakat bununla beraber, polifarmasinin yaşam kalitesinde düşme, sağlık harcamalarında artma, hasta uyumunda azalma ve hatta ölüme neden olabileceği unutulmamalıdır (Secoli, 2010; Kaboli et al., 2004).

Yaşlı bireylerin ilaç kullanımı ve etkileri konusunda duyarlılığının fazla olması, savunmasız kalmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle bu bölümde, yaşlılık

döneminde çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) ve ilaç kullanımında önemli olan akılcı ilaç kullanımı ilkelerine yer verilecektir.

Polifarmasi

İlk olarak 20. Yüzyılın ortalarında ortaya çıkan polifarmasi kavramı, çok sayıda yoğun ilaç kullanımı şeklinde ifade edilmiştir (Friend, 1959). Günümüzde görüş birliği içeren bir tanımlaması bulunmamaktadır. Genel kabul görüş birden fazla ilaç kullanma üzerine toplanmıştır. Literatür incelendiğinde polifarmasi tanımları, kullanılan ilacın sayısı ve kullanılan ilacın süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı tanımlarda 240 gün süre ile 2 veya daha üzeri ilaç kullanımı (Veehof et al., 2000) yer alırken, bazı tanımlarda 4 ve üzeri ilaç kullanımı (UK, 2001) şeklinde ifade edilmiştir. Başka bir kaynakta ise 5 ve üzeri ilaç kullanımını (Fillit, 1999) polifarmasi olarak değerlendirmiştir. Literatürde yer alan bir diğer tanımla da ise minör polifarmasi ve majör polifarmasi kavramlarına yer verilmiştir. Minör polifarmasinin tanımında 2 ve üzeri ilaç kullanımı yer alırken, majör polifarmasinin tanımında 4 ve üzeri ilaç kullanımına değinilmiştir (Vikttil et al., 2007). Bu tanımlar değerlendirildiğinde hasta bireyin ihtiyacından fazla ilaç kullandığı sonucuna varılabilir.

Polifarmasi Epidemiyolojisi

Polifarmasinin en önemli risk faktörünün ilerleyen yaş/yaşlılık olduğu bilinmektedir. Polifarmasi konusunda yapılan çalışmalar ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kanada da 2009 yılında yapılan çalışmada ileri yaşta olan kişilerde beş ve üzerinde ilaç kullanım oranının %63 olduğu ve bu hastalarının yaş ortalamasının 85 yaş ve üzeri (%30) olduğu, 85 yaş üzerinde olan hastaların 10'dan fazla ilaç kullandığı belirlenmiştir (Ramage, 2009). İsveç'te yapılan diğer bir çalışmada 2007-2013 yılları arasında 65 yaş üzeri ölen bireylerin son 12 ay içerisinde yazılan reçeteleri geriye yönelik incelenmiş ve yaklaşık hastalarının neredeyse yarısının 10 ve üzeri ilaç kullandığı belirlenmiştir (Morin et al., 2012). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan başka bir çalışmada, 75-85 yaş arasındaki erkek hastaların %37.1'i, kadınların ise %36'sı 5 ve üzeri ilaç kullandığı, çalışmaya dahil edilen bütün hastalar değerlendirildiğinde ise %58'ine bir veya daha fazla ihtiyaç duyulmayan ilaç reçete edildiği tespit edilmiştir (Qato et al., 2008). İtalya'da 2011 yılında polifarmasi prevalansı araştırılmış olup, hastaneye yatışı yapılan hastaların %52'sine 5 ve üzeri ilaç başlandığı, taburculukta ise 5 ve üzeri ilaç yazılma oranının %67 olduğu tespit edilmiştir (Nobili et al., 2011)

Yaşlılık ve Polifarmasi

Tedavi süreci yönetiminin temel ilkesi olarak değerlendirilebileceğimiz polifarmasi, günde en az dört veya daha fazla ilacın kullanılması olarak ifade edilmektedir. Geriatrik bir sendrom olan polifarmasi yaşın ilerlemesi ile artmaktadır. Polifarmasi süreci ve yönetiminin ülkeler arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Özellikle 75 yaş üzerindeki bireylerde çoklu ilaç kullanım oranının yaklaşık %35-40 arasında değiştiği ifade edilmektedir (Kaboli et al., 2004). Polifarmasi, hastanın tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine (ilaç-ilaç, ilaç-besin, ilaç-hastalık vb.), istenmeyen yan etkiler oluşmasına, yanlış ilaç kullanılmasına, hastane başvurularının artmasına (acil servis, hastaneye yatış) neden olmaktadır (Shah&Hajjar, 2012; Zed et al., 2008). 2008’de yapılan bir çalışma sonuçlarına göre; iki ilaç kullananlarda yan etki gelişme riski %15, beş ilaç kullananlarda yan etki gelişme riski %58 iken, yedi ve üzeri ilaç kullananlarda ise bu oran %8’lere çıkmaktadır (Masodi, 2008).

Yaşlılarda ilaç tedavisinde öngürülemeyen etkiler ile karşılaşmak mümkündür. Öngürülemeyen etkinin ortadan kaldırılması için yaşlı bireyin tedavisine yeni bir ilaç eklenebilmektedir. Bu ilacın reçete edilmesi “reçete kaskadı” olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle yaşlı bireylerin tedavisinde kullanılan ilaçların iyi bilinmesi, uygulama yollarına özellikle dikkat edilmesi önemlidir. Ayrıca yaşlı bireylerin tedavisinde polifarmasi nedenleri değerlendirilmelidir.

Tablo 1: Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler ve ilaç yanıtları

Değişiklikler	İlaç Yanıtları
Çok sayıda ilaç kullanımı	Artmış ilaç etkileşim oranları
Kronik hastalıklar	Hastalıkların vücut metabolizmasını değiştirmeleri
Renal fonksiyonların azalması	Renal yoldan atılan ilaçların birikimi
Göreceli vücut yağ kitlesinde artış	Yağda çözünen ilaç dağılımında artış
Serum albumin seviyesinde azalma, alfa glikoprotein seviyesinde artış	Serbest ilaç yüzdesinde, volüm dağılımında, ilaç bağlanmasında artış
Vücut kitle indeksi ve total vücut suyunun azalması	Suda çözünen ilaç dağılımında azalma
Kardiyak rezervlerde azalma	Kalp yetersizliğine eğilim
Bireysel ilaç metabolizması farklılıkları	Değişken doz aralıkları
Azalmış baroreseptör sensitivitesi	Ortostatik hipotansiyona eğilim
Karaciğer metabolizma kapasitesinde azalma	Karaciğerde metabolize olan ilaçların birikimi

Kaynak: Yıldırım, B.A., Kılınç, Y.A (2017). Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi. *Türk Kardiyoloji Derneği*, 45(5):17–21 doi: 10.5543/tkda.2017.92770

Polifarmasi Nedenleri

Polifarmasiye neden olan durumları,

- Hasta ile ilgili faktörler,
- Aile bireyleri ve bakım veren ile ilgili faktörler,
- Sağlık profesyonelleri ile ilgili faktörler olarak değerlendirmek mümkündür.

Hasta ile İlgili Faktörler

- Kognitif (Bilişsel) fonksiyonlarda gerileme
- İşlevsel (Fonksiyonel) yetersizlik
- Kuvvet, yetenek, güç (yeti) kayıpları
- Eğitim durumu/düzeyi
- Reçetesi olmayan ilacı kullanma
- Tamamlayıcı/destekleyici tedavilerin hekim izni olmadan ve bilinçsiz kullanımı
- Yaşlı bireyin farklı/birden fazla hekimler tarafından kontrol edilmesi

Aile Bireyleri ve Bakım veren ile İlgili Faktörler

- Yaşlı bireyin kullandığı ilaç sayısının artmasının, yaşlı birey ile daha çok ve yakından ilgilenildiği algısı oluşturmaları
- Semptomlar farklılaştıkça ilaç sayısının artması
- Komşu, akraba ve yakınlarının önerdiği ilacı bakım verilen yaşlıya kullanılması
- Daha önce kullanılan süreli ilaçların yaşlı birey veya bakım vereni tarafından tekrar tekrar reçete edilmesinin istenmesi
- İlaça ulaşma kaygısı vb. nedenlerle ilacı reçete ettirerek tedbir amaçlı evde depolama isteği
- Hekim önerisi, reçetesi olmadan herhangi bir ilacın kullanılması

Sağlık Profesyonelleri ile İlişkili Faktörler

- Anamnezin (yaşlı birey öyküsü) doğru ve tam alınmaması
- Reçete kaskadı
- Semptomatik tedavi uygulamasında bırakılacak ve hayati önemi olmayan çok sayıda ilacın reçete edilmesi
- Geriatrik sendrom tablosunun algılanamaması
- İyatrojenik/Nedeni bilinmeyen faktörler

Tedaviye Uyum Sağlama ve Polifarmasi

Yaşlanmanın bir getirisi olan fiziksel, psikolojik ve sosyal gerileme özellikle yaşlı bireyin tedaviye olan tepkisi ve uyumunu etkilemektedir. Tedaviye uyumun en temel özelliği yaşlı hasta bireyin ilaç kullanımına uyum sağlamasıdır. Yaşlı bireylerin ilaç kullanmaya uyum sağlanmasını etkileyen birçok faktör vardır. Sağlık profesyonellerinin sahip olduğu rollerden birinin danışmanlık rolü olduğu düşünüldüğünde, yaşlı bireylerde uyumsuzluğa neden olabilecek faktörlerin bilinmesi, yaşlıya ya da bakım verene bireylere bilgilendirmenin yapılması son derece önemlidir.

Tedaviye uyumu etkileyen faktörler;

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Eğitim durumu/düzeyi,
- Medeni durum,
- Irk,
- Kültürel özellikler, inançlar ve değerler,
- Yalnız yaşama,
- Sosyal özellikler (sosyal destek sistemi eksikliği vb.),
- İşitme, görme ve tat alma gibi duylularda meydana gelen değişiklikler,
- Kronik hastalıkların varlığı ve sayısı,
- Komorbidite/Çoklu hastalık,
- Kullandığı ilaç sayısı
- İlaçların yan etki oluşturma kaygısı,
- Stres, anksiyete, depresyon gibi öz bakımını yerine getirmesini engelleyici durumlardır.

Yaşlı hastaların tedaviye uyum sağlamasında bir diğer önemli faktör uygulanan tedavi planı ve tedavi için başvuru olan sağlık kuruluşudur. Tedavi planının karmaşık olması, çok sayıda ilacın reçete edilmesi yaşlı bireylerin tedaviye uyumunu olumsuz etkilemekte ve yaşlı hastaların farklı sağlık kuruluşlarına başvuru yapmasına da neden olmaktadır. Özellikle birden fazla kronik hastalığa sahip ve ilaç kullanım sayısı fazla olan yaşlı bireyler tedaviye daha zor uyum sağlamaktadır. Ayrıca yaşlı hastaların alışkanlıkları da bireylerin tedaviye olan uyumlarını olumlu/olumsuz etkilemektedir. Alkol, sigara, sedanter yaşam vb. alışkanlıklar tedaviye uyumu zorlaştırırken, sağlıklı beslenme, egzersiz vb. alışkanlıklar ise tedaviye uyumu kolaylaştırmaktadır. Tüm bunlara ek olarak yaşlı bireyin/ bakım verenlerin kullanılacak ilaç hakkında bilgi sahibi olmaması, sosyal güvencesinin olmaması, sosyal destek

sistemine sahip olmama, tek yaşama, sağlık profesyonelleri ile kurulan iletişimde yaşanan güçlükler, ilaç prospektüsünde yer alan yan etkiler nedeniyle duyulan kaygının tedaviyi bırakmaya neden olması gibi faktörlerde yaşlı bireylerin uygulanan tedaviye uyum sağlamasını güçleştirmektedir (Karadakovan, 2014; Işık ve ark., 2004; Doshi et al., 2005). Bu nedenle ilaç tedavisine uyumu artırmak ve özellikle yaşlı bireylerin güvenli ilaç kullanmasını sağlamak önemlidir. Güvenli ilaç kullanımı sağlamak için risklerin bilinmesi gereklidir. Bu riskler belirlemek için aşağıda yer alan sorular sorulabilir:

- Yaşlı birey ilacın dozunu atladığında/ unuttuğunda ne yaptı?
- Yaşlı birey kullandığı ilacın etki/yan etkilerini biliyor mu?
- Hangi etkiler ile karşılaştığında sağlık kuruluşuna başvurmalı?
- Yaşlı birey ilaç kullanım amacı ve süresini biliyor mu?
- Yaşlı birey bu ilaçları önceden kullandı mı?
- İlaç kullanımını hatırlatan kart, not, ilaç kutusu veya alarm gibi destekleyiciler kullanıyor mu?
- İlaç tedavisinin etkisi nasıl oldu? Yaşlı birey kendini iyi hissedip ilaç bırakma eğilimi gösterdi mi? Veya daha iyi hissetmek için ilacı artırma eğilimi gösterdi mi?
- İlacı nasıl kullanacağını biliyor mu? (Oral, sublingual, subkutan vb.)

Sık karşılaşılan durumlardan biri de hekim kontrolü olmayan, reçetesiz ilaç kullanımıdır. Yapılan bir çalışmada da yaşlı bireylerin %52.6'sının hekim önerisi ile ilaç kullandığı, %21.1'inin kendi istediği ile ilaç kullandığı, %13.2'sinin arkadaş önerisi ile ilaç aldığı, %7.'unun eczacı önerisi ile ilaç aldığı, %5.2'sinin ise komşu önerisi ile ilaç aldığı belirlenmiştir (İskit, 2006). Hekim bilgisi olmadan alınan ilaçlar ve ilaç dışı takviyelerin besinlerle, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşime girebileceği, alerjiden tutunda ölüm dahil olmak üzere pek çok komplikasyona neden olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle anamnez sorgularken ve tedavinin diğer aşamalarında da hastaya kullandığı ilaç ve ilaç dışı takviyelerinde sorulması önemlidir (Yeşil ve ark., 2012). Ayrıca ilaç uygulamalarında bireylerin fizyolojik yaşlarının dikkate alınması, fizyolojik değişikliklerin durumuna göre, ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiği etkilendiğinden ilaç tedavisine verilecek yanıtın ve ilacın oluşturduğu etkinin değiştiği unutulmamalıdır.

Yaşlı bireylerin mide asit sekresyonu ve sıvısının azalması, mide bağırsak motilitesinde yavaşlama, tükrük salgısı ve deri turgorunda azalma ilaçların farmakokinetiğini etkileyen faktörlerdir. Farmakodinamiği etkileyen bu

faktörler ilaçların oluşturduğu yanıtı da değiştirmektedir. Bu durum sonucunda organlardaki reseptörler ilaçlara karşı daha duyarlı hale gelerek alerjik reaksiyonlara veya duyarsızlaşarak oluşması gereken yanıtın azalmasına neden olabilir.

İlaç reaksiyonları ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri ve ilaç-hastalık etkileşimi şeklinde ortaya çıkmaktadır. İlaç ilaç etkileşimleri iki ilacın birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkan reaksiyon şeklinde tanımlanabilir. Yaşlı bireylerde ilaç reaksiyonuna neden olan faktörler;

- ✓ Komorbitide
- ✓ İlaç alerji öyküsü
- ✓ Kullanılan ilaç miktarı ve sayısı
- ✓ Karaciğer, kalp ve böbrek hastalığı
- ✓ Bilişsel bozukluklar
- ✓ Yalnız yaşama
- ✓ Tedaviye uyum problemlerinin var olması
- ✓ Yüksek riskli ilaç kullanımı (Antikoagülanlar, insülinler vb.) şeklinde sıralanabilir (Karakodavan, 2014; Azad et al., 2002).

İlaç-hastalık etkileşimi; kullanılan bazı ilaçların bazı hastalıklarda kullanıldıklarında oluşturduğu olumsuz etki şeklinde ifade edilebilir. Hipertansiyon hastalarında nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçların kullanımı kan basıncının(tansiyonun) yükselmesine, peptik ülserle sahip bireylerde NSAİ'lerin kullanımı, gastrointestinal(GİS) kanamalarına yol açabileceği örnek olarak verilebilir (Schwan et al.,2019).

İlaç-besin etkileşimi ise bazı besinlerin ilaçların etkisini/biyoyararlanımını artırması veya azaltması olarak ifade edilebilir. Özellikle yaşlı bireylerde istenmeyen olumsuz etkilere, ciddi hastalıklara hatta ölümlere neden olmaktadır.

Polifarmasi Sonuçları

İlaç tedavisi ile yaşlı bireyde semptom yönetiminin sağlanması, bireyin kendisini iyi hissetmesi sağlanarak yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir. Ancak ilaçların ihtiyaç olmadan gereksiz kullanılması, çoklu ilaç kullanımı gibi durumlar bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Polifarmasi ile ilişkili bu sorunlar,

- ✓ Tedavi maliyet ve harcamalarının artması,
- ✓ İlaç-ilaç etkileşimleri,
- ✓ Medikasyon hataları,
- ✓ İlaç uyumsuzlukları şeklinde sıralamak mümkündür.

Yaşlı bireylerde polifarmasinin oluşturabileceği en önemli problem, ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileridir. Yaşlı bireyin kullandığı ilaç sayısının artması, yan etki riskini de kademeli olarak artırmaktadır. Polifarmasi yaşlının tedaviye uyum sağlamasını zorlaştırdığından yaşlılar için telafisi olmayan sonuçlara da neden olabilmektedir. Birden fazla ilaç kullanan yaşlı hastalar en az 1 ilahta uyum sorunu yaşamaktadır (Osterberg & Blaschke, 2005).

Yapılan bir meta analiz sonuçlarına göre yaşlıların ilaç yan etkisi nedeniyle hastaneye yatış oranı, gençlere göre 4 kat daha fazladır (Beijer & Blaey, 2002). Kanada'da gerçekleştirilen çalışmada yaşlı bireylerin hastane başvurusunun %19'unda polifarmasi sonucu oluşan iyatrojenik sendromların olduğu belirlenmiştir (Grymonpre, 1988). Polifarmasi yaşlı bireylerde düşmeye neden olabilmektedir. Polifarmasinin sebep olduğu düşme vakaları genellikle 4 ve üzeri ilaç alan bireylerde karşımıza çıkmaktadır (Yeşil ve ark., 2012).

Yaşlı bireylerde düşme riskini artıran ilaçlara

- ✓ trisiklik antidepresanlar,
- ✓ Benzodiazepinler,
- ✓ Serotonin geri alım inhibitörleri,
- ✓ Nöroleptikler,
- ✓ Sınıf IA anti aritmik ajanlar,
- ✓ Diüretikler,
- ✓ antikonvülzanlar ve
- ✓ Digoksin örnek olarak verilebilir.

Yapılan başka bir çalışmada deliryum etiyolojisi incelenmiş olup, 3 ve üzeri ilaç kullanan yaşlı bireylerde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (Hajjar et al., 2005).

Sonuç olarak, polifarmasinin olası etkilerini azaltmak için akılcı ilaç kullanımı ilkeleri benimsenmeli, ilaç yönetimine ilişkin rehberler dikkate alınmalıdır.

Tablo 2: Yaşlı hastalarda kullanımı uygun olmayan bazı ilaçlar ve bunların olası alternatifleri

Uygun olmayan ilaç	Sınıf/ Etki mekanizması	Uygunsuzluk nedeni	Uygun alternatif ilaç
Trombosit agregasyon inhibitörleri			
Tiklopidin	Trombosit agregasyon inhibitörü	Trombotik, trombositopenik purpura, nötropeni ve agranülositoz riski	Aspirin, klopidogrel
Analjezikler			
Meperidin	Opiyat agonisti	Antikolinergik etki diğer opioidlerden daha fazla	Diğer opioid analjezikler (morfin, tramadol gibi)
Propoksifen	Opiyat agonisti	Ağrı kontrolünde NSAİ'a üstünlüğü yok, santral sinir sistemi yan etkisi fazla	Ibuprofen, asetaminofen, tramadol
NSAİD			
İndometazin	NSAİ	Frontal başağrısına neden olan sodyum/su retansiyonu; böbrek yetmezliği riski; beta-blokerlerin anti-hipertansif etkinliği ile etkileşim, demansli hastalarda psikoz riski	Ağrı: İbuprofen, asetaminofen Gut: Kolşisin, daha az toksik olan NSAİ'ler
Sedatif-hipnotikler			
Flurazepam	Uzun etkili	Uzun etkilerinden dolayı daha uzun sedasyon, kognitif fonksiyon bozukluğu, düşme ve kırık riski	Lorazepam, alprazolam, buspiron, zolpidem
Klordiazepoksit	benzodiyazepin, hipnotik, sedatif		
Diazepam			
Meprobamat	Anksiyolitik ajan	Sedasyon fazla	Lorazepam, alprazolam, buspiron,
Antidepresanlar			
Amiriptilin	Trisiklik antidepresan	Güçlü antilinerjik etki; deliryum, sedasyon, postürü hipotansiyon, düşme ve kırık riski	Nortriptilin, desipramin, SSRI
Doksepin			
Anti aritmik ajanlar			
Disopramid	Sınıf IA anti aritmik ajan	Potent negatif inotrop, kalp yetmezliğini agreve edebilir; güçlü antikolinergik etki; proaritmik riski	Amlodaron, sotalol
Oral hipoglisemikler			
Klorpropamid	Sülfonilüre	Uzun yarı ömür, hipoglisemi riski fazla; hiponatremi ve uygunsuz ADH sekresyonu	Metformin, akarboz, diğer sülfonilüreler
Antispazmotikler			
Oksibütinin	Üriner antispazmotik	Antikolinergik yan etki fazla	Tolterodin
Antiemetikler			
Trimetobenzamid	Antiemetik	Ekstrapiramidal yan etki riski; antiemetik etki daha az efektif	Proklorperazin, ondansetron
Kas gevşeticiler			
Metokarbamol	İskelet kasi gevşeticisi	Toksik reaksiyon riski faydadan daha fazla; antikolinergik etki fazla; sedasyon ve kas güçsüzlüğü riski	Baklofen
Metaksolon			
Siklobenzaprin			
Klorzoksazon			
Antihipertansifler			
Rezerpin	Antihipertansif	Depresyon ve sedasyon riski; peptik ülseri agreve edebilir	Diüretik, beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, ACEİ, ARB
Metildopa	Alfa-adrenerjik inhibitör	Terapötik etkinlik çok az	
NSAİ: Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri			

Kaynak: Halil, M. (2006). Yaşlı Hastalarda Polifarmasi. Ed. Arıoğul, S. Geriatri ve Gerontoloji. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel. 393-400.

Yaşlı Bireylerde Akılcı İlaç Kullanımı

Yaşlı bireylerde birden fazla hastalığın var olması nedeniyle çoklu ilaç kullanımı sık karşılaşılan bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoklu ilaçların oluşturabileceği sorunların önüne geçebilmek amacıyla önleyici bir

yaklaşım olan akılcı ilaç kullanımını yaklaşımla geliştirilmiştir. Yaşlı bireyler için uygulanan tedavi rejimi akılcı ilaç kullanımını uygulamalarında oldukça önemlidir. Endikasyona uygun ilacın belirlenmesi, minimum düzeyde etkin dozun ayarlanması, ilacın doğru zamanda uygulanması, yan etki yönünden yaşlı bireyin gözlenmesi veya bilgilendirilmesi, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç besin etkileşimi konusunda bilgilendirme akılcı ilaç kullanımının yönetilmesinde oldukça önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü/DSÖ akılcı ilaç kullanımını; “bireylerin klinik özellikleri ve bulgularına uygun ilacı, uygun dozda, uygun sürede en düşük fiyata ve kolay ulaşabilmesi” olarak tanımlamıştır. Ayrıca akılcı ilaç kullanımı, hasta bireye doğru tanının konulmasını, tedavi seçenekleri arasından güvenilir, etkinliği kanıtlanmış tedavinin belirlenmesini, hasta birey açık, net, anlaşılır şekilde bilgilendirilerek tedavinin başlanması, sürdürülmesi ve sonuçlandırılmasını kapsamaktadır.

Yaşlı bireylerde akılcı ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Işık, 2004):

- ✓ Yaşlı bireyin tanılama aşamasında hataların minimize edilmesi
- ✓ İlaç tedavisinin gerekliliğinin değerlendirilmesi
- ✓ Bireylerin alışkanlıklarının değerlendirilmesi (sigara, alkol vb.)
- ✓ İlaçların farmakolojik özelliklerinin bilinmesi
- ✓ İlaç etkileşimlerinin bilinmesi
- ✓ İlaç uygulama ilkelerinin bilinmesi ve uyulması
- ✓ Tedavi dozlarının ayarlanması (Yaşlı birey için düşük doz ile başlanması, kademeli olarak yavaş doz artırımı uygulanması)
- ✓ Yaşlı bireyin tedaviye uyumunu kolaylaştıracak şekilde tedavi planlaması yapılmalı
- ✓ Yaşlı birey/bakım verene ilaç danışmanlığı (Tedavinin amacı, gerekliliği, yan etkileri vb.)
- ✓ İlaç uygulama yolları bilinmeli (yaşlı bireyde doku zedelenme riskinin fazla olması nedeniyle subkutan ve intramüsküler enjeksiyon uygulamaları mümkün olduğunca tercih edilmemelidir).

Tablo 3: Yaşlıda akılcı ilaç kullanım esasları

1. Yaşlı hastaya ilaç önerilirken tedavi bireye özgü olmalı, o hastaya en uygun ilaç seçilmelidir.
2. Hastaya verilen ilaçlar, vitaminler, nutrisyonel destek ürünleri, bitkisel ilaçlar konusunda hasta ve bakıcıları bilgilendirilmeli. Verilen preparatların ayrıntılı listesi, kullanım sıklığı, dozajı, hem jenerik hemde piyasa ismi konusunda yazılı ve sözlü bilgilendirilmelidir.
3. Rasyonel farmakoterapi ilkeleri doğrultusunda hekimi tedavi hedeflerine ulaştırabilecek ilaç alternatifleri etkinlik (yeterli doz, süre), güvenlilik (yan etki, ilaç etkileşimleri), uygunluk (kontrendikasyonlar, saklama-kullanım kolaylığı) ve tedavi maliyeti açısından birbirleriyle karşılaştırılmalı ve en iyi seçenek belirlenmelidir.
4. Hasta tarafından alınan ilaçlar hekim tarafından kontrol edilmeli.
5. Verilen ilaçların sık görülen yan etkileri konusunda hasta ve bakıcılar eğitilmeli ve hangi durumlarda hekime başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.
6. En az sayıda ilaçla yetinilmelidir. Tedavide az sayıda ama özellikleri iyi bilinen ilaçlar kullanılmalıdır.
7. İlaça mümkün olan en düşük dozda başlanmalıdır ve eğer gerekiyorsa ilacın dozu kontrollü olarak artırılmalıdır.
8. Hastanın tedaviye uyuncunu artırmak için ilaç tedavisi basitleştirilmelidir. İlaçların sıvı formülasyonları veya olanak varsa günde tek uygulamalı olanlar tercih edilmelidir.
9. Hekim ile hasta ve/veya bakıcıları arasında iyi bir iletişim olmalıdır.
10. Düzenli olarak tedavi gözden geçirilmeli ve gereksiz ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır. Yeni ilaç ilavesi hastanın yaşam kalitesini artırıyorsa tercih edilmelidir, yeni ilaçların yeni sorunlar yaratacağı unutulmamalıdır.
11. Tıbbi sorunlar olanaklar elverdiğince ilaçsız olarak tedavi edilmeye çalışılmalıdır.
12. Sedasyon yapan, sakinleştirici özelliği olan ilaçlar kişinin günlük yaşamındaki faaliyetlerini etkileyebileceği için dikkatle önerilmeli ve kullanılmalıdır.
13. Yan etkisi olabilecek ilaçlar mümkün olduğunca kısa sürede kullanılıp, kesilmelidir.

Kaynak: Yeşil, Y., Cankurtaran, M., Kuyumcu, M.E.(2012).
Polifarmasi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 25(3):18-23.

Sonuç

Günümüzde net bir şekilde tanımlanması yapılmamış olan polifarmasi, genel olarak hastanın ihtiyaç duyduğu ilaçtan daha fazla ilaç kullanması olarak kabul edilebilir. Yaşın ilerlemesi polifarmasi için en önemli risk faktörlerinden biridir. 75 yaş üzeri bireylerde polifarmasi daha sıklıkla görülmektedir. Ayrıca ilacın yanlış kullanılması, ilacın yan etki oluşturması, ilaç etkileşimleri (ilaç, besin, hastalık vb.) hastane yatışlarını artırmaktadır. Yaşın ilerlemesi ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin değişmesine neden olabileceğinden istenmeyen olaylarla karşılaşma olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle polifarmasinin oluşturacağı istenmeyen etkileri önlemek için akılcı ilaç kullanımı hem hasta, hem hastaya bakım verenler hem de sağlık profesyonelleri tarafından benimsenmeli ve uygulanmalıdır. Minimum sayıda ilaç, minimum doz ile hasta/hasta yakını bilgilendirilmesi ile yaşlı hastanın tedavisi gerçekleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Azad, N., Tierney, M., Victor, G., et al. (2002). Adverse drug events in the elderly population admitted to a tertiary care hospital. *J HealthcManag*, 47:295-306.
2. Beijer, H.J., de Blaey, C.J.(2002) Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*, 24: 46-54.
3. Duerden, M., Avery, T., Payne, R.(2013). Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making it Safe and Sound. first ed.,The King's Fund.
4. Doshi, J.A., Shaffer, T., Briesacher, B.A.(2005). National estimates of medication use in nursing homes: findings from the 1997 medicare current beneficiary survey and the 1996 medical expenditure survey. *J Am GeriatrSoc*, 53:438-443.
5. Fillit, H.M., Futterman, R., Orland, B.I., Chim, T., Susnow, L., Picariello, G.P., et al.(1999). Polypharmacy management in Medicare managed care: changes in prescribing by primary care physicians resulting from a program promoting medication reviews. *Am J Manag Care*, 5:587-94
6. Friend, D.G.(1959). Polypharmacy; multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med*, 260:1015-18.
7. Grymonpre, R.E., Mitenko, P.A., Sitar, D.S., et al.(1988). Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc*, 36: 1092-1098
8. Hajjar, E.R., Hanlon, J.T., Sloane, R.J., et al.(2005). Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.*, 53: 1518-1523.
9. Halil, M.(2006). Yaşlı Hastalarda Polifarmasi. Ed. Arıoğul, S. Geriatri ve Gerontoloji. 1. Baskı Ankara MN Medikal & Nobel. 393-400.
10. Işık, A.T., Doruk, H., Mas, M.R.(2004). Yaşlılarda ilaç kullanım ilkeleri. *Klinik Gelişim Dergisi*, 17(2):25-31.
11. İskit, B.A.(2006). Akılcı ilaç kullanımı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 15(7):4-5.
12. Kaboli, P.J., McClimon, B.J., Hoth, A.B., Barnett, M.J.(2004). Assessing the accuracy of computerized medication histories. *Am J Manag Care*, 10:872-877.
13. Karadakovan, A.(2014). Yaşlı Sağlığı ve Bakım. Ankara: Özyurt Basımevi
14. Masodi, N.(2008). Polypharmacy: To err is human, to correct divine. *Br J Clin Pharmacol*, 1:6-9.

15. Morin, L., Vetrano, D.L., Rizzuto, D., Calderón-Larrañaga, A., Fastbom, J., Johnell, K. (2017). Choosing Wisely? Measuring the Burden of Medications in Older Adults near the End of Life: Nationwide, Longitudinal Cohort Study. *Am J Med.*, 130:927–36.e9.
16. Mortazavi, S.S., Shati, M., Keshtkar, A., Malakouti, S.K., Bazargan, M., Assari, S. (2016). Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 6:e010989.
17. Nobili, A., Licata, G., Salerno, F., Pasina, L., Tettamanti, M., Franchi, C., et al. (2011). SIMI Investigators. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*, 67:507–19.
18. Osterberg, L., Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *N Engl J Med*, 353: 487–497.
19. Qato, D.M., Alexander, G.C., Conti, R.M., Johnson, M., Schumm, P., Lindau, S.T. (2008) Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*, 300:2867–78.
20. Ramage-Morin, P.L. (2009). Medication use among senior Canadians. *Health Rep*, 20:37–44.
21. Schwan, J., Sclafani, J., Tawfik, V.L. (2019). Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiology Clinics.*, 37(3):547-560. doi:10.1016/j.anclin.2019.04.012
22. Secoli, S.R. (2010). Polypharmacy: interaction and adverse actions in the use of drugs by elderly people. *Rev Bras Enferm.*, 63:136-40.
23. Shah, B.M., Hajjar, E.R. (2012). Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*, 28:173–86.
24. United Kingdom Department of Health. (2001). Medicines and older people: implementing medicines-related aspects of the The National Service of Framework (NSF) for older people. Available at: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4008020.
25. Veehof, L., Stewart, R., Haaijer-Ruskamp, F., Jong, B.M. (2000). The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*, 17:261–7.
26. Viktil, K.K., Blix, H.S., Moger, T.A., Reikvam, A. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*, 63:187–95

- 27.Yeşil, Y., Cankurtaran, M., Kuyumcu, M.E.(2012). Polifarmasi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 25(3):18-23.
- 28.Yıldırım, B.A., Kılınç, Y.A (2017). Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ila etkileşimi. *Turk Kardiyoloji Derneği*,45(5):17–21 doi: 10.5543/tkda.2017.92770
- 29.Zed, P.J., Abu-Laban, R.B., Balen, R.M., Loewen, P.S., Hohl, C.M., Brubacher, J.R., et al.(2008). Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study. *CMAJ*,178:1563–9.

Bölüm 16

Dental İmplantolojide 'ALL-ON-4' Tekniği

BERİVAN KOZAN¹
BAHADIR SANCAR²

1 Arş. Gör.; İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve ene Cerrahisi Bölümü. berivan.kozan@inonu.edu.tr ORCID No: 0009-0006-3876-0533

2 Doç.Dr.; İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve ene Cerrahisi Bölümü. bahadir.sancar@inonu.edu.tr ORCID No:0000-0001-8804-6668

ÖZET

GİRİŞ

Diş çekimini takiben alveolar sırt atrofisi zamanla artan bir şekilde devam eder. Bu tür dişsizliklerin tedavisi için tam protez, implant destekli hareketli bölümlü protezler veya implant destekli sabit protezler tedavi seçenekleri arasındadır.

Atrofik çenelerin implantlar ile tedavisi; posterior bölgedeki zayıf kemik kalitesi, uzun dönem dişsizlik sonucu kemik miktarındaki yetersizlik ve alveolar kemiğin anatomik sınırlamaları gibi problemlerden dolayı sıklıkla karmaşık hale gelmektedir. İmplant yerleştirmek için gerekli olan kemik miktarını elde etmek için greft uygulanması uygun bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Ancak bu tedavi sıklıkla titiz cerrahi işlemler gerektirmekte, komplikasyonlar gelişebilmekte ve dolayısı ile hem daha fazla zaman gerektirmekte hem de tedavi maliyeti yüksek olabilmektedir. Bu nedenle, hasta tarafından kabul edilebilirliği düşük bir tedavi seçeneğidir.

Greftleme prosedürlerinden kaçınmak ve önceden var olan kemiği en etkili şekilde kullanıp bu dezavantajlardan kurtulmak için implantların açılı olarak yerleştirilmesi alternatifini gündeme gelmiştir. Bu tekniğin adı All-on-four tekniğidir ve 2003 yılında Malo ve ark tarafından ilk kez implant protez rehabilitasyonunda modern bir teknik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ve atrofik mandibula ve 2005 yılında maksillada ortaya çıkmıştır. Tamamen dişsiz maksillada implant ankrajı bazen kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kısıtlanmaktadır. Bu durum özellikle kemik greftlemesi endike olan maksiller arkın posterior kısmında net olarak görülmektedir. Maksillada implantların açılı bir şekilde kullanılması kemik greftleme prosedürlerine bir alternatif olarak gösterilmiştir. En distaldeki implantı açılarak implantın protetik platformunun daha posteriorda yer alması sağlanabilir ve sinüs duvarının ve nazal fossanın kortikal kemiğinden destek alınarak daha iyi bir ankraj elde edilebilir. All-on-four tekniğinin prensibi, tam dişsiz maksilanın ön kısmında geçici, sabit ve immedat yüklenecek olan protezleri destekleyecek dört implant kullanmaktır. En öndeki iki implant aksiyel olarak yerleştirilirken, kantilever uzunluğunu azaltmak ve protezin 12 dişe kadar uygulanabilmesini sağlamak için iki posterior implant distale doğru açılı yerleştirilir. Anterior implantlar alt çene ve üst çenede lateral kesici bölgesine okluzal düzleme dik olarak, posterior implantlar alt çenede mental foramenin hemen önüne, üst çenede ise maksiler sinüsün anterior duvarına paralel olarak, yaklaşık 30-45° distale eğimli yerleştirilirler.

Krekmanov tarafından gerçekleştirilen gerinim ölçer ölçümleri, distale eğimli ve eğimli olmayan implantlar arasında anlamlı bir fark bildirmemiştir ve teorik modeller, implantların eğiminden dolayı protez tabanının arttığını ve bunun

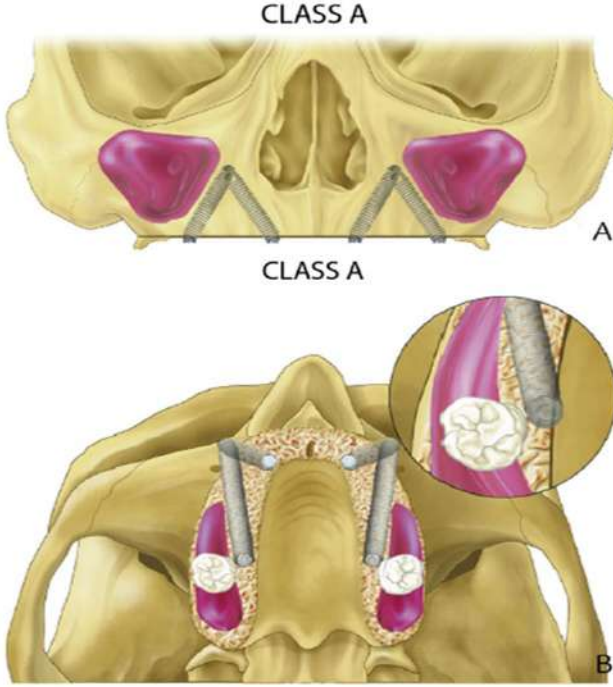
da,implantlar üzerine etkiyen kuvveti azaltabileceğini göstermiştir. Eğme ayrıca implantlar arası boşluğu artırır, çenelerdeki kantilever uzunluğunu azaltır.

Prensip, ameliyatın aynı gününde yerleştirilen geçici, sabit, hemen yüklenen,tam ark bir protezi destekleyen düz ve açılı multiünit abutmentlerle restore edilmiş 4 implantın kullanılmasını içerir. Genel olarak, All-on-Four konseptiyle ilgili yayınlanan veriler, %92,2 ile %100 arasında kümülatif surway oranları bildirmiştir. All-on-Four konsepti, literatürde ağırlıklı olarak NobelSpeedy veya Branemark System dental implantlar ile rapor edilmiştir.

ALL ON FOUR MAKSİLLA

Class A Maksilla: A Sınıfı maksilla, kemik redüksiyonundan sonra, birinci molar çekim bölgesinin medialinde, genellikle palatinal kök soketinin hemen önünde, kalın bir palatal kemik duvara sahiptir. Posterior implantların anteriora doğru 30 derece açı yaptığı bu giriş noktası, implantın palatal duvarın kortikal kemiğine yerleştirilmesini ve hemen bitişik sinüs boşluğundan kaçınılmasını sağlayacaktır. Anterior implantlar arkta 20 mm veya daha fazla öne yerleştirilir, ancak panoramik radyografide bakıldığında M şeklinde bir model oluşturmak için posteriora doğru açılıdır.

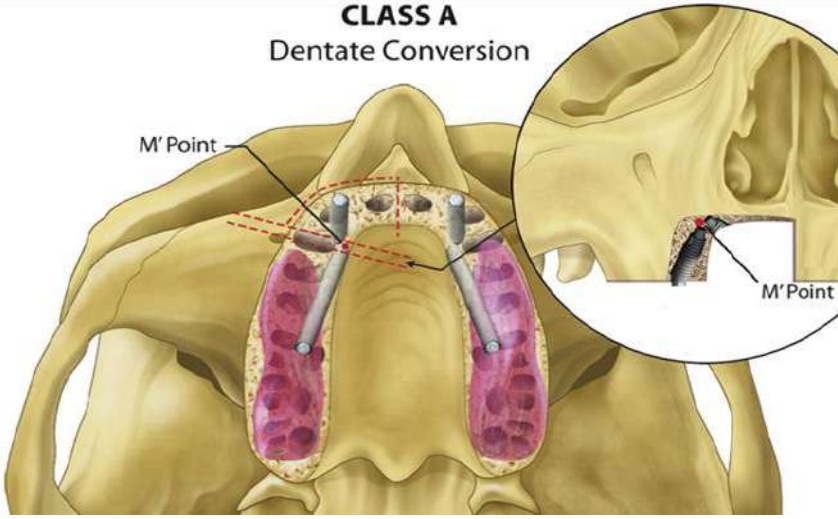
Bu implant yerleştirme modeli, 4 implantın tümü 30 derece açıyla M-4 olarak adlandırılır ve çok az kantilever gerektiren veya hiç kantilever gerektirmeyen,yaklaşık 20 mm'lik bir antero-posterior genişlik ve 60 mm'den daha büyük bir implantlar arası ark açıklığı olan bir restorasyon için destek oluşturur. Tüm implantlar, nazal fossanın üzerindeki lateral piriform kenarda maksimum kemik kütesinin yeri olan M noktasından geçer.



Kaynak: Jensen et al.n.d.

Şekil 1: A, Sınıf A posterior implantlar için giriş noktası, apikal olarak fossa kanina'ya doğru hedeflenen ancak lateral nazal kenara uzanmayan, kortikal kemiğe geçmek için palatal duvarı anteriora doğru saran bir açı oluşturur. B, Kemik redüksiyonundan sonra Sınıf A maksilla, bukkal olarak M noktasına doğru açı yapan uygun bir giriş noktası, kortikal damak duvarını korur.

- Posterior implant giriş noktası birinci molar dişin apikaline yakın olduğunda, implant gövdesi palatal duvara paralel olarak yerleştirilebildiğinden, genellikle palatal duvarın kendisinde bulunur.
- Anterior implantlar, daha sonra palatal kemik duvarı içindeki bu aynı konuma(M noktası) yerleştirebilmek için bukkal yerine posterio-palatal açı yapar .
- Bu morfoloji sadece sağlam bireylerde, genellikle erkeklerde bulunur, ancak bazen Sınıf B maksillalarda da bulunabilir.
- Apikal implant fiksasyonu için nazal fossanın üzerindeki maksimum piriform kenar kemik kütlesi olan M noktasını kullanan M-4 stratejisinin kullanılması, sınırlı kemik hacmine rağmen bu hastaların büyük çoğunluğunun immediyat fonksiyonuna devam etmesine izin vermiştir.



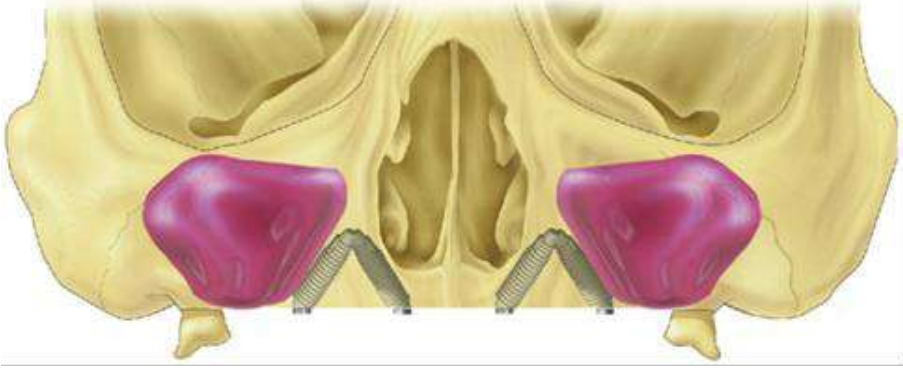
Kaynak: Jensen et al.n.d.

Şekil 2: İmplantlar bazen kalın damak duvarına sahip sağlam bireylerde damak duvarı/damak duvarı birleşiminde mevcut maksimum kortikal kemik kütleline (belirlenen M' noktası) sabitlenmek için damak duvarıyla sınırlandırılabilir.

Class B Maksilla

- Sınıf B maksilla, orta derecede atrofiye ve implantların sinüs boşluklarının önüne yerleştirilmesi için bir giriş noktası gerektiren nispeten ince bir palatal duvar ile belirgin sinüs boşluklarına sahiptir. Posterior implantların giriş noktası M noktasına doğru açı yapan ikinci premolar konumudur. Anterior implant giriş noktaları, kanin çekim soketlerinin hemen önündedir. Anterior implantlar daha sonra tekrar M noktasına açı verir. 4 implant, yaklaşık 15 mm'lik bir A/P yayılımı ile 15 mm veya daha fazla mesafede, bir M-4 dağılımında eşit aralıklarla yerleştirilmiştir. İmplantlar arası ark açıklığı 45 ile 55 mm arasındadır.

CLASS B



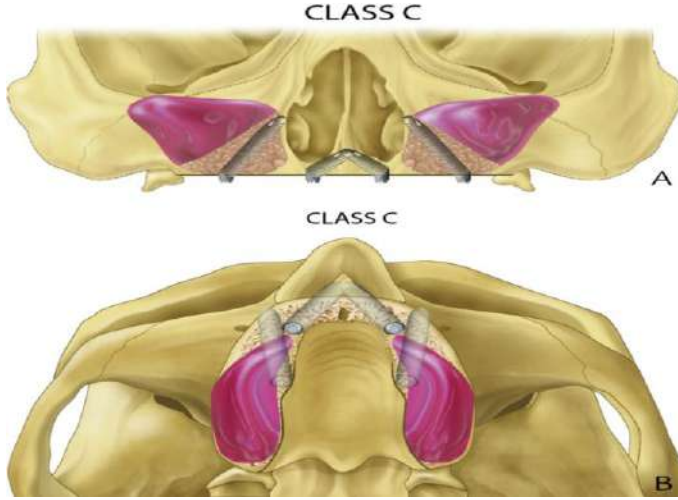
Kaynak: Jensen et al.n.d.

Şekil 3: B Sınıfı maksilla ince damak duvarına ve daha belirgin sinus boşluklarına sahiptir, öyle ki postetior implant giriş noktası M noktasına doğru açılı yapan ikinci premolar konumudur. Anterior implantlar, M noktasındaki kemik kütlesine girmek için posteriora açılı vererek, panoramik radyografi ile bakıldığında M şeklinde bir model oluşturur.

- İmplantlar sinüsün bir kısmından geçebilir ancak güvenli bikortikal fiksasyon varsa sinüs greftlemeye gerek yoktur. Anterior implant giriş noktaları, kanin çekim soketlerinin hemen önündedir. Anterior implantlar daha sonra tekrar M noktasına açılı verir.

Class C Maksilla

- C Sınıfı maksilla, alveoler prosesin olmadığı, sinüslerin anteriora doğru yayıldığı ve yeterli bir A/P genişliği elde etmek için transsinüs implant yerleştirmenin gerekli olduğu bir maksilladır.
- Bazen implantlar ikinci küçük azı bölgesine, daha sıklıkla birinci küçük azı bölgesine yerleştirilebilir. Minimal fiksasyona sahip transsinüs implantları, immedat fonksiyon için emilebilir kollajen sünger (BMP-2/ACS) üzerinde sağlanan kemik morfogenetik protein-2 ile sinüs içinde güvenilir bir şekilde greftlenebilir.
- M-noktası kemik kütlesi genellikle hacim olarak azdır, öyle ki burada sadece posterior implantlar fiksasyon sağlayabilir.
- Bu nedenle, anterior implantlar, Vomer bileşkesinin yakınında nazal krest içinde orta hattın en üst kısmındaki maksimum kemik kütlesinin noktası olan V noktası olarak adlandırılan orta hat kemiğine yerleştirilmelidir.



Kaynak: Jensen et al.n.d.

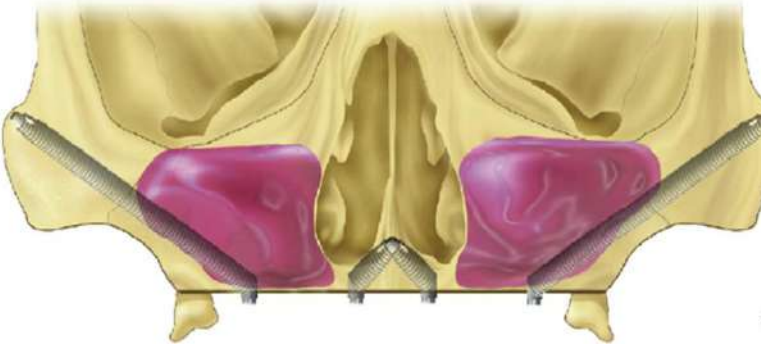
Şekil 4: A, Sınıf C maksillada çok belirgin sinüs boşlukları vardır, posterior implant giriş noktaları birinci veya ikinci premolar bölgesidir. Anterior implantlar M noktasına kadar açı verir ve genellikle posterior implantlara temas eder, ancak daha sıklıkla V noktasında orta hat kemiğine (nazal crest) doğru açı yaparlar. B, İmplant iyi sabitlenmemişse, Transsinüs implant yerleşimi BMP-2 ile greftlenmelidir.

- Anterior implantlar, lateral veya kanin giriş noktalarından nazal kreste doğru 30 derece açıdır ve V noktasında birleşir. Bunlar genellikle vomer implantları olarak adlandırılır. C Sınıfı maksilla tedavisi, V-4 yerleşimi olarak adlandırılır, çünkü tüm implantlar baş aşağı bir V formasyonunda orta hatta doğru birleştiği için 2 posterior transsinüs greftli implant ve anterior 2 vomer implant içerir. Bu durumda immedat fonksiyon büyük ölçüde anterior implant fiksasyonuna bağlıdır.
- İmplantlar arası ark açıklığı 40 ila 45 mm arasındadır.

Class D Maksilla

D Sınıfı maksilla tipik olarak V noktasında kemiğe sahiptir ancak M noktasında kemik kütlesi yoktur ve Cawood Howell Sınıf V-VI atrofisine karşılık gelir. Sıklıkla bilateral vomer implant yerleştirme yeteneği vardır, ancak çok az posterior kemik vardır veya hiç yoktur, bu durumda zigomatik implantlar önerilir.

CLASS D



Kaynak: Jensen et al.n.d

Şekil 5: Sınıf D maksilla M noktası kemik kütlesi eksiktir. İmplant fiksasyonu zigoma, pterygoid plak ve bazen nazal krestte sağlanır.

Zigomatik implantlar seçilmez ise sinüs ve nazal kaviteler arasında bir birleşme olmadığı sürece BMP-2 greftleme ile transsinüs yerleştirme yapılabilir ve implantın vertikal stabilitesi elde edilebilir.

Bu şekilde yerleştirilen transsinüs implantların yerleştirme torku çok azdır veya hiç yoktur, bu da anterior implantların yükü paylaşmak için mekanik stabiliteye sahip olması gerektiği anlamına gelir.

Nadiren, 6-implant şemasında pterygoid implantlar kullanılır. Sınıf D maksilla M noktasında kemik ve V noktasında kemik kütlesi eksiktir. İmplant fiksasyonu zigoma, pterygoid plak ve bazen nazal kresttir.



Kaynak: Jensen et al.n.d.

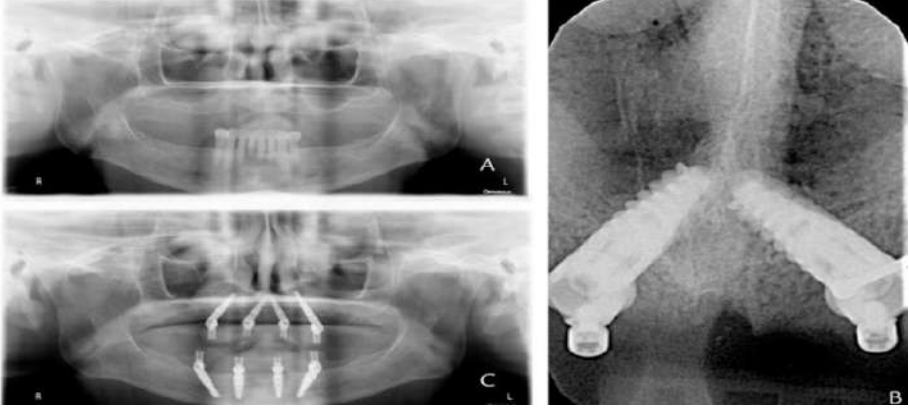
Şekil 6: Pterygoid implantların kullanımı, genellikle 2 pterygoid, 2 zigomatik ve 2 vomer olmak üzere 6 implant şeması gerektirir.

Genel olarak, birçok D Sınıfı maksiller durum, zigomatik implantlar yerine transsinüs implantlar kullanılarak bir V-4 yaklaşımıyla tedavi edilebilir, ancak yüklemeye izin vermek için yerleştirme torklarının toplamı en az 120 N cm olmalıdır. Bu, 2 anterior implantın yüksek yerleştirme torku değerlerine sahip olması gerektiği anlamına gelir. Bu mümkün olmadığında, zigomatik implantlar veya gecikmeli yükleme stratejisi kullanılmalıdır. V noktasında veya M noktasında çok az kemik kütlesi mevcut olduğunda veya hiç olmadığında, immedat fonksiyon kesinlikle gerekliyse dörtlü zigomatik implantlar endikedir. V-4” yerleşimi olarak adlandırılan ikinci bir 4-implant şeması, orta hat kemiğine apikal olarak yerleştirilen 2 anterior implant ile V-şekilli bir modelde orta hatta doğru yönlendirilmiş 4 implanttan oluşur . V-4 modeli çoğu durumda kullanılabilir,ancak atrofi ilerledikçe ve daha şiddetli hale geldikçe önemli bir teknik haline gelir.

Atrofi, Cawood-Howell Sınıf IV'ten Sınıf VI'ya (all-on-four alan sınıflandırmasında Sınıf C ve D) ilerlerken, alveolar kemiğin yokluğu, bazal kemik kaybıyla birleşir. Çene kemiği kütlesinde önemli ölçüde boyutsal azalma olsa da maksillofasiyal kemiğin izole kemik adacıkları genellikle orta hatta (nazal krest), lateral piriformda, zigomalarda ve bazen de pterygoid plakalarda kalır. Bu farklı konumlara yerleştirilmiş dört implant yine de uygun AP genişliği ve yeterli implant stabilitesi elde edebilir, böylece immediate fonksiyon devam edebilir.

Şiddetli kemik kaybı durumlarında, apikal fiksasyon için lateral nazal kenarda ve orta hat nazal krestte primer fiksasyon bölgeleri hala sıklıkla elde edilebilir.

Ancak, 4 implant, V-4 yerleştirme stratejisi olarak adlandırılan baş aşağı V şeklinde bir formasyonda 30 derecelik açılarla öne doğru açılı olmalıdır.Orta hattaki implantlar “vomer” implantlar olarak adlandırılır, çünkü implant orta hattaki vomer sütürünün yukarısına doğru uzanır.



Kaynak: Jensen et al.2014

Şekil 7: A, Maksiller sinüslerin altında minimal kemik bulunan dişsiz maksillası olan hastanın tedavi öncesi panoramik radyografisi. B,Nazal kreste 30 derecelik açılarla yerleştirilmiş iki adet 10 mm'lik implantın periapikal radyografisi.C,Sinüs membranının yükseltilip, greft ve membran kullanarak posterior implantın yerleştirilmesi sonrası panoramik radyografisi.

Vomer implant yerleşimi için minimum kemik kütlesi, nazal krest ve burnun altındaki bazal kemik dahil olmak üzere yaklaşık 5 mm dikey orta hat kemiğidir. Açılı implantlar bu durumda nispeten kısa olacak, 8 ila 10 mm uzunluğunda olacak ve implantlar genellikle vomer ve nazal tepenin birleşim yerinin yakınındaki orta hatta temas edecektir.Nazal fossayı 1 mm'den fazla delmemeye özen gösterilmelidir .

Açılı implantlar, dikey olarak yerleştirilmiş implantlardan daha uzundur ve bu nedenle çapraz splintleme ile sağlanan ekstraosseöz stabilizasyon ile birlikte çalışarak sekonder stabilizasyon için daha büyük intraosseöz yüzey alanı sağlar. V-4, M-4'ten biraz farklı olsa da, implantların AP yayılımı açısından dağılımı ve konumlandırılması aşağı yukarı aynıdır. Önerilen AP genişliği yaklaşık 15 mm'dir. Hem nazal crest kemik kütlesi (V-noktası) hem de lateral piriform kenar kemik kütlesi (M-noktası) olmadığında, dörtlü zigomatik tedavi düşünülebilir.



Kaynak: Hek Fak Derg

Şekil 8: Cerrahi kılavuz yardımıyla posterior implantın açılı yerleştirilmesi.

- Literatürde bildirilen vakaların bir kısmında posterior implantların yerleştirilmesine, özel olarak tasarlanmış bir cerrahi kılavuz yardımcı olmuştur. Kılavuzun shaftı, çene kemiğinin orta hattında yapılan 2 mm'lik bir osteotomiye yerleştirilmiştir ve kılavuzun titanyum bandı, okluzal merkez hattını takip edecek şekilde bükülmüştür. Kılavuz, implant bölgelerinin karşı çeneye göre hassas bir şekilde konumlandırılmasını ve posterior implantların doğru şekilde eğilmesini kolaylaştırmıştır.



Kaynak: Hek Fak Derg

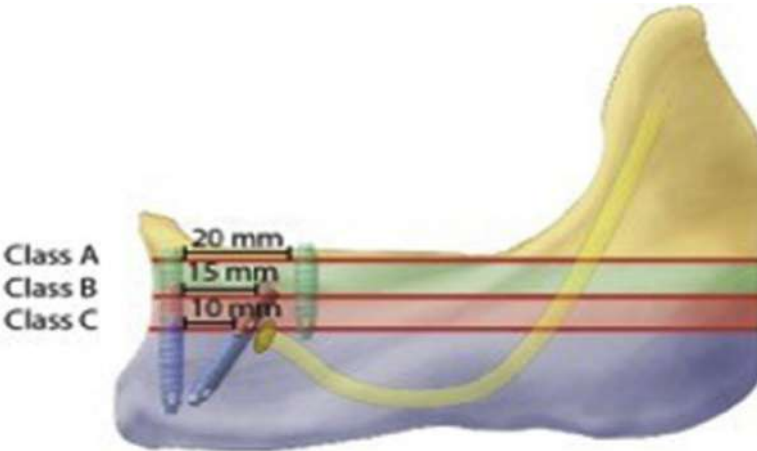
Şekil 9: Şekillendirilebilir kılavuz yerleştirildikten sonra, karşıt çene ile olan ilişkisinin kontrol edilmesi.

All On Four Mandibula

- Mandibula all-on-4 cerrahisini karmaşıklaştıran en önemli faktör sinir pozisyonudur; ancak, komplikasyona yol açmamak için dikkate alınması gereken birkaç başka faktör daha vardır. Genellikle vertikal yükseklikte büyük bir azalmanın olduğu dişsiz atrofik durumda sinir yakınlığı, ağız

tabanı bileşenlerinin herniasyonu ve (daha da önemlisi) azalmış interforaminal ark uzunluğu nedeniyle zorluk daha da artar.

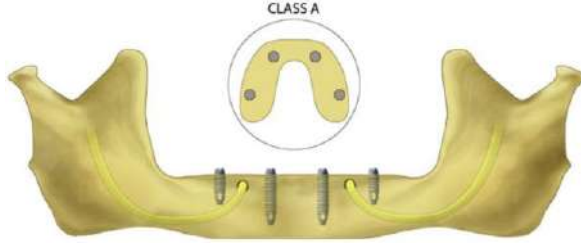
- Protetik gereksinim, aksiyal ve açılı implant yerleşimi, aralıklı implant dağılımı, yerleştirilecek implant sayısı, kantilever maksimum ve anterior posterior yayılım dahil olmak üzere belirli biyomekanik ilkeleri içerir.
- Cerrahi gereksinimler yapısaldır, kemik miktarı, kemik kalitesi ve inferior alveolar sinirin konumu ile ilişkilidir. Böylece kombine cerrahi ve protetik gereksinimler kemiğin çeşitli anatomik mevcudiyetine dayalı olarak optimal protez pozisyonlarını bulmaya çalışan all on four bölge sınıflandırmasında açıklanmıştır.
- Kemiğin sınıflandırılması redüksiyon işleminden sonra belirlenir. Mandibulada N noktası, inferior alveolar sinirin mental foramenden çıkmadan önceki maksimum anterior defleksiyonudur, implantların ulaşamayacağı son noktadır.
- Jensen, A sınıfından C sınıfına kadar olan all-on-4 tedavisi için eğik implant yerleşimini kullanan mandibula implant yerleştirme sınıflandırmasını açıklamıştır.
- Mandibulada kemik kaybı sınıflandırması genellikle vertikal veya horizontal kemik kaybıyla ilgilidir, dental implant yerleştirilmesiyle ilgili olabileceğinden sinir pozisyonuna vurgu yapılır.



Kaynak: Tannyhill et al.2019

Şekil 10: Antero-posterior genişlik, vertikal kemik kaybına ve mental foramenin görece anterior pozisyonuna paralel olarak azalan mandibulada önemli bir faktördür. A sınıfı bir mandibula, 20 mm'lik bir AP genişlik sağlar, B sınıfı yaklaşık 15 mm'lik bir AP genişlik sağlar ve C sınıfı, 10 mm'lik bir AP genişlik sağlar. Genişlik daha sonra kantilever uzunluğunu belirler.

Class A Mandibula



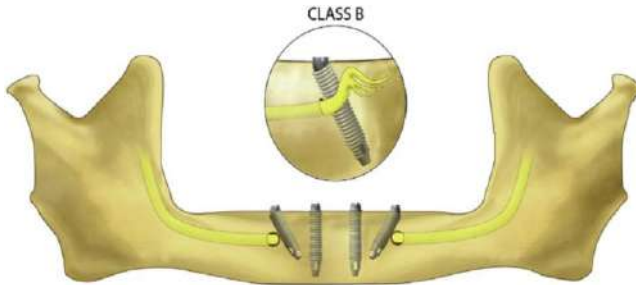
Kaynak: Tannyhill et al.2019

Şekil 11: A sınıfı bir mandibula, sinirin hem ön hem de arka tarafında kemik redüksiyonundan sonra bol miktarda dikey kemiğe sahiptir. Vertikal implantlar, aralıklı dağılım ve maksimum anter-posterior genişlik için azı dişlerine ve kanin dişlerinin hemen önüne yerleştirilebilir. Çiğneme kuvveti 260 pound'dan daha güçlü bireylerde veya brüksizm hastalarında toplam 6 implant için 2 ek implant önerilir.

Dikey olarak yerleştirilmiş 4 implant, ark çevresinde 20 mm veya daha fazla aralıklarla yerleştirilir, böylece implantlar arası ark açıklığı 60 mm'yi geçer. Posterior implantlar birinci azı dişlerine yerleştirildiğinde kantileverlı protez gerekli değildir. Anterior implantlar kanin diş bölgesine, posterior implantlar 1. molar diş bölgesine yerleştirilir.

Class B Mandibula

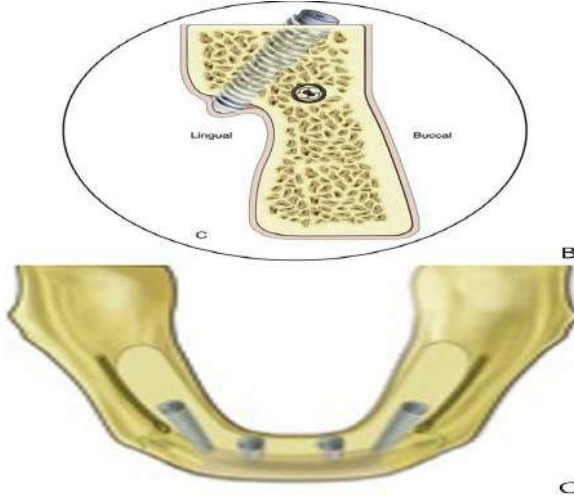
B Sınıfı mandibula, inferior alveoler sinir kanalının üzerinde birkaç milimetre kemiğe sahiptir.



Kaynak: Tannyhill et al.2019

Şekil 12: B sınıfı bir mandibulada sinir pozisyonu nedeniyle posterior mandibulaya vertikal implant yerleştirilemeyecek kadar vertikal kemik kaybı mevcuttur. Anteriorda bol miktarda kemik vardır ve AP genişlik elde edebilmek için posterior implantların giriş yeri mental foramenin 5 mm posterioruna uzanır.

Bu genellikle planlanan 10 mm'lik bir kantilever için ikinci küçük azı bölgesine implant yerleştirilmesine izin verir. 2 anterior implant dik olarak eşit aralıklarla yerleştirilebilir. 4 implant, implantlar arası yaklaşık 15 mm açıklık olacak şekilde 40 ve 45 mm arası aralıktır.



Kaynak: Tannyhill et al.2019

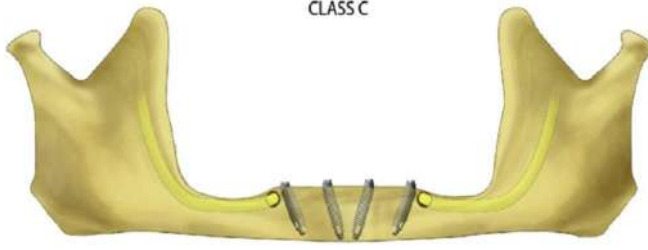
Şekil 13: 30 derecelik bir açıyla bukkaldan linguale transalveoler implant yerleşimi, birinci molar lokasyondaki foramenin posteriorunda başarılı olacaktır. Ancak sinirin üzerinde en az 5 mm vertikal kemik kalmalı ve lingual duvarı delmemeye özen gösterilmelidir.

Class C Mandibula

C sınıfı bir mandibulada sinirin üzerinde kemik yoktur, bu nedenle 4 implantın tümü, orta hatta doğru açılarak yerleştirilmiş 4 implant için mesafeyi hala barındırabilen interforaminal bölge ile sınırlıdır; ancak antero-posterior genişlik daha az olacaktır.

C Sınıfı mandibula, posteriora açılı posterior implant giriş noktası, birinci premolar bölgede mental foramenin anteriorundadır.

Daimî restorasyonda 1. molar diş olmadan 10 mm'lik kantilever önerilmektedir.



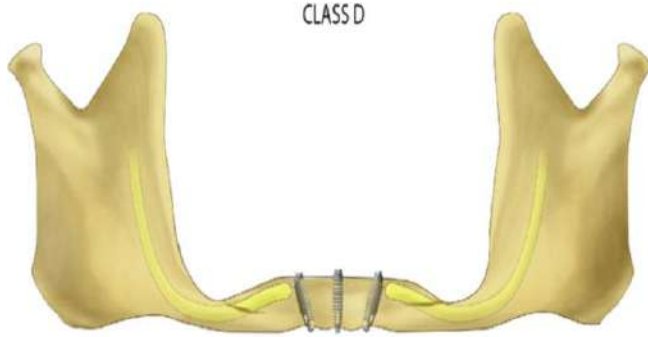
Kaynak: Jensen et al.2009

Şekil 14: Dört adet C sınıfı implant foramenlerin önüne yerleştirilir, 2 anterior implant yan kesici diş konumlarının yakınına yerleştirilir.

Anterior implantlar eşit mesafelerde ancak aynı zamanda orta hatta doğru 30 derece açılıdır ve V-4 olarak adlandırılan bir V oluşumunda alt sınırın hemen altında apikal olarak uzanır. Antero-posterior (A/P) genişlik tipik olarak 10 ila 12 mm arasına düşürülür. 4 implantın implantlar arası açıklığı tipik olarak 30 ila 40 mm arasındadır.

Class D Mandibula

D Sınıfı mandibulanın dikey yüksekliği 10 mm'den azdır ve Cawood Howell Sınıf V-VI atrofisine karşılık gelir. Posterior implantlar orta hatta doğru açı yapacak şekilde eşit aralıklı 3 implant kullanılır. İnförior alveolar sinir genellikle kret tepesinde bulunur. İmplant yuva hazırlığı, A/P genişliği sağlamak için foramen konkavitesinin kendisinde başlayabilir.



Kaynak: Jensen et al.2009

Şekil 15: Sinir retrakte edilerek foramen içinden yerleştirilen Class D mandibula posterior implantlar. Bu şekilde, V-3 olarak adlandırılan V oluşumunda orta hatta açı yapacak şekilde 3 implant yerleştirilir.

Şiddetli D sınıfı atrofi için 4 yerine sadece 3 implant (all-on-3) yerleştirilir. D sınıfı bir mandibula, interforaminal (yatay) ark açıklığı 30 mm veya daha az

olan, 4 implantın yerleştirilmesi için imkânsız olan, bazal kemiğe ilerleyen vertikal atrofi durumunu tanımlar. Bu nedenle, all-on-3, 10 mm veya daha az olabilen bir AP genişlik ile savunulmaktadır. (Makas ene denilen çenede tam ark tedavisi için 2 implant bile yeterli olabilir.).

Dikey olarak yerleştirilen tek bir merkezi implant, all-on- 3 stratejisini tamamlar.A/P yayılımı muhtemelen 8 ila 12 mm arasında olacağından,daimi restorasyondaki kantilever 10 mm ile sınırlandırılmalıdır. İmplantlar arası açıklık 25 ila 35 mm arasında değişir.

REFERANSLAR

- 1-Agliardi EL, Romeo D, Panigatti S, de Araújo Nobre M, Maló P. Immediate full-arch rehabilitation of the severely atrophic maxilla supported by zygomatic implants: a prospective clinical study with minimum follow-up of 6 years. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Dec;46(12):1592–9.
- 2-Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted Implants as an Alternative to Maxillary Sinus Grafting: A Clinical, Radiologic, and Periotest Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2001 Jan;3(1):39–49.
- 3-Asawa N. Angulated Implants: An Alternative to Bone Augmentation and Sinus Lift Procedure: Systematic Review. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.* 2015;
- 4-Att W, Bernhart J, Strub JR. Fixed Rehabilitation of the Edentulous Maxilla: Possibilities and Clinical Outcome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009 Nov;67(11):60–73.
- 5-Babbush CA, Kutsko GT, Brokloff J. The All-on-Four immediate function treatment concept with nobelactive implants: A retrospective study. Vol. 37, *Journal of Oral Implantology.* 2011. p. 431–45.
- 6-Bedrossian E, Rangert B, Stumpel L, Indresano T. Immediate function with the zygomatic implant: a graftless solution for the patient with mild to advanced atrophy of the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(6):937–42.
- 7-Bevilacqua M, Tealdo T, Menini M, Pera F, Mossolov A, Drago C, et al. The influence of cantilever length and implant inclination on stress distribution in maxillary implant-supported fixed dentures. *J Prosthet Dent.* 2011 Jan;105(1):5–13.
- 8-Brånemark PI, Engstrand P, Öhrnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, et al. Brånemark Novum®: A New Treatment Concept for Rehabilitation of the Edentulous Mandible. Preliminary Results from a Prospective Clinical Follow-up Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 1999 Jul;1(1):2–16.
- 9-Carinci F, Farina A, Zanetti U, Vinci R, Negrini S, Calura G, et al. Alveolar Ridge Augmentation: A Comparative Longitudinal Study Between Calvaria and Iliac Crest Bone Grafts. *Journal of Oral Implantology.* 2005 Feb 1;31(1):39–45.
- 10-Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988 Aug;17(4):232–6.
- 11-Cawood JI, Howell RA. Reconstructive preprosthetic surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1991 Apr;20(2):75–82.

- 12-De Kok IJ, Chang KH, Lu TS, Cooper LF. Comparison of three-implant-supported fixed dentures and two-implant-retained overdentures in the edentulous mandible: a pilot study of treatment efficacy and patient satisfaction. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011;26(2):415–26.
- 13-Del Fabbro M, Bellini CM, Romeo D, Francetti L. Tilted Implants for the Rehabilitation of Edentulous Jaws: A Systematic Review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Aug;14(4):612–21.
- 14-Felice P, Checchi V, Pistilli R, Scarano A, Pellegrino G, Esposito M. Bone augmentation versus 5-mm dental implants in posterior atrophic jaws. Four-month post-loading results from a randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2009;2(4):267–81.
- 15-Fortin Y, Sullivan RM, Rangert BR. The Marius Implant Bridge: Surgical and Prosthetic Rehabilitation for the Completely Edentulous Upper Jaw with Moderate to Severe Resorption: A 5-Year Retrospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002 Jul;4(2):69–77.
- 16-Francetti L, Romeo D, Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. Bone Level Changes Around Axial and Tilted Implants in Full-Arch Fixed Immediate Restorations. Interim Results of a Prospective Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Oct;14(5):646–54.
- 17-Graves S, Mahler BA, Javid B, Armellini D, Jensen OT. Maxillary all-on-four therapy using angled implants: A 16-month clinical study of 1110 implants in 276 jaws. Vol. 55, *Dental Clinics of North America*. 2011. p. 779–94.
- 18-Hek Fak Derg D. Atatürk Üniv. 2016.
- 19-Hinze M, Thalmair T, Bolz W, Wachtel H. Immediate loading of fixed provisional prostheses using four implants for the rehabilitation of the edentulous arch: a prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(5):1011–8.
- 20-Jensen O, Adams M. Secondary Stabilization of Maxillary M-4 Treatment with Unstable Implants for Immediate Function: Biomechanical Considerations and Report of 10 Cases After 1 Year in Function. *Oral & Craniofacial Tissue Engineering*. 2012;2(4):294–302.
- 21-Jensen O, Cottam J, Adams M, Adams S. Buccal to Lingual Transalveolar Implant Placement for All On Four Immediate Function in Posterior Mandible: Report of 10 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011 Jul;69(7):1919–22.
- 22-Jensen OT, Adams MW, Butura C, Galindo DF. Maxillary V-4: Four implant treatment for maxillary atrophy with dental implants fixed apically at the vomer-nasal crest, lateral pyriform rim, and zygoma for

- immediate function. Report on 44 patients followed from 1 to 3 years. *J Prosthet Dent.* 2015 Dec;114(6):810–7.
- 23-Jensen OT, Adams MW, Cottam JR, Parel SM, Phillips WR. The All on 4 Shelf: Mandible. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2011 Jan;69(1):175–81.
- 24-Jensen OT, Adams MW, Cottam JR, Parel SM, Phillips WR. The All-on-4 Shelf: Maxilla. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010 Oct;68(10):2520–7.
- 25-Jensen OT, Adams MW, Smith E. Paranasal Bone: The Prime Factor Affecting the Decision to Use Transsinus vs Zygomatic Implants for Biomechanical Support for Immediate Function in Maxillary Dental Implant Reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):e130–8.
- 26-Jensen OT, Adams MW. All-on-4 Treatment of Highly Atrophic Mandible With Mandibular V-4: Report of 2 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009 Jul;67(7):1503–9.
- 27-Jensen OT, Adams MW. The Maxillary M-4: A Technical and Biomechanical Note for All-on-4 Management of Severe Maxillary Atrophy—Report of 3 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009 Aug;67(8):1739–44.
- 28-Jensen OT, Cottam J, Ringeman J. Avoidance of the Mandibular Nerve with Implant Placement: A New “Mental Loop.” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2011 Jun;69(6):1540–3.
- 29-Jensen OT, Cottam JR, Ringeman JL, Graves S, Beatty L, Adams MW. Angled Dental Implant Placement into the Vomer/Nasal Crest of Atrophic Maxillae for All-on-Four Immediate Function: A 2-Year Clinical Study of 100 Consecutive Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):e30–5.
- 30-Jensen OT, Cottam JR, Ringeman JL, Graves S, Beatty L, Adams MW. Angled Dental Implant Placement into the Vomer/Nasal Crest of Atrophic Maxillae for All-on-Four Immediate Function: A 2-Year Clinical Study of 100 Consecutive Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):e30–5.
- 31-Jensen OT. Complete arch site classification for all-on-4 immediate function. *Journal of Prosthetic Dentistry.* 2014 Oct 1;112(4):741-751.e2.
- 32-Krekmanov L, Kahn M, Rangert B, Lindström H. Tilting of posterior mandibular and maxillary implants for improved prosthesis support. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(3):405–14.

- 33-Malo P, Nobre M de A, Lopes A. Immediate rehabilitation of completely edentulous arches with a four-implant prosthesis concept in difficult conditions: an open cohort study with a mean follow-up of 2 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(5):1177–90.
- 34-Malo P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 Immediate-Function Concept with Branemark SystemR Implants for Completely Edentulous Maxillae: A 1-Year Retrospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005 Jun;7(s1):s88–94.
- 35-Oliva J, Oliva X, Oliva JD. All-on-three delayed implant loading concept for the completely edentulous maxilla and mandible: a retrospective 5-year follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(6):1584–92.
- 36-Patzelt SBM, Bahat O, Reynolds MA, Strub JR. The all-on-four treatment concept: A systematic review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 836–55.
- 37-Peterson J, Wang Q, Dechow PC. Material properties of the dentate maxilla. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006 Sep;288A(9):962–72.
- 38-Suresh S, Sumathy G, Banu MR, Kamakshi K, Prakash S. Morphological analysis of the maxillary arch and hard palate in edentulous maxilla of South Indian dry skulls. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2012 Sep 1;34(7):609–17.
- 39-Tannyhill RJ, Jensen OT. Computer Simulation Training for Mandibular All-on-Four/All-on-Three Surgery. Vol. 31, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 505–11.
- 40-Tawil G, Mawla M. Sinus floor elevation using a bovine bone mineral (Bio-Oss) with or without the concomitant use of a bilayered collagen barrier (Bio-Gide): a clinical report of immediate and delayed implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2001;16(5):713–21.
- 41-Testori T, Del Fabbro M, Capelli M, Zuffetti F, Francetti L, Weinstein RL. Immediate occlusal loading and tilted implants for the rehabilitation of the atrophic edentulous maxilla: 1-year interim results of a multicenter prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Mar;19(3):227–32.
- 42-Weinstein R, Agliardi E, Fabbro MD, Romeo D, Francetti L. Immediate Rehabilitation of the Extremely Atrophic Mandible with Fixed Full-Prosthesis Supported by Four Implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Jun;14(3):434–41.
- 43-Yi YS, Emanuel KM, Chuang SK. Short (5.0 × 5.0 mm) Implant Placements and Restoration With Integrated Abutment Crowns. *Implant Dent*. 2011 Apr;20(2):125–30.

Bölüm 17

Üremik Kaşıntı Yönetiminde Kullanılan Alternatif Tedaviler

Burcu YÖN¹

Büşra GÜRÇAY²

1 Öğr.Gör.; Düzce Üniversitesi, SHMYO, İlk ve Acil Yardım Programı,
burcuyon@duzce.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-5717-3637

2 Arş.Gör.,; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik ABD,
İç Hastalıkları Programı, busra37gurcay@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5443-269

ÖZET

Üremik kaşıntı veya kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili kaşıntı, kaşıntıyı açıklayacak başka bir komorbid durum olmaksızın doğrudan böbrek hastalığı ile ilişkili kaşıntı olarak tanımlanmaktadır. Kaşıntı, son dönem böbrek hastalığı, KBH ve diyalize giren hastalarda yaygın olarak bulunan rahatsız edici bir komorbiditedir. Üremik kaşıntının önemli bir klinik etkisi vardır ve düşük yaşam kalitesi, bozulmuş uyku düzeni, depresyon ve artan mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Kaşıntının patogenezi büyük ölçüde belirsizliğini korusa da, esas olarak üremik çözünen maddelerin vücutta birikimi sorumlu tutulmuştur. Bireyler yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyen bu semptomla baş edebilmek için farmakolojik yöntemlerin yanı sıra farmakolojik olmayan yöntemlerden de yararlanmaktadır. Literatüre bakıldığında bu süreçte masaj, aromaterapi, çeşitli yağlar, akupunktur, akupresür gibi girişimlerin tercih edildiği görülmüştür. Bu derlemenin amacı mevcut literatürü inceleyerek seçilen yöntemlerin üremik kaşıntı üzerine etkilerini araştırarak yeni yapılacak çalışmalara farklı bakış açıları kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Üremik kaşıntı, alternatif tıp, kronik böbrek hastalığı, diyaliz

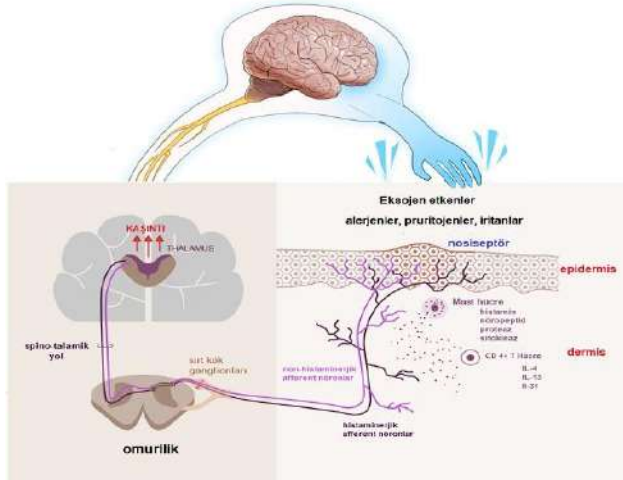
GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili kaşıntı olarak da bilinen üremik kaşıntı, KBH veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda yaygın, rahatsız edici ve yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir semptomdur (Cheng ve Wong, 2022). Son dönem böbrek hastalığı tanılı bireylerin yaklaşık %40 - %84'ünde, dağılımı ve şiddeti değişken olmakla birlikte kaşıntı mevcuttur (Swarna ve ark., 2019).

Erişkin diyaliz hastalarıyla ilgili bir uluslararası kohort çalışması hemodiyaliz hastalarının yaklaşık %70'inin kaşıntıdan şikayetçi olduğunu ve bunların %40'ının ise orta derecede kaşıntı sorunu yaşadığını bildirmiştir. Çalışmada ayrıca, sadece diyaliz hastalarında değil, diyaliz tedavisi görmeyen KBH tanılı bireylerde de orta ila şiddetli kaşıntı prevalansı %25 civarında bulunmuştur (Sukul ve ark., 2019).

Hemodiyaliz hastalarında üremik kaşıntı risk faktörlerinin yaşlılık, cinsiyet, kalsiyum-fosfat dengesizliği, uzun diyaliz süresi ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, nörolojik hastalıklar, hepatit gibi komorbiditeler olduğu bilinmektedir (Kim ve Pollock, 2021). Diyaliz tedavisi görmeyen ve KBH olan bireylerdeki risk faktörleri arasında ise yaşlılık, kadın cinsiyetine sahip olma, ileri evre KBH, akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve depresyonun yer aldığı görülmektedir (Cheng ve Wong, 2022).

Üremik kaşıntının patogenezinin bakıldığında histamin, kalsiyum, fosfat, magnezyum, paratiroid hormonu ve A vitamini, C-Reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınması gibi pruritojenler karşımıza çıkmaktadır. Bu pruritojenler, G proteinine bağlı, Toll benzeri veya interlökin reseptörleri aracılığıyla dorsal kök ve trigeminal ganglionlardaki hücre gövdeleri ile histamin bağımlı veya bağımsız birincil afferent duyu nöronlarını aktive eder. Bu duyu nöronları daha sonra kaşıntı sinyalini omuriliğin dorsal boynuzundaki ikincil nöronlara iletir. Spinal internöronlar daha sonra spesifik nörotransmitterler (örn., natüriyetik polipeptit B) yoluyla kaşıntıyı modüle eder ve sonuç olarak sinyali spinotalamik yol boyunca serebral kortekse ileten projeksiyon nöronları aktive olur (Solinski ve ark., 2019). Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle vücuttan uzaklaştırılmayan ve biriken üremik toksinlerin kaşıntıya sebep olduğu fikri yaygın bir görüştür. Üremik kaşıntının derecesi ve sıklığının diyaliz sonrası önemli ölçüde azalması bu fikri destekler niteliktedir (Verduzco ve Shirazian, 2020; Krajewski ve ark., 2021).



Resim 1: Kaşıntının oluşum süreci

Kaynak: <https://www.hakanbuzoglu.com/kronik-kaşinti-pruritus-nedenleri-ve-tedavisi>

Üremik kaşıntı uykusuzluk, estetik kaygılar, ruhsal problemler, sosyalleşme isteğinde azalma gibi sorunlara neden olarak bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Rayner ve ark., 2017). Bir çalışmada üremik kaşıntının enfeksiyona bağlı hastane yatışlarının önemli nedenleri arasında olduğu bilgisi paylaşılmıştır (Ting ve ark., 2020). Üremik kaşıntı üre atılımında yetersizlik sonucu görülmektedir. Bu durum neticesinde vücutta sıvı fazlalığı ve hiperfosfatemi gibi kardiyak fonksiyonların dengesini bozabilecek durumlar meydana gelebilmektedir (Weng ve ark., 2018).

Hemodiyaliz hastalarına kıyasla daha az çalışılmış olmasına rağmen, periton diyalizi alan hastalarda da kronik kaşıntı gelişebilmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi alan hastaların birbirine yakın oranda (%55 hemodiyaliz uygulanan hastalar, %56 periton diyalizi uygulanan hastalar) üremik kaşıntı şikâyeti yaşadığı ifade edilmiştir (Hu ve ark., 2018).

KBH tanılı bireyler yorgunluk, hipotansiyon, ödem, kramp, ağrı ve üremik kaşıntı gibi hastalığın semptomlarıyla baş edebilmek ve yaşam kalitelerini artırabilmek için, masaj, yoga, akupunktur, aromaterapi, hidroterapi, diyet, refleksoloji gibi yöntemlere başvurabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda tek başına veya farmakolojik yöntemlerle birlikte kullanılan bu uygulamaların semptom yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Badiee Aval 2018; Yeam ve ark., 2021; Lu ve ark., 2022 Teo ve ark., 2022)

ÜREMİK KAŞINTI YÖNETİMİNDE KULLANILAN ALTERNATİF UYGULAMALAR

Akupunktur yaygın olarak uzun yıllardır çeşitli hastalık semptomlarını iyileştirmenin yanı sıra özellikle son dönemlerde üremik kaşıntıyı gidermek için de tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır. Zhang ve ark. (2023) yaptıkları meta analiz çalışmalarında, akupunkturun hemodiyaliz uygulanan üremik kaşıntılı hastalar için üremik kaşıntı semptomlarını etkili ve güvenli bir şekilde iyileştirebildiği ifadesine yer vermiştir.

Bir meta analiz çalışmasında akupunktur, kulak akupresürü, akupunktur noktası enjeksiyonu ile akupunktur noktası masajı kombinasyonunun üremik kaşıntıyı iyileştirmede etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Lu ve ark., 2022). Karjalian ve ark. (2020) akupresür uyguladıkları hemodiyaliz hastalarında, akupresür uygulaması sonrasında bireylerde kaşıntıyı etkileyen serum fosfor ve paratroid hormon düzeyleriyle birlikte üremik kaşıntı şiddetinin de önemli ölçüde azaldığını raporlamışlardır.

Xiong ve ark. (2018) KBH' de akupunkturun etkisini araştırdıkları çalışmalarında uykusuzluk, yorgunluk ve üremik kaşıntı başta olmak üzere hemodiyalize bağlı görülen sorunlarda akupunkturun iyileştirici etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Hemodiyaliz tedavisi alan ve üremik kaşıntı şikâyeti bulunan hastalara Transkutanöz Elektriksel Akupunktur Noktası Stimülasyonu (TENS) uygulanarak yapılan bir çalışmada, kontrol grubundaki hastalara kıyasla müdahale grubunda başlangıçtan tedavi sonrasına üremik kaşıntıdan rahatsızlık düzeylerinde önemli düşüşler olduğunu raporlanmıştır (Kılıç Akça ve Taşçı, 2016).

Üremik kaşıntıyla mücadelede bireyler çeşitli bitkilerden veya bitkilerle birlikte uygulanan masaj tekniklerinden de faydalanmaktadır. Bir çalışmada iki hafta süresince, günlük 7 dakika menekşe yağı ile birlikte uygulanan el masajının, kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunda üremik kaşıntı şiddetini önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir (Khorsand ve ark., 2019). Sadeghnejad ve ark., (2021) hemodiyaliz tedavisi alan ve üremik kaşıntı şikâyeti bulunan bireylere, 1 ay boyunca her gece kaşıntılı bölgeye masaj yöntemiyle 1 ml devekuşu yağını 10 dakika uygulayarak yaptıkları çalışmalarında, devekuşu yağının hemodiyaliz hastalarında kaşıntıyı azaltmada etkili olduğunu ve üremik kaşıntıyı gidermek için tamamlayıcı bir yöntem olarak önerilebileceğini raporlamışlardır.

Üremik kaşıntıda bebek yağının etkisini araştıran bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında bebe yağının kaşıntı skorunu %23,7 oranında azalttığı bildirilmiştir (Sing and Vinayadev, 2021). Literatürde kaşıntı tedavisinde omega-3 yağ asiti kullanımı da karşımıza çıkmaktadır. Üremik kaşıntıda omega-3 yağ asitlerinin

etkisini araştıran bir meta analiz çalışmasında 3 ile 6 hafta arasında oral olarak kullanılan omega-3 yağ asitinin üremik kaşıntı şiddetini azalttığı ifadesine yer verilmiştir (Lu ve ark., 2022).

Bir çalışmada üremik kaşıntı şikâyeti bulunan hemodiyaliz hastalarına solar pleksus noktasına vurgu yapılarak, haftada 3 gün 20 dakika (her ayakta 10 dakika) dokuz seans ayak refleksoloji masajı uygulamış ve bu girişimin bireylerin üremik kaşıntı şikayetini azalttığı sonucu paylaşılmıştır (Shahriari ve ark., 2021).

Literatürde aromaterapinin üremik kaşıntıya etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Yorgunluk, ağrı, uyku sorunları, depresyon gibi böbrek hastalığı ve diyaliz tedavisine bağlı görülen semptomlarla baş etmede aromaterapi uygulamasını inceleyen çalışmalar daha yaygındır. Aromaterapi müdahalesinin hemodiyaliz komplikasyonlarına etkisini araştıran bir çalışmanın sonucuna göre aromaterapi üremik kaşıntı şiddetini azaltmıştır (Bouya ve ark., 2018).

SONUÇ

Üremik kaşıntı KBH ve son dönem böbrek yetmezliğinde görülen ve bireyleri fizyolojik ve psikolojik olarak olumsuz etkileyen bir semptomdur. Kaşıntı nedeniyle yaşam kalitesi azalan hastalar, bu sorunu giderebilmek adına farmakolojik yöntemlerle birlikte non-farmakolojik tedavilere de başvurumaktadırlar. Literatüre bakıldığında hastaların üremik kaşıntıyı tedavide masaj, aromaterapi, çeşitli yağlar, akupunktur, akupresür gibi girişimlerin tercih edildiği görülmüştür. Bu derlemede, üremik kaşıntı semptomunu yönetmede kullanılan alternatif yöntemler araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde kullanılan non-farmakolojik yöntemlerin üremik kaşıntı şiddetini azalttığı görülmüştür. Mevcut araştırmaların ışığında farklı non-farmakolojik müdahalelerle birlikte yapılacak çalışmalar üremik kaşıntıyı iyileştirme veya gidermek adına yararlanılabilecek alternatif yöntemlerin çeşitliliğini artıracaktır.

KAYNAKÇA

1. Badiee Aval, S., Ravanshad, Y., Azarfar, A., Mehrad-Majd, H., Torabi, S., Ravanshad, S. (2018). A Systematic Review and Meta-analysis of Using Acupuncture and Acupressure for Uremic Pruritus. *Iranian journal of kidney diseases*, 12(2), 78–83.
2. Bouya, S., Ahmadidarehsima, S., Badakhsh, M., Balouchi, A., & Koochakzai, M. (2018). Effect of aromatherapy interventions on hemodialysis complications: A systematic review. *Complementary therapies in clinical practice*, 32, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.06.008>
3. Cheng, A. Y., & Wong, L. S. (2022). Uremic Pruritus: From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(5), 1108. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051108>
4. Hu, X., Sang, Y., Yang, M., Chen, X., Tang, W. (2018). Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine*, 97(21), e10633. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010633>
5. Karjalian, F., Momennasab, M., Yoosefinejad, A. K., Jahromi, S. E. (2020). The Effect of Acupressure on the Severity of Pruritus and Laboratory Parameters in Patients Undergoing Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 13(4), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2020.05.002>
6. Khorsand, A., Salari, R., Noras, M. R., Saki, A., Jamali, J., Sharifipour, F., Mirmoosavi, S. J., Ghazanfari, S. M. (2019). The effect of massage and topical violet oil on the severity of pruritus and dry skin in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine*, 45, 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.06.015>
7. Kılıç Akça, N., ve Taşcı, S. (2016). Acupressure and Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation for Improving Uremic Pruritus: A Randomized, Controlled Trial. *Alternative therapies in health and medicine*, 22(3), 18–24.
8. Kim, D., ve Pollock, C. (2021). Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clinical kidney journal*, 14(Suppl 3), i1–i7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab142>
9. Krajewski, P. K., Olczyk, P., Krajewska, M., Krajewski, W., Szepietowski, J. C. (2021). Clinical Characteristics of Itch in Renal Transplant Recipients. *Frontiers in medicine*, 7, 615334. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.615334>

10. Lu, P. H., Chung, C. H., Chuo, H. E., Lin, I. H., Lu, P. H. (2022). Efficacy of acupoint stimulation as a treatment for uremic pruritus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 9, 1036072. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1036072>
11. Lu, P. H., Yao, X. F., Lin, Y. S., Tzeng, I. S., Lu, P. H., Kuo, K. L. (2022). Omega-3 fatty acids for uremic pruritus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Tzu chi medical journal*, 34(4), 394–401. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_221_21
12. Rayner, H. C., Larkina, M., Wang, M., Graham-Brown, M., van der Veer, S. N., Ecker, T., Hasegawa, T., Kleophas, W., Bieber, B. A., Tentori, F., Robinson, B. M., & Pisoni, R. L. (2017). International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 12(12), 2000–2007. <https://doi.org/10.2215/CJN.03280317>
13. Sadeghnejad, Z., Karampourian, A., Borzou, S. R., Gholyaf, M., Mohammadi, Y., Hadadi, R. (2021). The Effect of Ostrich Oil as a Complementary Medicine on the Severity of Pruritus and Quality of Life in Hemodialysis Patients. Effekt von Straußenöl als komplementäre Therapie auf den Schweregrad des Pruritus und die Lebensqualität von Hämodialysepatienten. *Complementary medicine research*, 28(1), 40–45. <https://doi.org/10.1159/000508288>
14. Shahriari, A., Sarani, H., Sheikh, S., Arbabisarjou, A. (2021). The effect of foot reflexology massage on pruritus in hemodialysis patients. *Journal of education and health promotion*, 10, 81. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_494_20
15. Singh, V. S., & Vinayadev, V. (2021). Effectiveness of Baby Oil Therapy for Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 32(1), 163–169. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.318518>
16. Solinski, H. J., Dranchak, P., Oliphant, E., Gu, X., Earnest, T. W., Braisted, J., Inglese, J., & Hoon, M. A. (2019). Inhibition of natriuretic peptide receptor 1 reduces itch in mice. *Science translational medicine*, 11(500), eaav5464. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav5464>
17. Sukul, N., Speyer, E., Tu, C., Bieber, B. A., Li, Y., Lopes, A. A., Asahi, K., Mariani, L., Laville, M., Rayner, H. C., Stengel, B., Robinson, B. M., Pisoni, R. L., & CKDopps and CKD-REIN investigators (2019). Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clinical journal of*

- the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(5), 673–681.
<https://doi.org/10.2215/CJN.09600818>
- 18.Swarna, S. S., Aziz, K., Zubair, T., Qadir, N., Khan, M. (2019). Pruritus Associated With Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, 11(7), e5256. <https://doi.org/10.7759/cureus.5256>
- 19.Teo, W. Y., Chu, S. W. F., Chow, L. Y., Yeam, C. T., Low, L. L., Quah, J. H. M., Foo, M., & Seng, J. J. B. (2022). Role of Alternative Medical Systems in Adult Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review of Literature. *Cureus*, 14(12), e32874. <https://doi.org/10.7759/cureus.32874>
- 20.Ting, S. W., Fan, P. C., Lin, Y. S., Lin, M. S., Lee, C. C., Kuo, G., Chang, C. H. (2020). Association between uremic pruritus and long-term outcomes in patients undergoing dialysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(3), 924–925. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.011>
- 21.Verduzco, H. A., Shirazian, S. (2020). CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney international reports*, 5(9), 1387–1402. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.027>
- 22.Weng, C. H., Hu, C. C., Yen, T. H., Hsu, C. W., Huang, W. H. (2018). Uremic Pruritus is Associated with Two-Year Cardiovascular Mortality in Long Term Hemodialysis Patients. *Kidney & blood pressure research*, 43(3), 1000–1009. <https://doi.org/10.1159/000490689>
- 23.Xiong, W., He, F. F., You, R. Y., Xiong, J., Wang, Y. M., Zhang, C., Meng, X. F., Su, H. (2018). Acupuncture Application in Chronic Kidney Disease and its Potential Mechanisms. *The American journal of Chinese medicine*, 46(6), 1169–1185. <https://doi.org/10.1142/S0192415X18500611>
- 24.Yeam, C. T., Yo, T. E., Tan, Y. L. C., Liew, A., Seng, J. J. B. (2021). Complementary and alternative medicine therapies for uremic pruritus - A systematic review of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*, 56, 102609. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102609>
- 25.Zhang, L., Li, Y., Xiao, X., Shi, Y., Xu, D., Li, N., Deng, Y. (2023). Acupuncture for Uremic Pruritus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of pain and symptom management*, 65(1), e51–e62. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2022.08.017>

Bölüm 18

Beslenmenin Merkezi ve Periferel Regölasyonu

ERCAN KESKİN¹

BUSE GEZGİÇ²

1 Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye
ekeskin@selcuk.edu.tr ORCHID NO: 0000-0003-3839-0414

2 Vet. Hek.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye
busegezgicc@gmail.com ORCHID NO: 0009-0001-9833-3617

ÖZET

Açlık hissi, midedeki ritmik kasılmalar ve huzursuzluk gibi birçok fizyolojik tepkiyle kendini gösterir. Canlıyı uygun bir besin kaynağı aramaya yönlendir. İştah, belirli besinleri tüketme isteğini belirtir ve o besini seçme konusunda canlıya yardım eder.

Gastrointestinal yolun enteroendokrin hücreleri, besin ve enerji alımına yanıt olarak çeşitli peptidler salgılayarak hipotalamusla iletişim kurarlar. Mideden rektuma kadar enteroendokrin hücrelerin dağılımları ve fizyolojik tepkileri farklılık gösterir. Bu hücrelerin görevi besin ve enerji alımına yanıt olarak salgıladıkları hormonlar sayesinde doğrudan veya vagus yoluyla hipotalamusla iletişim kurmaktır. Enteroendokrin hücreler, bağırsak kemosensasyonunda kilit bir role sahiptirler. Bağırsak mukozası lümeninde lokalize olan bu hücreler, çoğu G proteinine bağlı reseptörler ve lümen maddelerine seçici yanıt veren çok çeşitli reseptörlerle donatılmışlardır. Alınan besinlere ilişkin sinyaller çoğunlukla proksimal bağırsaktaki enteroendokrin hücreler üzerindeki G proteinine bağlı reseptörler olmak üzere taşıyıcılar ve iyon kanalları tarafından iletilirler. Besinsel sinyallere yanıt olarak; bu hücreler, bazıları besin alımını engellemeye yönelik ve tokluk duygusu oluşumuna yol açan Kolesistokinin, Peptid YY, Glukagon benzeri peptid 1, Leptin, Somatostatin, Motilin ile besin alımını uyaran Ghrelin gibi 20'den fazla peptid hormon salgırlar. Salgılanan bu peptidler dolaşımda taşınarak ve bazılarının kan-beyin bariyerini geçmesiyle hipotalamus ve arka beyindeki çeşitli bölgeler aracılığıyla doğrudan beyne etki ederler. Ayrıca bağırsak peptitleri, arka beyin dorsal vagal kompleksinde, soliter sistemin nükleusunda ve alan postremasında sinaps yapan vagal afferent lifler üzerindeki G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla da beyinle iletişim kurarlar. Bağırsak peptidlerinin birçoğu periferik ve merkezi sinir sisteminde nöromodülatörler/ nörotransmitterler olarak da görev yaparlar. Bu şekilde açlık hissinin fizyolojik etkilerine yanıt olarak besin tüketim isteğinin belirmesine, canlıyı uygun bir besin kaynağı aramaya ve besin isteği karşılandıktan sonra tokluk duyusunun oluşmasına aracılık ederler.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal peptid, hipotalamus, leptin, peptid YY, kolesistokinin, ghrelin

GİRİŞ

İnsanlar ve hayvanlar vücut için gerekli enerjiyi karbonhidrat, yağ ve proteinlerden sağlarlar. Sağladığı enerji vücudun çeşitli işlevleri için kullanılır veya daha sonra kullanılmak üzere depo edilir. Vücut ağırlığı ve vücut dengesinin sabit kalabilmesi için canlı, enerji alımı ve enerji tüketimini dengede tutmalıdır. Canlı sürekli enerji yoğunluğu yüksek gıdalarla beslenir ve enerji alımı sürekli olarak enerji tüketiminden fazla olursa enerjinin fazlası yağ dokuda trigliseritler, karaciğer ve kasta ise glikojen olarak depolanır ve dolayısıyla vücut ağırlığı artar. Eğer enerji alımı vücudun metabolik gereksinimlerini karşılayacak düzeyden az ise vücut kütlesi azalır ve açlık gelişir.

Canlılar aç oldukları zaman beslenirler ve doyduklarında ise besin tüketmeyi durdururlar. Bunu sağlayan mekanizmalar, yaşamın devamlılığı için gereklidir. Dış şartlar (çevre ısısı) ve iç şartlar (vücut enerji depolarını korumak için yağ depolamak) mekanizmanın düzenli işlemesi için önemlidir (Hopkins, Blundell, Halford, King, & Finlayson, 2016).

Gıda alımı ve vücut ağırlığının kontrolü gastrointestinal (GI) sistem ve merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimle gerçekleşir. GI yolun enteroendokrin hücreleri besin ve enerji alımına yanıt olarak çeşitli peptidler salgırlar ve bu peptidler beyinle doğrudan veya vagus yoluyla iletişim kurarak homeostatik ve hedonik (iştahın nöronlar ve hormonal yolla besin alımının etkilenmesi) mekanizmaları çalıştırırlar (J. E. Blundell & Finlayson, 2004).

BESLENMEYİ DÜZENLEYEN SİNİRSEL MERKEZLER

Açlık hissi, midedeki ritmik kasılmalar ve huzursuzluk gibi birçok fizyolojik etkiyle ilişkilidir. Canlıyı uygun bir besin kaynağı aramaya yöneltir. İştah, belirli besinleri tüketme isteğini belirtir ve o besini seçme konusunda canlıya yardım eder. Besin isteği karşılandıktan sonra tokluk duygusu oluşur.

Beynin beslenme ile ilgili bölgesi öncelikle hipotalamustur. Hipotalamus beslenmeye ilişkin düzenlemelerini GI sistem ile aralarındaki iletişimle gerçekleştirir. GI yol boyunca birçok enteroendokrin hücreler (eeh) bulunur. Mideden rektuma kadar enteroendokrin hücrelerin dağılımları ve fizyolojik tepkileri farklılık gösterir (Latorre, Sternini, De Giorgio, & Greenwood-Van Meerveld, 2016). Bu hücrelerin görevi besin ve enerji alımına yanıt olarak hormon salgılamak ve salgılanan hormonlar sayesinde doğrudan veya vagus yoluyla hipotalamusla iletişim kurmaktır. Enteroendokrin hücreler, bağırsak kemosensasyonunda (kimyasal algılama) kilit bir role sahiptirler. Bağırsak mukozası lümeninde lokalize olan bu hücreler, çoğu G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) ve lümen maddelerine seçici yanıt veren çok çeşitli

reseptörlerle donatılmıştır (Furness, Rivera, Cho, Bravo, & Callaghan, 2013). Alınan besinlere ilişkin sinyaller çoğunlukla proksimal bağırsaktaki eeh'ler üzerindeki GPCR'ler, taşıyıcılar ve iyon kanalları tarafından iletilirler (Gribble & Reimann, 2019). Bu uyarılara yanıt olarak, kısa süreli besin mevcudiyetinin belirlenmesi için merkezi sinir sistemindeki gerekli bölgeleri hedef alan 20'den fazla peptid hormonu salgılar. Salgılanan bu peptidler dolaşımında taşınarak ve bazılarının kan-beyin bariyerini geçmesiyle hipotalamus ve arka beyindeki çeşitli bölgeler aracılığıyla doğrudan beyne etki ederler (Woodward, Gribble, Reimann, & Lewis, 2022). Ayrıca bağırsak peptitleri, arka beyin dorsal vagal kompleksinde (DVC) soliter sistemin nükleusunda (NTS) ve alan postremasında (AP) sinaps yapan vagal afferent lifler üzerindeki GPCR'ler aracılığıyla beyinle iletişim kurarlar (Woodward et al., 2022).

Bu ilişkiler çerçevesinde GI peptidler, açlık hissinin fizyolojik etkilerine yanıt olarak canlıyı uygun bir besin kaynağı aramaya, besin tüketim isteğinin belirmesine ve besin isteği karşılandıktan sonra tokluk duygusunun oluşmasına aracılık ederler.

Hipotalamus'un Açlık Tokluk Merkezleri

Hipotalamus, vücudun enerji homeostazını sağlayan ve açlık-tokluk duygularını düzenleyen önemli bir beyin bölgesidir. Hipotalamustaki farklı çekirdekler ve nöronlar, hormonal sinyaller, kan glikoz seviyesi, vücut ısısı gibi faktörlerden etkilenecek besin alımını arttıran veya azaltan etkilere sahiptir (Khodai & Luckman, 2021).

Hipotalamusun lateral nükleusu açlık merkezi olarak görev yapar ve bu bölgenin uyarılması canlının oburca besin tüketmesine neden olur. Lateral hipotalamusun (LH) harabiyeti ise besine karşı isteği ortadan kaldırır ve belirgin kilo kaybı, kas zayıflığı ve metabolizma hızının yavaşlamasına yol açtığı bildirilmiştir. (Nogueiras, 2021). Lateral hipotalamik beslenme merkezi aynı zamanda, besin aramak için motor dürtüleri uyararak çalışır. Bu doğrultuda bakıldığında deney hayvanlarının bir butona basarak besin elde etmeyi öğrendiği deneylerde (Skinner, 2019) LH'da depolarize edici bir elektriksel stimülasyon ürettiğinde bu davranışı tekrarladıkları kanıtlanmıştır. Böylece aç olan denekler LH'un elektriksel stimülasyonu için çalışırken, tok olan deneklerin bu stimülasyondan kaçındıkları görülür (Hoebel, 1985; Hoebel & Thompson, 1969). Böylece beslenme- ödül kavramı ortaya çıkmıştır.

Hipotalamusun *ventromedyal nükleusları* (VMN) başlıca tokluk merkezi olarak görev yaparlar. Bu merkez beslenmeyle ilgili tokluk duygusu oluşturduğu ve besin tüketilmesini engellediği düşünülmektedir. Bu nedenle

bölgenin hasara uğratılması hiperfaji ve obeziteyle sonuçlanır (Nogueiras, 2021). Ventromediyal nükleusların büyük çoğunluğu glutamaterjiktir (Khodai & Luckman, 2021).

Ayrıca hipotalamusun besin tüketiminde görevli nükleusları arkuat çekirdek (ARC), dorsomedial nükleus (DMN) ve paraventriküler nükleus (PVN)'dur (Cowley et al., 1999; Elmquist, Elias, & Saper, 1999). Sindirim sisteminden (ghrelin, insülin vb.) ve yağ dokusundan (leptin) salınan birçok hormonun ulaştığı ARC, hem gıda alımını hemde enerji harcanmasını kontrol etmede merkezi bir bölgedir (R. D. Cone et al., 2001). Anatomik konumu sayesinde kan-beyin bariyerini nispeten yüksek geçirgenliğine dayalı olarak periferden gelen sinyalleri alır. Periferden gelen farklı sinyaller ARC'de iki ana nöron popülasyonu tarafından algılanır. Alfa- melanosit uyarıcı (α -MSH) hormonun öncüsü olan proopiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript, gıda alımını engellerken (Willesen, Kristensen, & Rømer, 1999), nöropeptid Y (NPY) / aguti ilişkili protein (AgRP) birlikte etki eden nöronlar, diğer hipotalamik nükleuslara ve beyin bölgelerine nöron yoluyla gıda alımını uyarır (Stanley & Leibowitz, 1985).

Özetle hipotalamus;

Mide- bağırsak kanalından gelen bildirimleri (midedeki gerim reseptörleri vagus sinirinde duysal afferent sinirleri), (Guyton & Hall, 2006)

Kanda tokluk hissi veren besin maddeleri ile ilgili kimyasal sinyalleri (glikoz, amino asitler, yağ asitleri...), (Guyton & Hall, 2006)

Besinin sindirilmesiyle salgılanan gastrointestinal hormonlardan gelen sinyalleri (kalın bağırsaktan peptid PYY, ince bağırsaktan kolesistokinin CCK ve pankreastan insülin daha fazla beslenmeyi baskılar. Ghrelin özellikle açlık sırasında mideden salgılanır ve besin alımını.), (Guyton & Hall, 2006)

Yağ dokusundan serbestleşen hormonlardan gelen sinyalleri (leptin yağ hücrelerinden salgılananüretimi yağ kütleindeki artışla artan bir hormondur ve besin alımını baskılar.)(Guyton & Hall, 2006)

Beslenme davranışını etkileyen serebral korteks kaynaklı sinyalleri (görme, koku, tat) de alır. (Guyton & Hall, 2006)

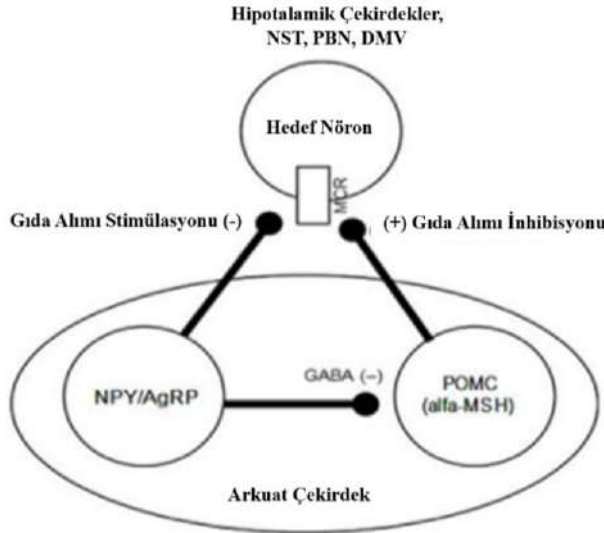
Hipotalamusta Beslenmeyi Uyarın veya Engelleyen Sinir Hücreleri ve Nörotransmitterler

Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde iştah ve enerji denetimini kontrol eden iki farklı tip sinir hücresi bulunmaktadır: ARC içerisindeki POMC eksprese eden nöronlar gıda alımını engellerken, NPY/AgRP ortak eksprese eden nöronlar diğer hipotalamik nükleuslara ve beyin bölgelerine etkileşimleriyle gıda alımını uyarır (Cork, 2018). POMC nöronları α -melanosit uyarıcı hormon

(α -MSH), kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART) salgırlar böylece besin alımını azaltıp ve enerji harcanmasını artırır. Diğer yandan AgRP ve nöropeptid Y (NPY)'nin etkilenmesi sonucu besin alımı artırıp, enerji harcaması azalır. NPY beslenmeyi uyaran nörotransmitter olarak kabul edilir.

POMC nöronlarından salınan α -MSH; PVN'deki melanokortin reseptörlerini uyarak nükleus traktus solitarius giren sinir yollarını aktive eder böylece sempatik aktiviteyi ve enerji harcanmasını artırır. AgRP ise melanokortin reseptörü 4 (MCR-4) antagonisti olarak davranır. İnsülin, leptin ve kolesistokinin (CCK) hormonları, AgRP-NYP nöronlarını baskılayarak ve komşu POMP-CART nöronlarını uyarak besin alımını azaltırlar. Mideden salgılanan ghrelin ise AgRP-NYP nöronlarını uyaran ve besin alımını artıran bir hormondur.

POMC nöronları tarafından salınan α -MSH ve CART, POMC nöronlarını uyarak besin alımını azaltıp, enerji tüketimini artırır. Fakat NPY-AgRP nöronlarının aktif hale getirilmesi yiyecek alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır. Bu nöronlar arasında önemli ölçüde bir etkileşim vardır ve bu nöronlar leptin, insülin, kolesistokinin (CCK) ve ghrelin gibi iştahı düzenleyen çeşitli hormonların etkileri için başlıca hedeflerdir.



Şekil 1: Melanokortin Sistemi (Yosten, 2013)

Arkuat nükleusdan köken alan NPY ve POMC nöronları gıda alımını ya baskılamak ya da uyararak için MCR üreten nöronlara projekte olurlar. NTS (Soliter kanalın çekirdeği- Nucleus tractus solitarius); PBN (Parabrakiyal çekirdek- Nucleus parabrachialis); DMV (Vagusun dorsal motor çekirdeği- Dorsal motor nucleus of vagus)

POMC nöronlarının salgıladığı α -MSH özellikle PVN'lerin nöronlarında bulunan melanokortin reseptörlerini etkiler. En az 5 tip melanokortin reseptörü (MCR) bulursa da MCR-3 MCR-4 özellikle besin alımı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde önemlidir.

Hipotalamik melanokortin sistemi vücudun enerji depolarını düzenlemede güçlü bir rol oynar ve melanokortin yolunun kusurlu sinyal oluşturması aşırı şişmanlıkla ilişkili olduğu bildirilmektedir. MCR-4 mutasyonlarının insanlarda şişmanlığa yol açtığı ve bu mutasyonların çocuklarda erken yaşta başlayan aşırı şişmanlığın %5-6 sını oluşturduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (Hinney et al., 2006; Larsen et al., 2005). Aksine melanokortin sisteminin aşırı aktifleşmesi iştahı azaltır. Bazı çalışmalarda bu aktifleşme ve buna bağlı gelişen iştahsızlıkta şiddetli enfeksiyonlar, tümörler ve üreminin etkili olabileceği gösterilmiştir (Guyton & Hall, 2006).

Hipotalamusun iştah açıcı nöronlarından salınan AGRP, MCR-3 ve MCR-4 'ün doğal antagonistidir. AGRP, melanokortin reseptörlerini uyararak α -MSH'ın etkilerini baskılar ve beslenmeyi artırır. İnsan ve farelerde gen mutasyonlarına bağlı olarak aşırı AGRP salınımının fazla beslenme ve şişmanlıkla bağlantılı olduğu bildirilmiştir.

Vücudun enerji depoları azaldığında iştah açıcı nöronlar aktifleştirilmesiyle ARC'den iştah uyarıcı NPY salgınır. Aynı zamanda POMC nöronlarının deşarjındaki azalmaya bağlı olarak, melanokortin yolunun aktivitesi azalır ve besin alımı daha fazla uyarılır.

Glutamat memeli beyninde etkili başlıca nörotransmitter maddelerden biridir. Fakat beslenme üzerine doğrudan etkisi olup olmadığını anlamak için glutamati doymuş farelerin LH'sine doğrudan enjekte ederek besine karşı tepkisi araştırılmıştır. Glutamatın enjeksiyonundan sonra dakikalar içinde doza bağımlı olarak besin tüketme isteği ile karşılaşmıştır (Stanley, Ha, Spears, & Dee II, 1993).

Sinirsel Ödül Sistemi

Sinirsel ödül sistemi homeostatik ihtiyaçlara ek olarak; gıda alımı, tokluk durumlarında bile lezzetli gıdaların tüketimini teşvik eder. Ödül sistemi tat hafızası ve toplumsal faktörlerden de güçlü bir şekilde etkilenir (Kenny, 2011). Ödül sistemi 'beğenme' ve 'isteme' olarak birbirinden farklı fakat aynı amaca hizmet eden iki koldan oluştuğu düşünülmüştür (Berthoud, Münzberg, & Morrison, 2017; Robinson, Fischer, Ahuja, Lesser, & Maniates, 2016). Obezite durumlarında da homeostatik ihtiyacın ötesinde yiyecek tüketme dürtüsünün, hedonik sistem tarafından koordine edildiği düşünülmüştür (Hopkins et al., 2016). Kortikolimbik sistem, gıda alımının duygusal ve animsatici yönlerini

kaydetmede görevlidir. Yiyeceğin ödül değerinde kodlanmasında, prefrontal korteks (PFC) ve hipokampus-amigdala arasındaki çift yönlü iletişimin rol oynadığı belirtilmiştir (la Fleur, 2006). Lezzetli bir yiyeceğe kısa süre maruziyetin ardından sinaptik yoğunluğun ve uyarıcı sinaptik aktarımın arttığı, ilk maruziyetten sonraki günlerde yiyecek arama ve tüketiminin artmasına yol açan bölgenin beyin ventral tagmental (VTA) bölgesi olduğu bildirilmektedir (Liu et al., 2016).

Kortikolimbik sistem, gıda alımının duygusal, anımsatıcı ve yürütücü süreçlerinde rol oynar (Kelley, Baldo, Pratt, & Will, 2005). Prefrontal korteks (PFC), hipokampus ve amigdala arasındaki çift yönlü iletişim, yiyeceğin ödül değerinin olup olmadığına ve yiyecek deneyimlerini içeren hafıza oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

Mezolimik yol, orta beyinin ventral tegmental alanı (VTA) ve substantia nigra pars compacta'yı (SNc) dopaminerjik etkileşimler yoluyla kortikolimbik sistem ve hipotalamus ile birleştirir (Nair-Roberts et al., 2008; Ungless & Grace, 2012). Mezolimik yol, yiyecek ve yiyecek ipuçlarına verilen koşullu tepkilerin teşvik edici belirginliğini veya 'istenmesini' kodlamada kritik öneme sahiptir (Tiedemann et al., 2017). Ayrıca VTA, lezzetli bir gıda maddesine kısa süre maruz kalmanın ardından sinaptik yoğunluğun ve uyarıcı sinaptik aktarımını arttırarak ilk maruziyetten sonraki günlerde yiyecek arama ve tüketiminin artmasına yol açar (Liu et al., 2016).

Beslenmenin Mekanik Süreçlerini Etkileyen Sinirsel Merkezler

Beslenmenin bir yönü de beslenme sürecinin mekanik bir iş olmasıdır. Beyin sapındaki merkezler, beslenmenin mekanik yönünü kontrol eder. Diğer merkezlerin işlevi ise alınan besinlerin miktarlarını kontrol etmek ve daha sonra beslenmenin mekaniği ile ilgili merkezleri uarmaktır.

Hipotalamusun daha yukarısında yer alan amigdala ve prefrontal merkezleri ise özellikle iştahın kontrolünde önemli rol oynar. Ayrıca koku da sinir sisteminde amigdalanın başlıca bölümlerinden biridir. Amigdalanın lezyonları, bazı alanların uyarılmasıyla beslenmenin mekanik eylemini kolaylaştırdığını, bazı alanların uyarılmasıyla ise beslenmeyi engellediğini göstermiştir. Amigdalanın iki taraflı harabiyetine bağlı en önemli etki besinlerin seçimi ile ilgili 'psişik körlük'tür. (Şimić et al., 2021) Psişik körlüğün beslenmeyle ilgili semptomu ise bireylerin yediği besnin tipi ve kalitesini kontrol eden iştahı ya da en azından iştahın bir bölümünü kaybetmesidir.

Stresin Beslenmeye Etkisi

Vücut, homeostazı sağlamak için hem psikolojik hemde fizyolojik stres faktörlerine uyum sağlar. Akut strese uyum zor olmasa da kronik stres birçok organ sistemi ve beslenme davranışı ile adipoz doku dağılımı gibi fizyolojik süreçlere olumsuz olarak etkir. Bazı çalışmalar hayvanlarda stresin gıda alımını çoğunlukla azalttığı yönündedir. (Morley, Levine, & Rowland, 1983) Ancak yağ ve şeker oranı yüksek lezzetli yiyeceklere erişildiğinde, stres lezzetli yiyeceklerin alımını önemli derecede arttırmıştır. (Dallman et al., 2003) İnsanlarda stres gıda alımını çift yönlü etkileyebilir; bazı bireyler stres anında veya sonrasında yüksek enerjili gıda alımını artırırken, bazı bireyler gıda alımını azaltıp kilo verebilir. (Epel et al., 2004)

Enerji dengesinin sirkadyen ritimle düzenlemeye ek olarak hipotalamik-hipofiz- adrenal (HHA) eksenini altında glukokortikoid, insülin, leptin ve nöropeptid Y (NPY) içeren besleme döngüleri tarafından da düzenlendiğini ileri sürülmüştür (Cavagnini, Croci, Putignano, Petroni, & Invitti, 2000; Zakrzewska et al., 1999). Stres koşulları altında ise; glukokortikoidlere ek olarak insülinin özellikle amigdalada NPY ekspresyonunu doğrudan kontrol edebildiğine ve stres koşulları altında NPY'nin enerji homeostazını da etkilediği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (Loh, Herzog, & Shi, 2015).

NPY psikiyatrik bozukluklarda strese verilen yanıtta rolü nedeniyle "duygusal beslenme" düzenleyicisi olarak da tanımlanmıştır (Heilig, 2004). Örneğin iştah kaybı yaşayan travma sonrası stres bozukluğu teşhisli hastalarda serum NPY seviyeleri düşük bulunmuştur (Heilig, 2004; Rasmusson et al., 2000).

BESLENME MİKTARINI BELİRLEYEN ETKENLER

Beslenme miktarının düzenlenmesi ikiye ayrılabilir. Bunlar kısa süreli düzenleme ve uzun süreli düzenlemedir. Kısa süreli düzenleme, öğünlerde aşırı beslenmeyi önlemekle, uzun süreli düzenleme ise vücudun enerji depoasının normal miktarını uzun süre korumakla ilgilidir.

Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi

Aşırı miktarda ve hızlı bir şekilde besin tüketen aç bir canlıda yeterli miktarda yedikten sonra beslenmeyi durduran, beslenmenin kısa süreli düzenlemesi mekanizması ile mümkündür. Bu amaçta geri bildirim yapan sinyaller şunlardır:

Gastrointestinal Doyunluk

Özellikle mide ve duodenum gerildiği zaman, baskılayıcı gerilme sinyalleri beslenme mekezini geçici olarak baskılamak için başlıca nervus vagusun duysal afferent yollarını etkinleştirir (Woods & Ramsay, 2011). Bütün yiyecekler gerim reseptörlerini aktive etmezler. Eğer hacmen yeterli düzeyde besin tüketildiyse mide doluluk oranı yeterli düzeye ulaşır ve mide duvarı içinde yer alan ve ağrıya sebep olmadan doyunluğu meydana getiren reseptörlerce gerilme sinyalleri beyne gönderilir böylece bireyin beslenmeyi sona erdirmesi gerektiği hissettirilir.

Gastrointestinal hormonal faktörler

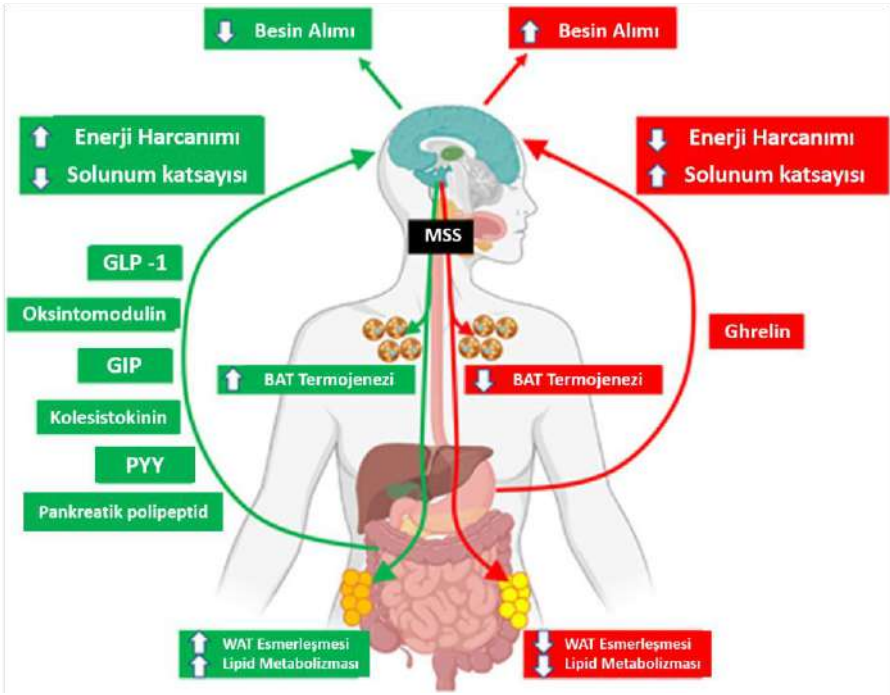
Ghreltin

Ghreltin, büyüme hormonu salgılatıcı 28 amino asitli bir peptittir. Ghreltin midenin endokrin A hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur (M. Kojima et al., 1999), aynı zamanda az miktarda duodenum gibi diğer dokular tarafından da salgılanır (Hosoda, Kojima, Matsuo, & Kangawa, 2000). Ghreltin, gastrointestinal sistem tarafından salgılandığı bilinen gıda alımını ile yağlanmayı arttıran tek peptit hormondur. (M Tschop, Smiley, & Heiman). Açlık sırasında, midede ghreltin ekspresyonunun yanı sıra ghreltinin plazma konsantrasyonunun arttığı ifade edilmektedir (Toshinai et al., 2001). Beslenmeden hemen önce kan ghreltin düzeyinin pik düzeye ulaşması ve besin tüketiminden sonra hızla düşmesi beslenme açısından ghreltinin önemli rolü olduğunu akla getirmektedir (AYDIN, 2007). Normal kilo ağırlığındaki bireylerde farklı besin maddelerine sahip öğünlerin, ghreltin düzeylerini önemli oranda etkilediği görülmüştür (farklı besin maddeleri değil farklı kalori miktarları) (Le Roux et al., 2005). Genel olarak, karbonhidrat alımının hızlı ghreltin düşüşüne yol açtığı, protein alımının uzun süreli ghreltin baskılanmasına neden olduğu ve yağ alımının ghreltin düzeyini daha az etkilediği bildirilmektedir (Foster-Schubert et al., 2008).

Obez insanlarda kan ghreltin seviyeleri düşük bulunurken, kaşektik ve anoreksia nervozalı insanlarda kan ghreltin seviyelerinin yüksek olduğu bildirimler arasındadır (Cummins et al., 2002).

İnsanlarda ghreltin ve enerji harcanması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde (zayıf, obez, hipertiroidli deneklerde), ghreltin seviyesi ile dinlenme sırasındaki metabolik hız arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Yüksek ghreltin düzeyleri ile enerji harcanması arasındaki bu ilişkinin insanlarda obezite gelişmesi açısından önemli olduğu ileri sürülmektedir (Marzullo et al., 2004).

Ghrelinin yalnızca gıda alımı ve yağlanma (M Tschop et al.) ile ilgili değil aynı zamanda enerji harcanımı ve besin dağılımı (Cowley et al., 2003) gibi olaylarda rol oynayan dolaşımdaki tek bağırsak hormonu olduğu düşünülmektedir. Ghrelinin bu eylemlerini gerçekleştirmek için farklı beyin bölgelerine ve özellikle hipotalamusta bulunan nöral devrelere ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (Al Massadi, López, Tschöp, Diéguez, & Nogueiras, 2017). Ghrelinin NPY ve AgRP eksprese eden nöronların aktivitelerini artırdığı, POMC eksprese eden nöronların aktivitelerini inhibe ettiği belirlenmiştir. (Cowley et al., 2003). Ayrıca ghrelinin yağ asidi depolanmasını teşvik eden enzimleri uyararak ve yağ oksidasyonunu azaltarak adipoziteyi artırdığı bildirilmiştir (Theander-Carrillo et al., 2006).



Şekil 4: Bazı peptidlerin fizyolojik etkileri

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), oksitomodulin, gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ve uroguanilin gibi katabolik hormonların ve ghrelin gibi anabolik hormonların metabolik etkileri şemada verilmiştir. Bu hormonlar merkezi düzeyde etki eder ve her bir hormonun reseptörleri farklı beyin bölgelerindedir (en çok da hipotalamusta). Ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla metabolizmayı doğrudan değiştirebilir. (Nogueiras, 2021)

Uzun süreli enerji eksikliğinde yüksekliğine karşı savunma yapan ghrelin, enerji dengesinin uzun vadeli düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Buna göre; insanların dolaşımdaki kan ghrelin seviyeleri genellikle kilo alımı, adipozite ve insülin direnci (Matthias Tschop et al., 2001) ile ters ilişkilidir. Dolayısıyla obezite durumlarında ghrelin düzeylerinin düşük (Shiia et al., 2002), kaşeksili hastalarda veya anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza gibi yeme bozuklukları olan hastalarda ise plazma ghrelin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Kamiji & Inui, 2008)

Ghrelinin, kemirgenlerde (Iwakura et al., 2009; Reimer, Pacini, & Ahrén, 2003; Salehi, de la Cour, Håkanson, & Lundquist, 2004) ve insanlarda (Broglio et al., 2001; Tong et al., 2010) insülin sekresyonunu baskıladığı, glukoz intoleransına neden olduğu bildirilmektedir. Kan ghrelin düzeyinin düşmesi ise farelerde (Dezaki et al., 2006; Sun, Asnicar, Saha, Chan, & Smith, 2006) glukoz toleransını ve insülin sekresyonunu iyileştirilmesine olanak sağladığı bildirimler arasındadır.

Kolesistokinin (CCK)

Kolesistokinin (CCK), başlıca yağların ve proteinlerin sindirim ürünlerinin varlığında duodenumdaki enteroendokrin hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. CCK'nin vücutta görevleri vardır. Bu görevler; safra kesesinin kasılması, pankreas ve mide asidi salgısının uyarılması, mide boşalmasının yavaşlaması ve besin tüketimini durmasıdır (Little, Horowitz, & Feinle-Bisset, 2005).

CCK duodenumda bölgesel duysal sinirleri etkinleştirir ve vagus aracılığıyla beyne uyarı göndererek doyma hissine katkıda bulunur. CCK8, CCK'nin insan beyinde en çok bulunan şeklidir, CCK8, CCK22, CCK33 ve CCK58 ise insan bağırsağında ve dolaşımda önemli miktarlarda bulunur, CCK22 ve CCK33 dolaşımda en fazla bulunanlardır (Eberlein, Eysselein, & Goebell, 1988). CCK uygulaması, insanlarda olduğu gibi diğer hayvanlarda da gıda alımını engeller. CCK'nin doza bağlı olarak sıçanlarda enerji alımını baskıladığı hem besin miktarını hem de beslenme süresini azalttığı bildirilmektedir. (Gibbs, Young, & Smith, 1973). İnsanlarda i.v. CCK8 ve CCK33 infüzyonun tokluk algısı yaratarak, açlığı ve enerji alımını azalttığı bildirimler arasındadır (MacIntosh et al., 2001).

Bariatrik cerrahi sonrası insanlarda CCK düzeyi yapılan çalışmalara göre farklı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ameliyattan sonraki glikoz veya protein beslenmesinde postprandial CCK düzeylerinin değişmediği bulunurken (Kellum et al., 1990) bir başka çalışmada bariatrik cerrahi sonrası hastaların daha yüksek postprandial CCK düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir (Foschi

et al., 2004; Kellum et al., 1990). İnsanlarda enerji tüketiminin modülasyonunda CCK'nın rolüne dair net bir kanıt olmamasına rağmen, hayvan modelleri CCK'nın, enerji harcanması üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (Lo et al., 2010; Miyasaka et al., 2002).

Peptid Tyrosine Tyrosine (PYY)

Peptid YY (PYY), mide- bağırsak kanalının her tarafından özellikle de ileum ve kolondan salgılanan 36 aa'lık bir peptittir. Besin alımı PYY salgılanmasını uyarır. Tüketilen besinin sindirilmesinden 1 ile 2 saat sonra kandaki yoğunluğu pik düzeye ulaşmaktadır. PYY'nin bu pik düzeyleri tüketilen besinlerin kalori miktarından ve yiyeceğin bileşiminden etkilendiği bildirilmiştir (Adrian, Long, Fuessl, & Bloom, 1985). Farelerde PYY enkjeksiyonlarından sonra birkaç saat besin alımının azaldığı bildirilmektedir. (Batterham et al., 2002; Challis et al., 2003). PYY insanlarda beynin iştah merkezi aktivitesini modüle ettiğinden, beslenme üzerine etkisinin merkezi sinir sistemindeki iştahı düzenleyen mekanizmalarla olduğu bildirilmektedir. (De Silva et al., 2011). PYY infüzyonlarının hem obez hem zayıf insanlarda enerji harcanmasını ve yağ oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Sloth, Holst, Flint, Gregersen, & Astrup, 2007).

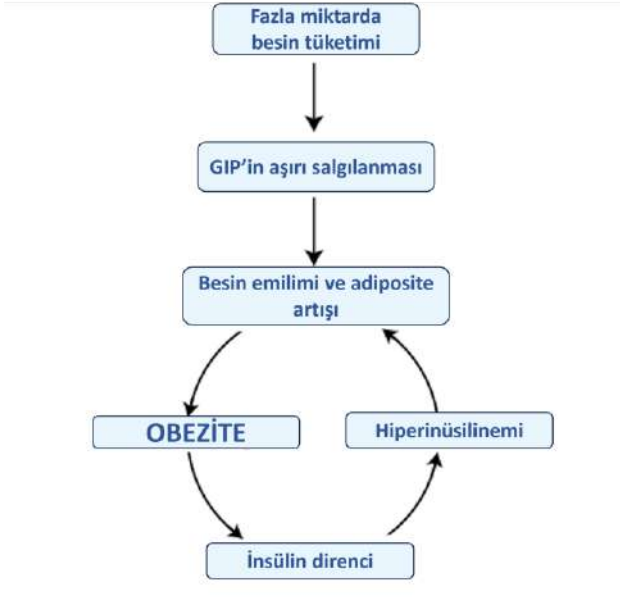
Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1)

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), gıda alımına yanıt olarak bağırsak enteroendokrin L-hücreleri tarafından salgılanan 31 aa uzunluğunda proglukagon geninin peptid ürünüdür (Drucker, Habener, & Holst, 2017). Ayrıca GLP 1 beyin sapındaki nukleus tractus solitariusda bulunan küçük bir nöron topluluğunda nörotransmitter olarak sentezlenmektedir (Chaudhri, Small, & Bloom, 2006). GLP1, glikoza bağımlı insülin sekresyonunun uyarılması ve glukagon sekresyonunun inhibisyonu, mide boşalması ve gıda alımının azalması üzerindeki birleşik etkileri yoluyla kan glikoz seviyelerini düzenler. GLP1'in sağlıklı, obez ve diyabetik bireylerde kan şekerini düşürürken gıda alımını engellediği ve tokluğu desteklediği ifade edilmektedir (Flint, Raben, Astrup, & Holst, 1998). GLP1'in salgılanması için uyarılar, glikoz, galaktoz, fruktoz, protein, aminoasit ve yağ asitleri içeren besinlerin alınmasıdır (Müller et al., 2019). Beslenme üzerindeki etkilerinin yanı sıra, GLP1R analoglarının (liraglutid gibi) enerji harcamasını da arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (Beiroa et al., 2014; Kooijman et al., 2015). Kemirgenlerde, GLP1R agonistlerinin merkezi veya periferik uygulamasının, gıda alımını engellediği ve vücut ağırlığında azalmaya yol açtığı bildirimler arasındadır (Meeran et al., 1999).

Glukagon benzeri peptid 2 (GLP2), proglukagon geninin bir ürünü olup bağırsağın mukozal enteroendokrin L hücrelerinden salınan 33aa'li bir peptittir. Besin alımını takiben salgılanarak mide boşalmasını ve bağırsak hareketliliğini azaltır. Besinlerin sindirim ve emilimini artırarak, bariyer işlevinin iyileştirilmesi ve glikoz homeostazının korunmasında rol oynar (Shi et al., 2013). GLP2'nin hem vagal afferent nöronlar aracılığıyla hem de nodoz gangliondaki GLP2 reseptörü (Nelson, Sharp, Brownfield, Raybould, & Ney, 2007) aktivasyonu ile beslenmeyi baskıladığı ifade edilmektedir (Shi et al., 2013).

Gastrik inhibitör polipeptid (GIP)

Besin tüketimine yanıt olarak proksimal ince bağırsak (duodenum ve jejunum) K hücrelerinden, salgılanan 42 aa'lik bir peptittir (Brown & Dryburgh, 1971). GIP reseptörleri pankreatik β -hücrelerinin yanı sıra adipoz dokuda, merkezi sinir sisteminde, adrenal kortekste, vasküler endotelyumda ve kalpte de bulunmaktadır. GIP gıda alımı ile uyarılan insülin sekresyonunun artmasına yol açar (Baggio & Drucker, 2007). Bağırsaklardan yağ ve glikoz emilimi sonucu K hücrelerinden GIP salgılanmasının tetiklendiği; bağırsak aktivitesinin arttığı (Tseng, Jarboe, & Wolfe, 1994), K hücresi hiperplazisinin indüklendiği ve dolaşımdaki GIP düzeyinin arttığı (Bailey, Flatt, Kwasowski, Powell, & Marks, 1986) bildirilmektedir. Fazla miktarda yağ tüketiminin aşırı GIP salgılanmasına neden olduğu, bu durumun besin emilimini ve adipoziteyi artarak obeziteyi tetiklediği bildirilmektedir (Miyawaki et al., 2002). GIP ayrıca insülin ilişkili lipogenezden bağımsız olarak adipozitler üzerinde doğrudan lipojenik etkiye sahiptir (Field, 2014). GIP gıda alımı üzerine tek başına bir etkiye sahip olmamakla birlikte GLP-1 ile birlikte gıda tüketimi ve enerji emilimini potansiyel olarak kontrol etmektedir.



Şekil 3: Fazla miktarda yağ alımının obeziteye neden olduğu GIP döngüsü (Miyawaki et al., 2002)

Oksintomodulin

Oksintomodulin (OXM) GLP-1 gibi proglukagon geninden üretilir ve tüketilen besine yanıt olarak ince bağırsaktan salgılanır. Fizyolojik olarak mide motilitesini ve sekresyonunu azaltıcı etki gösterir. OXM için bağlanabileceği özel bir reseptör henüz tanımlanmamış olmasına rağmen GLP-1 reseptörünü etkilediği bildirilmektedir (Akbaş, 2022). Kemirgen ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre; OXM'nin sistemik uygulaması sonucu hem gıda alımının hem de vücut ağırlığının azaldığı, bu etkilerin ghrelin'in baskılanmasıyla (Chaudhri et al., 2006) veya inkretin etkili olmasıyla (Şahin & Yalınz, 2018) ortaya çıktığını gösterilmiştir.

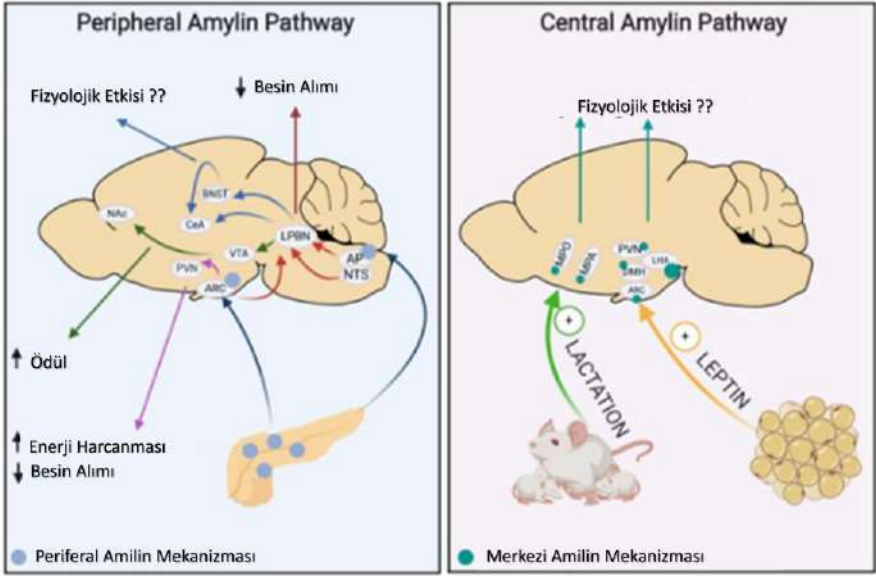
Motilin

Motilin, duodenum ve jejunumdaki M hücrelerinden salgılandığı bilinen 22 amino asitlik bir polipeptittir. Açlık sırasında 100 dakikalık aralıklarla dolaşımında pik seviyeye ulaşan bu peptid, bağırsak hareketliliğinin düzenleyicisi (bağırsak peristaltizmi sağlayarak bir sonraki beslenmeye kadar bağırsağın boşaltılmasına yardımcı olur) olarak düşünülmektedir. Motilin mide, pankreas ve safra kesesi kasılımı ile enzim salgılanmasını da uyardığı bildirilmektedir (Itoh, 1997).

Motilin salgılanmasının nasıl düzenlendiği tam anlamıyla bilinmemektedir, ancak bazı araştırmalarda köpeklerin duodenumdaki alkali pH durumunun motilin salınımını uyardığı doğrulansa da insanlarda yapılan çalışmalarda duodenumun asitleştirilmesinin hem in vivo hem de in vitro motilin salınımını arttırdığı kanıtlanmıştır (Deloose, Verbeure, Depoortere, & Tack, 2019).

Amilin

Amilin besin alımına yanıt olarak başlıca pankreatik B hücrelerinden salınan bir peptid hormondur. Ayrıca az miktarda da olsa farklı beyin alanlarında da üretilmektedir. Amilinin beyinde; alan postreması, NTS ve lateral parabrakiyal nükleus alanındaki amilin reseptörleri üzerinde etkili olduğu bildirilirken, beyin sapında CCK, GLP-1 ve PYY (Potes & Lutz, 2010) dahil olmak üzere gıda alımının kontrolü ile ilgili olan diğer nöropeptitlerle de etkileşim içerisinde olabileceği belirtilmektedir. Amilinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de gastrik sekresyonu inhibe ettiği, gastrik boşalmayı geciktirdiği, postprandial kan glikoz seviyesini yükselmesini önlediği ve gıda alımını azalttığı da bildirimler arasındadır (Şahin & Yalnız, 2018). Amilinin leptin duyarlılığını arttırdığı da ileri sürülmektedir (Trevaskis, Parkes, & Roth, 2010).



Şekil 5: Periferik ve merkezi amilin yolakları (Boccia et al., 2020)

(Sol): Periferik amilin, besin alımına yanıt olarak pankreatik β -hücreleri tarafından salgılanır. Salınan amilin, soliter sistem (NTS) nöronlarının alan postrema (AP) bölgesini aktive eder. Aktivasyon sinyali; lateral parabrakiyal çekirdeğin (LPBN) nöronlarının aktivasyonu ile gıda alımını azaltırken, ventral tegmental alanın (VTA) ve dopamin sisteminin nöronlarının aktivasyonu ile amilin'in ödüllendirici özelliklerine aracılık eder. Periferik amilin, gıda alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için kavisli (ARC) nöronlara da bağlanabilir. **(Sağ):** Merkezi olarak amilin; medial preoptik nükleus (MPO), medial preoptik alan (MPA) ve hipotalamusun diğer çekirdeklerindeki nöronlar tarafından üretilebilir. Merkezi amilin üretimi emziren annelerde artar ve leptin tarafından uyarılır. Bununla birlikte, merkezi amilin'in fizyolojik işlevi araştırılmaya devam etmektedir.

Somatostatin

Büyüme hormonu inhibe edici hormon (GHIH) olarak veya başka isimlerle de bilinen somatostatin bağırsak ve pankreasın D hücrelerinde sentezlenerek sayısız otokrin, endokrin, parakrin ve nörokrin işlevi yerine getirir (Reichlin, 1983). Genel anlamda etkisi antisekretuardır. Somatostatin; gastrin, CCK, sekretin, motilin, vazoaaktif bağırsak polipeptidi ve OXM gibi hormonların salınımı ile mide asidi üretimini engeller, midenin boşalmasını geciktirir. Bağırsak hareketliliğini azaltır ve splanknik (iç organ) kan akışını yavaşlatır. İnsülin, glukagon ve ekzokrin pankreas salgılarının salınımını engeller (Bell et

al., 2007; Reichlin, 1983). Somatostatinin gıda alımını azaltıcı (Lotter et al., 1981) etkisinin ghrelin seviyelerini düşürerek dolaylı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Shimada et al., 2003).

Pankreatik Polipeptid

Pankreatik polipeptid, NPY ailesinin bir üyesi olan ve pankreasın pankreatik polipeptid (PP) hücrelerinden salgılanan 36 aa'lik bir peptiddir. Bu nedenle NPY4 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla tokluğu indükleyerek anti-obezitik etki gösterdiği görülmüştür (Zhu, Tanday, Flatt, & Irwin, 2022). PP'in salınımının, tüketilen proteinlerin (WILSON, BODEN, & OWEN, 1978), lipidlerin (Adrian, Greenberg, Besterman, & Bloom, 1978) ve karbonhidratların (MARCO, HEDO, & VILLANUEVA, 1978) enterik uyarımları sonucu olduğu bildirilmektedir. Ek olarak PP'in salınımında CCK'nin uyarıcı ve Somatostatinin baskılayıcı rol oynadığı da bildirimler arasındadır (Lonovics, Devitt, Watson, Rayford, & Thompson, 1981). Beta hücre apoptozuna karşı koruma sağladığı görülmüştür (Khan, Vasu, Moffett, Irwin, & Flatt, 2017). PP'in fizyolojik etkileri, gastrik boşalmanın ve iştahın baskılanması (Jesudason et al., 2007) , enerji harcanmasının artması (S. Kojima et al., 2007) adipoz doku azalması ve buna bağlı leptin seviyelerinin düşmesidir (Şahin & Yalnız, 2018).



Şekil 6: PP'nin anti-obezitik ve anti-diyabetik etkilerini özetleyen şema (Zhu et al., 2022)

Y4 Reseptörlerinin aktivasyonu ile PP (Anti- obezitik etki): tokluğu indükler, vücut ağırlığını azaltmak için enerji harcamasını düzenler, merkezi olarak aracılık eden GLP-1 etkilerini artırır.

Y4 Reseptörlerinin modülasyonu ile PP: (Anti-diyabetik etki): Periferik insülin etkisinin artırılmasının yanı sıra, beta hücre dönüşümünü uyararak, yapısını ve bütünlüğünü korur. Ayrıca PP'nin adacık hücreleri transdiferansiyasyon olaylarını olumlu yönde etkiler.

(Kesikli çizgi ile gösterilen bilgilerin doğruluğu henüz kanıtlanmamıştır.)

Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

Vücudun beslenmeyi kontrol eden mekanizması beslenmenin miktarına göre işlev yapmaktadır. Örneğin uzun süre aç kalan canlıların beslenmeye başladığında normalde tükettiğinden fazla besin tüketmesi veya bir süre zorla fazla besin tüketmesi sağlanan canlıların kendi haline bırakıldığında daha az beslenmesi gibi düşünülebilir.

Glikoz, amino asitler ve lipidlerin kan yoğunluğunun açlık ve beslenmeye etkisi

Kan glikoz düzeyindeki düşme acıkmaya neden olur buna açlık ve beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili glikostatik teori adı verilmiştir. Kandaki aminoasit yoğunluğu, keto asitler ve bazı yağ asitlerinin derişimleri de açlık üzerine etkili faktörlerdir. Bu nedenle glikostatik, aminostatik (Mellinkoff, Frankland, Boyle, & Greipel, 1956) ve lipostatik (Kennedy, 1953) teoriler

gelişmiştir (J. Blundell, Gibbons, Caudwell, Finlayson, & Hopkins, 2015; Mellinkoff et al., 1956; Tremblay & Bellisle, 2015).

Glikostatik teori (Mayer, 1953), dokulardaki glikoz mevcudiyetinin azalması ile besin tüketiminin tetiklendiğini varsaymıştır. Kan glikoz düzeyinde artma, hipotalamusun VMN ve PVN'deki tokluk merkezinde bulunan glukosentetik nöronların etkinliğini artırmakla birlikte aynı zamanda lateral hipotalamusun açlık merkezinde glikoza duyarlı nöronların etkinliğini de azaltır. Böylece canlının gıda alımı engellenmiş ve tokluk hissi yaratılmış olur. Hipergliseminin tokluk hissini arttırdığı fikrinin yanı sıra (Van Amelsvoort & Weststrate, 1992), gecikmiş açlık başlangıcı (Benini et al., 1995) ve/veya ad libitum enerji alımında azalma da (Ludwig et al., 1999) olduğu yapılan araştırmalar arasındadır.

Aminostatik teori (Mellinkoff et al., 1956), amino asitlerin ve bunların metabolitlerinin tokluk durumunu etkileyen önemli maddeler olduğunu savunmuştur. Yapılan deneylerde protein alımının serum amino asit düzeylerini yükselttiği insan deneklerde açlık hissini ve gıda alımını azalttığını göstermiştir (Mellinkoff et al., 1956). Yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucu proteinin tokluk üzerine etkisinde (protein < karbonhidrat < yağ) en güçlü değerde olduğu bildirilmiştir (Lluch et al., 2010; Veldhorst et al., 2008). Gastrointestinal sistemdeki amino asitlerin varlığı, yemek bitmeden önce salınan ve bu nedenle tokluğa katkıda bulunabilen tokluk hormonu olan CCK'nin salınımını indüklemekte olup (Tome, Schwarz, Darcel, & Fromentin, 2009; Woods, 2013), GLP-1 ve PYY gibi diğer anoreksijenik maddeleri serbest bırakarak amino asitlerin varlığına yanıt vermektedir (Moran & Dailey, 2011)

Lipostatik teori (Kennedy, 1953), vücut ağırlığının ve vücut yağ kütlesinin düzenlendiği parametre olduğu belirlenmiştir. Bu teori, vücut yağ dokusu tarafından salgılanan leptin hormonunun keşfedilmesiyle geliştirilmiştir (Zhang et al., 1994). Beyin tarafından vücut yağ kütlesinin homeostatik bir düzenlemesine katkıda bulunulmuştur.

Tüm bu teoriler bize deneysel ve klinik kanıtlar ile gıda alımının kontrolü hakkında tamamlayıcı bir bakış açısı oluşturmuştur.

Vücut Yağ Deposu

Vücutta depolanan enerjinin büyük bir kısmı yağ dokusu olarak bulunur (Noyan, 1998). Vücutta 2 çeşit yağ dokusu bulunur, bunlar beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusudur. Beyaz yağ dokusu (WAT) önemli bir endokrin organ olmanın yanı sıra ana rolü trigliseritler şeklinde enerji depolamaktır. Kahverengi yağ dokusu (BAT), termojenezin sağlanması için çok önemli bir dokudur. Kahverengi adipositler lipid damlacıkları ve çok sayıda

genişlemiş mitokondri içerir ve termojenezi düzenleyen sempatik sinir efferent lifleri tarafından bol miktarda innerve edilir. BAT özellikle yeni doğanlarda ve kış uykusuna yatan memelilerde bol miktarda bulunur (Tran & Kahn, 2010). Sağlıklı yetişkinlerde ise servikal, supraklaviküler ve paravertebral bölgelerde metabolik olarak aktif BAT mevcuttur (Nedergaard, Bengtsson, & Cannon, 2007). Bej/brite yağ dokusu olarak adlandırılan üçüncü bir yağ dokusu sınıfı tanımlanmıştır (Giralt & Villarroya, 2013; Waldén, Hansen, Timmons, Cannon, & Nedergaard, 2012; Wu, Cohen, & Spiegelman, 2013). Bej adipositler, kahverengi adipositlere benzer morfolojik özelliklere sahiptir. Kahverengi adipositlerin aksine, bej adipositler beyaz yağ dokularında bulunur. Yetişkinlerde hem BAT hem de brite/bej adipositlerin bir arada bulunduğu kabul edilmektedir. (Jespersen et al., 2013; Wu et al., 2012)

Leptin

Yağ dokusu tarafından üretilen leptin, leptin reseptörlerini uyararak iştahın düzenlenmesine yönelik nöroendokrin fonksiyonlar ile pankreastan insülin salınımının düşmesi gibi yağ dokusunun artmasını önleyen çeşitli fizyolojik süreçleri başlatır (Mantzoros et al., 2011). Leptinin bu etkilerine, merkezi sinir sistemindeki (CNS) nöronlar üzerinde bulunan leptin reseptörleri (LEPR'ler) aracılık eder (Vong et al., 2011). Anatomik konumları belirsizliğini korumakla beraber leptinin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerine GABA (γ -aminobütirik asit)-erjik nöronların (Vong et al., 2011) aracılık ettiği bildirilmektedir. Şiddetli obezite ve insülin direnci durumlarında ise leptinin glikoz homeostazi üzerindeki etkilerine ağırlıklı olarak hipotalamusun arkuat çekirdeği içindeki pro-opiomelanokortin (POMC) eksprese eden nöronların aracılık ettiği ifade edilmektedir (Coppari & Bjørbæk, 2012). Aynı zamanda leptinin, üreme fonksiyonları üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir. Bir dişide cinsel sikludun başlayabilmesi için yeterli vücut yağı ve leptin düzeyine sahip olması gerektiği bildirilmiştir. Leptinden yoksun dişi farelerin obez oldukları ve üreme siklusu göstermedikleri bildirimler arasındadır (Goumenou, Matalliotakis, Koumantakis, & Panidis, 2003). Leptinin ergenlikteki rolüne, hipotalamustaki ventral premamiller nükleus içindeki nöronlar aracılık etmektedir (Donato et al., 2011).

Yağ hücrelerinden salgılanan leptin hormonu aracılığı ile hipotalamusun enerji depoları miktarlarını algıladığı belirtilmiştir (Vong et al., 2011). Yağ dokusu miktarı arttığında yağ hücreleri leptin üretimini artırır (aşırı enerji depolama sinyali). Kana verilen leptin kan- beyin bariyerini geçerek hipotalamusta özellikle arkuat çekirdekdeki POMC nöronlarında leptin

reseptörlerine bağlanır (Mantzoros et al., 2011). Leptin reseptörlerinin uyarılması, yağ depolarını azaltmaya yönelik çeşitli etkileri başlatır. Bunlar:

- (1) Hipotalamusta NPY ve AGRP gibi iştah uyarıcıların yapımının azalması,
- (2) α -MSH'nin salınması ve melanokortin reseptörlerinin etkinleşmesine yol açan POMC nöronlarının aktive edilmesi,
- (3) hipotalamusta kortikotropin serbestleştirici hormon gibi maddelerin yapımının artması,
- (4) hipotalamustan vazomotor merkeze uzanan sinir yolları aracılığıyla, metabolizma hızının ve enerji tüketimini artıran sempatik sinir aktivitesinin artması. Dolayısıyla artan metabolizma hızına bağlı olarak ısı kaybının yükselmesi,
- (5) pankreastan insülin salgılanmasının azalması enerji depolanmasının yavaşlaması. (Guyton & Hall, 2006)

Böylece leptin yağ dokusunda yeterli düzeyde enerji depolandığını ve daha fazla besin almaya gerek olmadığını beyne bildirmiş olur.

Leptinin güçlü anti-obezitik etkileri gösterdiğine ilişkin birçok çalışma vardır. Doğuştan leptin eksikliği olan birçok obez insana uygulanan leptin tedavisinin, mevcut olan obeziteyi ve diğer bazı endokrin kusurları (örneğin ergenlik gecikmesi ve kısırlık) giderdiği belirlenmiştir (Farooqi & O'Rahilly, 2009; Paz-Filho, Wong, & Licinio, 2011). Obezitenin nedenlerinden birinin leptin eksikliği, bir diğer nedenin ise dolaşımdaki yüksek leptin seviyelerine bağlı olarak gelişen leptin direncinin olabileceği ileri sürülmüştür (Maffei et al., 1995). Başlarda obeziteye karşı leptin tedavisi mucizevi görülürken hiperleptinemili obez hastalara eksojen leptin uygulamasının anorektik etkisi ve vücut ağırlığını baskılaması zayıf kalmıştır (Heymsfield et al., 1999; Hukshorn et al., 2000). Bu nedenle leptin bazı anti-obezite yaklaşımlarından beklenti azalmıştır. Özetle leptin tedavisinin; şiddetli hipoleptinemisi olan bireylere uygulandığında lipid ve/veya glikoz dengesizliklerini iyileştirdiği gözlenmiştir.

BESLENMENİN SİRKADYEN KONTROLÜ

Gıda alımının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi, glikostatik ve lipostatik teoriler (Kennedy, 1953; Mayer, 1953) tarafından açıklandığı gibi, çoğunlukla homeostatik geri bildirim sinyalleriyle kontrol edilmektedir. Bununla birlikte, yapılan araştırmalarda, sirkadiyen sinyallerin enerji homeostazında önemli role sahip olduğu ifade edilmektedir (Armstrong, 1980). Sirkadiyen saatlerin sağladığı faydalar iki yönlüdür. İlk olarak, hücresel seviyeden organizma seviyesine kadar geçici bir organizasyon sağlarken, gıda alımı ve glikojenez gibi işlevlerin oluşumuna bağlı olarak beslenme ve uyku gibi davranışları gerçekleşmesine etki ederler. İkinci olarak, sirkadiyen saatler,

organizmanın ve organların, örneğin gün doğumu ve gün batımı veya yiyecek mevcudiyeti gibi öngörülebilir olayların düzenlenmesine veya bunların aynı düzende devam etmesine olanak sağlarlar. (Challet, 2019)

İnsanların beslenme düzeni, doğası gereği sirkadiyendir (ritmiktir). İnsanlar, sirkadiyen ritimdeki uyanıklık süresinde (aktif fazlarında) kendiliğinden iki veya üç öğün beslenirler. (Aschoff, Von Goetz, Wildgruber, & Wever, 1986)

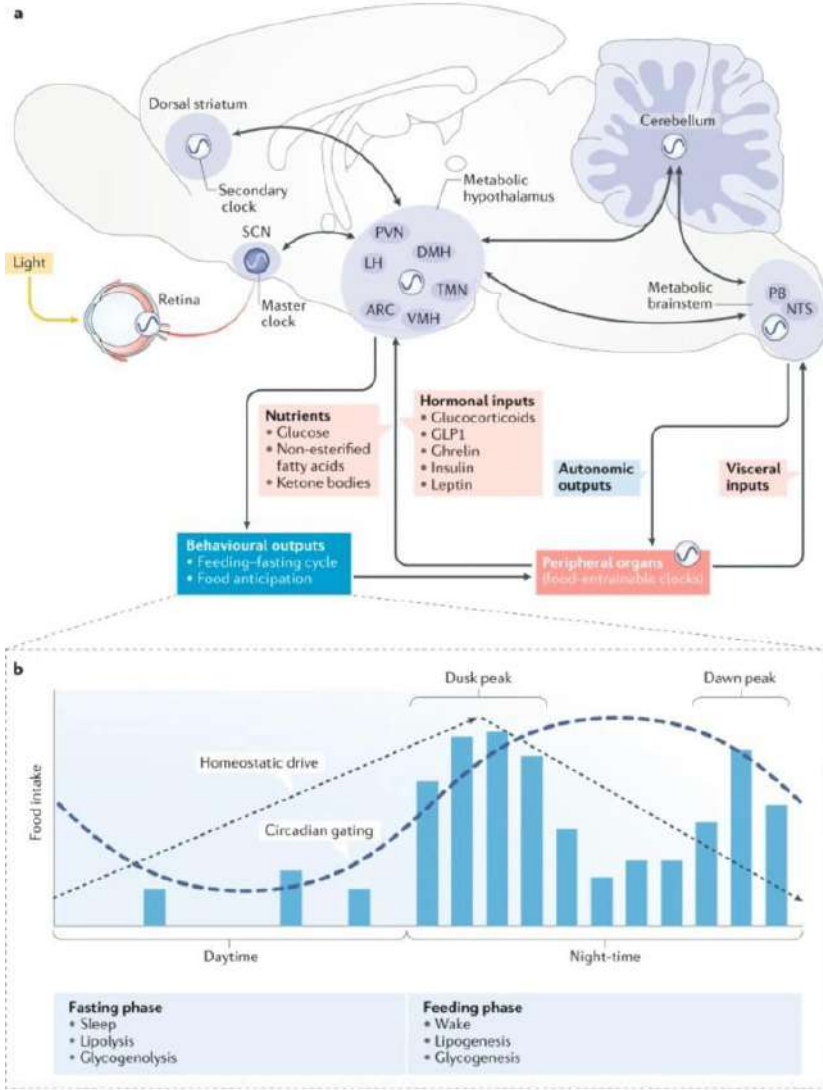
Memelilerde sirkadiyen döngü, ana saat hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda (SCN) olmak üzere; dorsal striatum, SCN tarafından kontrol edilen endokrin bezler ve periferik organlarda birçok ikincil saati içeren salınım ağlarıyla düzenlenir. (Challet, 2019; Serviere & Lavielle, 1996) SCN'nin sirkadiyen kontrolü hem nöronlar hemde astrositler tarafından belirlenir.(Serviere & Lavielle, 1996) Vücuttaki sirkadiyen döngü çevresel etkilerle senkronize edilir.

Gıda alımındaki homeostatik süreçler oreksijenik ve anoreksik faktörler arasındaki dengeye dayandırılmıştır. Oreksijenik uyarılar, beslenme davranışını uyarıcı /arttıran maddelerdir. Anoreksijenik uyarılar, beslenme davranışını baskılayan / azaltan maddelerdir. (Strubbe & van Dijk, 2002)

Özetle; açlık durumunda, ghrelin gastrik hücrelerden salgı ve plazmaya girer ve burada ana hormonal oreksijenik sinyali hipotalamusun enerji algılayan kavimsel çekirdeklerine (ARC) iletir; burada ghrelin, nöropeptid Y (NPY) ve ilişkili peptid (AgRP) Aguti salınımını uyarır. (Nakazato et al., 2001) Buna karşılık, NPY-AgRP ekspresyon eden nöronlar, lateral ve perifornik hipotalamik alanlardaki oreksinler (hipokretinler) ve melanin konsantrasyon edici hormon (MCH) (Cowley et al., 2003; Joly-Amado et al., 2014) içeren nöronları aktive eder. Oreksin nöronlarının ateşlenmesi, beslenme davranışı (González et al., 2016), fiziksel aktivite ve otonom sinir sisteminin (Goforth & Myers, 2017) modülasyonu yoluyla enerji harcamasıyla doğrudan bağlantılıdır. Bu koordineli etkiler yiyecek aramaya ve gıda alımını teşvik etmeye ve enerji harcamasını azaltmaya katkıda bulunurlar (Faulconbridge, Cummings, Kaplan, & Grill, 2003; Goforth & Myers, 2017; González et al., 2016; Krashes et al., 2014).

Tokluk aşamasında, doymayı destekleyen bir dizi hormonal değişikliklerle karşılaşılır. Anoreksijenik hümmoral etkiler; pankreatik insülin, adiposit türevli leptin ve bağırsak glukagon-inkretinleri (GLP1 ve oksintomodulin dahil) tarafından ARC'ye iletilir. Burada pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını aktive etmek için birleşirler (Cowley et al., 2001; Riediger, Eisele, Scheel, & Lutz, 2010; Rother et al., 2012) ARC projeksiyonlarından salınan α -Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), uzun vadeli hipofajik etkilere aracılık etmek ve enerji harcamasını arttırmak için PVN, DMN ve VMN gibi diğer hipotalamik

bölgelerdeki melanokortin 3 ve 4 reseptörlerine bağlanarak. (Roger D Cone, 2005; Zhan et al., 2013) besin alımını durdurur.



Şekil 8: Günlük beslenme-açlık döngüsünün sirkadyen kontrolü. (Challet, 2019)

Günlük beslenme – açlık döngüsü retinadan giren ışığın, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerindeki (SCN) ana saat, metabolik hipotalamus ve beyin sapındaki besinle katılabilir saatlerle birbirine bağlayan çok salınlı bir sistem tarafından kontrol edilir.

SONUÇ

Açlık durumunda ghrelin, gastrik hücrelerden salınır. Plazmaya giren ghrelin hormonal oreksinerjik sinyali hipotalamusun enerji algılayan kavisli çekirdeklerine (ARC) iletir. Ghrelin burada, nöropeptid Y (NPY) ve Aguti ilişkili peptit (AgRP) salınımını uyarır (Nakazato et al., 2001). NPY-AgRP eksprese eden nöronlar ise lateral ve periformik hipotalamik alanlardaki oreksinler (hipokretinler) ve melanin konsantre edici hormon (MCH) (Cowley et al., 2003) içeren nöronları aktive ederler. Oreksin nöronlarının ateşlenmesi, beslenme davranışı, fiziksel aktivite ve otonom sinir sisteminin modülasyonu yoluyla enerji harcanmasıyla doğrudan ilişkilidir (Goforth & Myers, 2017; González et al., 2016). Bu koordineli etkiler canlıyı yiyecek aramaya yönelterek gıda alımını teşvik etmeye ve enerji harcanımının düzenlemesine katkıda bulunurlar (Goforth & Myers, 2017; González et al., 2016).

Tokluk aşamasında, doymayı destekleyen bir dizi hormonal değişikliklerle karşılaşılır. Anoreksijenik hümorale etkiler; pankreatik insülin (Rother et al., 2012), adipozit türevli leptin (Cowley et al., 2001) ve bağırsak glukoinkretinleri (GLP1 ve oksintomodulin dahil) (Riediger et al., 2010) tarafından ARC'ye iletilir. Burada pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını aktive etmek için birleşirler (Cowley et al., 2001; Riediger et al., 2010; Rother et al., 2012). ARC projeksiyonlarından salınan α -Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH), uzun vadeli hipofajik etkilere aracılık etmek ve enerji harcanımını arttırmak için PVN, DMN ve VMN gibi hipotalamik bölgelerdeki melanokortin 3 ve 4 reseptörlerine bağlanarak. (Roger D Cone, 2005) besin alımını durdurur.

Enerji dengesinin sürdürülebilmesi hipotalamus, GI sistem ve adipoz dokunun birbirini etkilediği kompleks ve dinamik bir süreç ile sağlanır. Canlının yeme davranışında bazı genetik ve hormonal faktörler de etkili olabilmektedir. GI sistemden salgılanan peptid yapısındaki adı geçen birçok hormonun iştah ve yeme davranışlarını değiştirdiğine yönelik bulgular, bu hormonların vücut ağırlığı ve enerji dengesini düzenleyen mekanizmaları etkileme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. İlerleyen zamanlarda yapılacak olan çalışmalarla bu mekanizmaların netleşmesi obezite ve buna bağlı gelişebilen diyabet gibi metabolik hastalıkların gerek önlenmesi gerekse tedavisine yönelik yeni yaklaşımların ortaya konulması açısından faydalı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Adrian, T., Greenberg, G., Besterman, H., & Bloom, S. (1978). Pharmacokinetics of pancreatic polypeptide in man. *Gut*, 19(10), 907-909.
2. Adrian, T., Long, R., Fuessl, H., & Bloom, S. (1985). Plasma peptide YY (PYY) in dumping syndrome. *Digestive diseases and sciences*, 30, 1145-1148.
3. Akbaş, G. (2022). Egzersizin İştah Düzenleyici Hormonlar ve Besin Alımı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi: Sistematik Derleme. *PQDT-Global*.
4. Al Massadi, O., López, M., Tschöp, M., Diéguez, C., & Nogueiras, R. (2017). Current understanding of the hypothalamic ghrelin pathways inducing appetite and adiposity. *Trends in neurosciences*, 40(3), 167-180.
5. Armstrong, S. (1980). A chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 4(1), 27-53.
6. Aschoff, J., Von Goetz, C., Wildgruber, C., & Wever, R. A. (1986). Meal timing in humans during isolation without time cues. *Journal of Biological Rhythms*, 1(2), 151-162.
7. AYDIN, S. (2007). Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. *Türk biyokimya Dergisi*, 32(2), 76-89.
8. Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157.
9. Bailey, C., Flatt, P., Kwasowski, P., Powell, C., & Marks, V. (1986). Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide and K cell hyperplasia in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice fed high fat and high carbohydrate cafeteria diets. *European Journal of Endocrinology*, 112(2), 224-229.
10. Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., . . . Ghatei, M. A. (2002). Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418(6898), 650-654.
11. Beiroa, D., Imbernon, M., Gallego, R., Senra, A., Herranz, D., Villarroya, F., . . . Escalada, J. (2014). GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 63(10), 3346-3358.
12. Bell, G. I., Yasuda, K., Kong, H., Law, S. F., Raynor, K., & Reisine, T. (2007). *Molecular biology of somatostatin receptors*. Paper presented at the Ciba Foundation Symposium 190-Somatostatin and its Receptors: Somatostatin and its Receptors: Ciba Foundation Symposium 190.

13. Benini, L., Castellani, G., Brighenti, F., Heaton, K., Brentegani, M., Casiraghi, M., . . . Minniti, G. (1995). Gastric emptying of a solid meal is accelerated by the removal of dietary fibre naturally present in food. *Gut*, 36(6), 825-830.
14. Berthoud, H.-R., Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2017). Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology*, 152(7), 1728-1738.
15. Blundell, J., Gibbons, C., Caudwell, P., Finlayson, G., & Hopkins, M. (2015). Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obesity reviews*, 16, 67-76.
16. Blundell, J. E., & Finlayson, G. (2004). Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiology & behavior*, 82(1), 21-25.
17. Boccia, L., Gamakharia, S., Coester, B., Whiting, L., Lutz, T. A., & Le Foll, C. (2020). Amylin brain circuitry. *Peptides*, 132, 170366. doi:<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170366>
18. Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., . . . Ghigo, E. (2001). Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 5083-5083.
19. Brown, J. C., & Dryburgh, J. R. (1971). A gastric inhibitory polypeptide II: The complete amino acid sequence. *Canadian journal of biochemistry*, 49(8), 867-872.
20. Cavagnini, F., Croci, M., Putignano, P., Petroni, M., & Invitti, C. (2000). Glucocorticoids and neuroendocrine function. *International Journal of Obesity*, 24(2), S77-S79.
21. Challet, E. (2019). The circadian regulation of food intake. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 393-405.
22. Challis, B., Pinnock, S., Coll, A., Carter, R., Dickson, S., & O'rahilly, S. (2003). Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochemical and biophysical research communications*, 311(4), 915-919.
23. Chaudhri, O., Small, C., & Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1471), 1187-1209.
24. Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature neuroscience*, 8(5), 571-578.

25. Cone, R. D., Cowley, M. A., Butler, A. A., Fan, W., Marks, D. L., & Low, M. J. (2001). The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 25(5), S63-S67. doi:10.1038/sj.ijo.0801913
26. Coppari, R., & Bjørbaek, C. (2012). Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(9), 692-708. doi:10.1038/nrd3757
27. Cork, S. C. (2018). The role of the vagus nerve in appetite control: Implications for the pathogenesis of obesity. *Journal of neuroendocrinology*, 30(11), e12643.
28. Cowley, M. A., Pronchuk, N., Fan, W., Dinulescu, D. M., Colmers, W. F., & Cone, R. D. (1999). Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*, 24(1), 155-163.
29. Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdán, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., . . . Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480-484.
30. Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K. L., . . . Heiman, M. L. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37(4), 649-661.
31. Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., & Purnell, J. Q. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 346(21), 1623-1630.
32. Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., . . . Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20), 11696-11701.
33. De Silva, A., Salem, V., Long, C. J., Makwana, A., Newbould, R. D., Rabiner, E. A., . . . Beaver, J. D. (2011). The gut hormones PYY3-36 and GLP-17-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell metabolism*, 14(5), 700-706.
34. Deloove, E., Verbeure, W., Depoortere, I., & Tack, J. (2019). Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 238-250.

35. Dezaki, K., Sone, H., Koizumi, M., Nakata, M., Kakei, M., Nagai, H., . . . Yada, T. (2006). Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*, 55(12), 3486-3493.
36. Donato, J., Cravo, R. M., Frazão, R., Gautron, L., Scott, M. M., Lachey, J., . . . Lee, C. (2011). Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *The Journal of clinical investigation*, 121(1), 355-368.
37. Drucker, D. J., Habener, J. F., & Holst, J. J. (2017). Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *The Journal of clinical investigation*, 127(12), 4217-4227.
38. Eberlein, G. A., Eysselein, V. E., & Goebell, H. (1988). Cholecystokinin-58 is the major molecular form in man, dog and cat but not in pig, beef and rat intestine. *Peptides*, 9(5), 993-998.
39. Elmquist, J. K., Elias, C. F., & Saper, C. B. (1999). From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 22(2), 221-232.
40. Epel, E., Jimenez, S., Brownell, K., Stroud, L., Stoney, C., & Niaura, R. (2004). Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 208-210.
41. Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2009). Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*, 89(3), 980S-984S.
42. Faulconbridge, L. F., Cummings, D. E., Kaplan, J. M., & Grill, H. J. (2003). Hyperphagic effects of brainstem ghrelin administration. *Diabetes*, 52(9), 2260-2265.
43. Field, B. C. (2014). Neuroendocrinology of obesity. *British medical bulletin*, 109(1).
44. Flint, A., Raben, A., Astrup, A., & Holst, J. J. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation*, 101(3), 515-520.
45. Foschi, D., Corsi, F., Pisoni, L., Vago, T., Bevilacqua, M., Asti, E., . . . Trabucchi, E. (2004). Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal. *Obesity surgery*, 14(5), 644-647.
46. Foster-Schubert, K. E., Overduin, J., Prudom, C. E., Liu, J., Callahan, H. S., Gaylinn, B. D., . . . Cummings, D. E. (2008). Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids,

- and biphasically by carbohydrates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1971-1979.
47. Furness, J. B., Rivera, L. R., Cho, H.-J., Bravo, D. M., & Callaghan, B. (2013). The gut as a sensory organ. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(12), 729-740.
 48. Gibbs, J., Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of comparative and physiological psychology*, 84(3), 488.
 49. Giralt, M., & Villarroya, F. (2013). White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*, 154(9), 2992-3000.
 50. Goforth, P. B., & Myers, M. G. (2017). Roles for orexin/hypocretin in the control of energy balance and metabolism. *Behavioral Neuroscience of orexin/hypocretin*, 137-156.
 51. González, J. A., Jensen, L. T., Iordanidou, P., Strom, M., Fugger, L., & Burdakov, D. (2016). Inhibitory interplay between orexin neurons and eating. *Current Biology*, 26(18), 2486-2491.
 52. Goumenou, A. G., Matalliotakis, I. M., Koumantakis, G. E., & Panidis, D. K. (2003). The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 106(2), 118-124.
 53. Gribble, F. M., & Reimann, F. (2019). Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 226-237.
 54. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). Medical physiology. *Gökhan N, Çavuşoğlu H (Çeviren)*, 3.
 55. Heilig, M. (2004). The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*, 38(4), 213-224.
 56. Heymsfield, S. B., Greenberg, A. S., Fujioka, K., Dixon, R. M., Kushner, R., Hunt, T., . . . Hunt, P. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *Jama*, 282(16), 1568-1575.
 57. Hinney, A., Bettecken, T., Tarnow, P., Brumm, H., Reichwald, K., Lichtner, P., . . . Rief, W. (2006). Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), 1761-1769.
 58. Hoebel, B. G. (1985). Brain neurotransmitters in food and drug reward. *The American journal of clinical nutrition*, 42(5), 1133-1150.

59. Hoebel, B. G., & Thompson, R. D. (1969). Aversion to lateral hypothalamic stimulation caused by intragastric feeding or obesity. *Journal of comparative and physiological psychology*, 68(4), 536.
60. Hopkins, M., Blundell, J., Halford, J., King, N., & Finlayson, G. (2016). The regulation of food intake in humans. *Endotext [internet]*.
61. Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2000). Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochemical and biophysical research communications*, 279(3), 909-913.
62. Hukshorn, C. J., Saris, W. H., Westerterp-Plantenga, M. S., Farid, A. R., Smith, F. J., & Campfield, L. A. (2000). Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4003-4009.
63. Itoh, Z. (1997). Motilin and clinical application. *Peptides*, 18(4), 593-608.
64. Iwakura, H., Ariyasu, H., Li, Y., Kanamoto, N., Bando, M., Yamada, G., . . . Nakao, K. (2009). A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(3), E802-E811.
65. Jespersen, N. Z., Larsen, T. J., Peijs, L., Dugaard, S., Homøe, P., Loft, A., . . . Nedergaard, J. (2013). A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell metabolism*, 17(5), 798-805.
66. Jesudason, D. R., Monteiro, M. P., McGowan, B. M., Neary, N. M., Park, A. J., Philippou, E., . . . Bloom, S. R. (2007). Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man. *British Journal of Nutrition*, 97(3), 426-429.
67. Joly-Amado, A., Cansell, C., Denis, R. G., Delbes, A.-S., Castel, J., Martinez, S., & Luquet, S. (2014). The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 28(5), 725-737.
68. Kamiji, M. M., & Inui, A. (2008). The role of ghrelin and ghrelin analogues in wasting disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(4), 443-451.
69. Kelley, A. E., Baldo, B. A., Pratt, W. E., & Will, M. J. (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & behavior*, 86(5), 773-795.

70. Kellum, J. M., Kuemmerle, J. F., O'Dorisio, T. M., Rayford, P., Martin, D., Engle, K., . . . Sugerman, H. J. (1990). Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Annals of surgery*, 211(6), 763.
71. Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 140(901), 578-592.
72. Kenny, P. J. (2011). Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, 69(4), 664-679.
73. Khan, D., Vasu, S., Moffett, R. C., Irwin, N., & Flatt, P. R. (2017). Influence of neuropeptide Y and pancreatic polypeptide on islet function and beta-cell survival. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1861(4), 749-758.
74. Khodai, T., & Luckman, S. M. (2021). Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus Neurons Under the Magnifying Glass. *Endocrinology*, 162(10). doi:10.1210/endo/bqab141
75. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
76. Kojima, S., Ueno, N., Asakawa, A., Sagiya, K., Naruo, T., Mizuno, S., & Inui, A. (2007). A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides*, 28(2), 459-463.
77. Kooijman, S., Wang, Y., Parlevliet, E. T., Boon, M. R., Edelschaap, D., Snaterse, G., . . . Rensen, P. C. (2015). Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia*, 58, 2637-2646.
78. Krashes, M. J., Shah, B. P., Madara, J. C., Olson, D. P., Strohlic, D. E., Garfield, A. S., . . . Uchida, N. (2014). An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature*, 507(7491), 238-242.
79. la Fleur, S. E. (2006). The effects of glucocorticoids on feeding behavior in rats. *Physiology & behavior*, 89(1), 110-114.
80. Larsen, L. H., Echwald, S. M., Sørensen, T. I., Andersen, T., Wulff, B. S., & Pedersen, O. (2005). Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), 219-224.

81. Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2016). Enteroendocrine cells: a review of their role in brain–gut communication. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(5), 620-630.
82. Le Roux, C., Patterson, M., Vincent, R., Hunt, C., Ghatei, M., & Bloom, S. (2005). Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(2), 1068-1071.
83. Little, T., Horowitz, M., & Feinle-Bisset, C. (2005). Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obesity reviews*, 6(4), 297-306.
84. Liu, S., Globa, A. K., Mills, F., Naef, L., Qiao, M., Bamji, S. X., & Borgland, S. L. (2016). Consumption of palatable food primes food approach behavior by rapidly increasing synaptic density in the VTA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(9), 2520-2525.
85. Lluch, A., Hanet-Geisen, N., Salah, S., Salas-Salvadó, J., L'Heureux-Bouron, D., & Halford, J. C. (2010). Short-term appetite-reducing effects of a low-fat dairy product enriched with protein and fibre. *Food quality and preference*, 21(4), 402-409.
86. Lo, C. M., King, A., Samuelson, L. C., Kindel, T. L., Rider, T., Jandacek, R. J., . . . Tso, P. (2010). Cholecystokinin knockout mice are resistant to high-fat diet-induced obesity. *Gastroenterology*, 138(5), 1997-2005.
87. Loh, K., Herzog, H., & Shi, Y.-C. (2015). Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 125-135.
88. Lonovics, J., Devitt, P., Watson, L. C., Rayford, P. L., & Thompson, J. C. (1981). Pancreatic polypeptide: A review. *Archives of surgery*, 116(10), 1256-1264.
89. Lotter, E. C., Krinsky, R., McKay, J. M., Treneer, C. M., Porte Jr, D., & Woods, S. C. (1981). Somatostatin decreases food intake of rats and baboons. *Journal of comparative and physiological psychology*, 95(2), 278.
90. Ludwig, D. S., Majzoub, J. A., Al-Zahrani, A., Dallal, G. E., Blanco, I., & Roberts, S. B. (1999). High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*, 103(3), e26-e26.
91. MacIntosh, C. G., Morley, J. E., Wishart, J., Morris, H., Jansen, J. B., Horowitz, M., & Chapman, I. M. (2001). Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and

- insulin concentrations in older and young adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12), 5830-5837.
92. Maffei, á., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R., Lee, G., Zhang, Y., . . . Ranganathan, S. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*, 1(11), 1155-1161.
93. Mantzoros, C. S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T. A., Kim, S.-Y., . . . Koniaris, A. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(4), E567-E584.
94. MARCO, J., HEDO, J. A., & VILLANUEVA, M. L. (1978). Control of pancreatic polypeptide secretion by glucose in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 46(1), 140-145.
95. Marzullo, P., Verti, B., Savia, G., Walker, G. E., Guzzaloni, G., Tagliaferri, M., . . . Liuzzi, A. (2004). The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 936-939.
96. Mayer, J. (1953). Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *New England Journal of Medicine*, 249(1), 13-16.
97. Meeran, K., O'Shea, D., Edwards, C. M. B., Turton, M. D., Heath, M. M., Gunn, I., . . . Goldstone, A. P. (1999). Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology*, 140(1), 244-250.
98. Mellinkoff, S. M., Frankland, M., Boyle, D., & Greipel, M. (1956). Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *Journal of applied physiology*, 8(5), 535-538.
99. Miyasaka, K., Ichikawa, M., Ohta, M., Kanai, S., Yoshida, Y., Masuda, M., . . . Takiguchi, S. (2002). Energy metabolism and turnover are increased in mice lacking the cholecystokinin-B receptor. *The Journal of nutrition*, 132(4), 739-741.
100. Miyawaki, K., Yamada, Y., Ban, N., Ihara, Y., Tsukiyama, K., Zhou, H., . . . Toyokuni, S. (2002). Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature medicine*, 8(7), 738-742.
101. Moran, T. H., & Dailey, M. J. (2011). Intestinal feedback signaling and satiety. *Physiology & behavior*, 105(1), 77-81.

102. Morley, J., Levine, A., & Rowland, N. (1983). Minireview. Stress induced eating. *Life sciences*, 32(19), 2169-2182.
103. Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P., . . . Habener, J. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*, 30, 72-130.
104. Nair-Roberts, R. G., Chatelain-Badie, S., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J., & Ungless, M. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 152(4), 1024-1031.
105. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409(6817), 194-198.
106. Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
107. Nelson, D. W., Sharp, J. W., Brownfield, M. S., Raybould, H. E., & Ney, D. M. (2007). Localization and activation of glucagon-like peptide-2 receptors on vagal afferents in the rat. *Endocrinology*, 148(5), 1954-1962.
108. Nogueiras, R. (2021). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The gut-brain axis: regulating energy balance independent of food intake. *European Journal of Endocrinology*, 185(3), R75-R91.
109. Noyan, A. (1998). *Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji*: Meteksan.
110. Paz-Filho, G., Wong, M. L., & Licinio, J. (2011). Ten years of leptin replacement therapy. *Obesity reviews*, 12(5), e315-e323.
111. Potes, C. S., & Lutz, T. A. (2010). Brainstem mechanisms of amylin-induced anorexia. *Physiology & behavior*, 100(5), 511-518.
112. Rasmusson, A. M., Hauger, R. L., Morgan III, C. A., Bremner, J. D., Charney, D. S., & Southwick, S. M. (2000). Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological psychiatry*, 47(6), 526-539.
113. Reichlin, S. (1983). Somatostatin. *New England Journal of Medicine*, 309(24), 1495-1501.
114. Reimer, M. K., Pacini, G., & Ahren, B. (2003). Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*, 144(3), 916-921.
115. Riediger, T., Eisele, N., Scheel, C., & Lutz, T. A. (2010). Effects of glucagon-like peptide 1 and oxyntomodulin on neuronal activity of

- ghrelin-sensitive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(4), R1061-R1067.
116. Robinson, M. J. F., Fischer, A. M., Ahuja, A., Lesser, E. N., & Maniates, H. (2016). Roles of “wanting” and “liking” in motivating behavior: gambling, food, and drug addictions. *Behavioral neuroscience of motivation*, 105-136.
117. Rother, E., Belgardt, B. F., Tsaousidou, E., Hampel, B., Waisman, A., Myers Jr, M. G., & Brüning, J. C. (2012). Acute selective ablation of rat insulin promoter-expressing (RIPHER) neurons defines their orexigenic nature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(44), 18132-18137.
118. Salehi, A., de la Cour, C. D., Håkanson, R., & Lundquist, I. (2004). Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regulatory peptides*, 118(3), 143-150.
119. Serviere, J., & Lavialle, M. (1996). Astrocytes in the mammalian circadian clock: putative roles. *Progress in Brain Research*, 111, 57-73.
120. Shi, X., Zhou, F., Li, X., Chang, B., Li, D., Wang, Y., . . . Zhao, J. J. (2013). Central GLP-2 enhances hepatic insulin sensitivity via activating PI3K signaling in POMC neurons. *Cell metabolism*, 18(1), 86-98.
121. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., . . . Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 240-244.
122. Shimada, M., Date, Y., Mondal, M. S., Toshinai, K., Shimbara, T., Fukunaga, K., . . . Yoshimatsu, H. (2003). Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochemical and biophysical research communications*, 302(3), 520-525.
123. Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V., Mulc, D., Španić, E., Šagud, M., . . . R. Hof, P. (2021). Understanding emotions: Origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*, 11(6), 823.
124. Skinner, B. F. (2019). *The behavior of organisms: An experimental analysis*: BF Skinner Foundation.
125. Sloth, B., Holst, J. J., Flint, A., Gregersen, N. T., & Astrup, A. (2007). Effects of PYY1–36 and PYY3–36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(4), E1062-E1068.

126. Stanley, B. G., Ha, L. H., Spears, L. C., & Dee II, M. G. (1993). Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, d, l- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-d-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain research*, 613(1), 88-95.
127. Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1985). Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(11), 3940-3943.
128. Strubbe, J. H., & van Dijk, G. (2002). The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 485-498.
129. Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P. K., Chan, L., & Smith, R. G. (2006). Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell metabolism*, 3(5), 379-386.
130. Şahin, A., & Yalnız, M. (2018). Obezite ve gastrointestinal sistem ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23, 22-29.
131. Theander-Carrillo, C., Wiedmer, P., Cettour-Rose, P., Nogueiras, R., Perez-Tilve, D., Pfluger, P., . . . Szanto, I. (2006). Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1983-1993.
132. Tiedemann, L. J., Schmid, S. M., Hettel, J., Giesen, K., Francke, P., Büchel, C., & Brassen, S. (2017). Central insulin modulates food valuation via mesolimbic pathways. *Nature Communications*, 8(1), 16052.
133. Tome, D., Schwarz, J., Darcel, N., & Fromentin, G. (2009). Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *The American journal of clinical nutrition*, 90(3), 838S-843S.
134. Tong, J., Prigeon, R. L., Davis, H. W., Bidlingmaier, M., Kahn, S. E., Cummings, D. E., . . . D'Alessio, D. (2010). Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, 59(9), 2145-2151.
135. Toshinai, K., Mondal, M. S., Nakazato, M., Date, Y., Murakami, N., Kojima, M., . . . Matsukura, S. (2001). Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochemical and biophysical research communications*, 281(5), 1220-1225.

136. Tran, T. T., & Kahn, C. R. (2010). Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(4), 195-213.
137. Tremblay, A., & Bellisle, F. (2015). Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 40(10), 971-979.
138. Trevaskis, J. L., Parkes, D. G., & Roth, J. D. (2010). Insights into amylin–leptin synergy. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(8), 473-479.
139. Tschop, M., Smiley, D., & Heiman, M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908-13. *Stainless Steel Accessories/Auto Parts/Die Casting Car Accessories.[International Truck tipper body/Europe Truck Dump Truck Body/HARDOX Tipper Truck Bucket]*.
140. Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E., & Heiman, M. L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50(4), 707-709.
141. Tseng, C., Jarboe, L. A., & Wolfe, M. M. (1994). Regulation of glucose-dependent insulinotropic peptide gene expression by a glucose meal. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 266(5), G887-G891.
142. Ungless, M. A., & Grace, A. A. (2012). Are you or aren't you? Challenges associated with physiologically identifying dopamine neurons. *Trends in neurosciences*, 35(7), 422-430.
143. Van Amelsvoort, J., & Weststrate, J. A. (1992). Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. *The American journal of clinical nutrition*, 55(3), 712-718.
144. Veldhorst, M., Smeets, A., Soenen, S., Hochstenbach-Waelen, A., Hursel, R., Diepvens, K., . . . Westerterp-Plantenga, M. (2008). Protein-induced satiety: effects and mechanisms of different proteins. *Physiology & behavior*, 94(2), 300-307.
145. Vong, L., Ye, C., Yang, Z., Choi, B., Chua, S., & Lowell, B. B. (2011). Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron*, 71(1), 142-154.
146. Waldén, T. B., Hansen, I. R., Timmons, J. A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2012). Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown,“brite,” and white adipose tissues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 302(1), E19-E31.

147. Willesen, M. G., Kristensen, P., & Rømer, J. (1999). Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*, 70(5), 306-316.
148. WILSON, R. M., BODEN, G., & OWEN, O. E. (1978). Pancreatic polypeptide responses to a meal and to intraduodenal amino acids and sodium oleate. *Endocrinology*, 102(3), 859-863.
149. Woods, S. C. (2013). Metabolic signals and food intake. Forty years of progress. *Appetite*, 71, 440-444.
150. Woods, S. C., & Ramsay, D. S. (2011). Food intake, metabolism and homeostasis. *Physiology & behavior*, 104(1), 4-7.
151. Woodward, O. R., Gribble, F. M., Reimann, F., & Lewis, J. E. (2022). Gut peptide regulation of food intake—evidence for the modulation of hedonic feeding. *The Journal of physiology*, 600(5), 1053-1078.
152. Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., . . . Schaart, G. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376.
153. Wu, J., Cohen, P., & Spiegelman, B. M. (2013). Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes & development*, 27(3), 234-250.
154. Yosten, G. L. (2013). Novel neuropeptides in the control of food intake: neuronostatin and nesfatin-1. *Vitamins & Hormones*, 92, 1-25.
155. Zakrzewska, K. E., Cusin, I., Stricker-Krongrad, A., Boss, O., Ricquier, D., Jeanrenaud, B., & Rohner-Jeanrenaud, F. (1999). Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes*, 48(2), 365-370.
156. Zhan, C., Zhou, J., Feng, Q., Zhang, J.-e., Lin, S., Bao, J., . . . Luo, M. (2013). Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *Journal of Neuroscience*, 33(8), 3624-3632.
157. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.
158. Zhu, W., Tanday, N., Flatt, P. R., & Irwin, N. (2022). Pancreatic polypeptide revisited: Potential therapeutic effects in obesity-diabetes. *Peptides*, 170923.

Bölüm 19

Kansere Dönüşme Potansiyeli Olan Oral Lezyonlar ve Teşhis Yöntemleri

Cansu KÖSEOĞLU SEÇGİN¹

¹ Uzm. Dt.; TC Sağlık Bakanlığı Tepebaşı Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniği.
cansu_2068@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-7896-1165.

ÖZET

İnsanlarda görülen tüm malign tümörlerin yaklaşık %4'ü oral kavite ve boyunda meydana gelir. Oral kanserlerin %90'ını squamoz hücreli karsinomlar ve bunların da %95'ini de 40 yaşın üzerindeki kişiler oluşturmaktadır. Son yıllarda oral kanser hastalarının sağ kalım oranlarında çok küçük ilerlemeler kaydedilebilmiştir. Sağ kalım oranının artırılmasında en önemli faktör erken tanı olmasına rağmen pek çok malign oral tümörde teşhiste geç kalınmaya devam edilmektedir. Ağız kanserlerinin erken tanısı hastalığın prognozu ve tedavisi açısından çok önemlidir. Eğer erken tanı edilerek tedavi sağlanmazsa fonksiyon kaybına, tedavi sonrası düzeltilmesi mümkün olmayan yüz ve ağız deformelerine ve hatta ölümlere neden olabilir. Ağız kanserleri, potansiyel malign lezyonlar denilen bir grup lezyon zemininden gelişebilmekte ve diş hekimi muayenesi sırasında saptanabilmektedir. Bu lezyon grubunun diş hekimleri tarafından bilinmesi, hastaların erken tanı ve tedavileri açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: oral potansiyel malign lezyon, ağız kanseri, erken tanı

Oral kanser epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Oral kanserler dünya çapında her yıl yaklaşık olarak 270.000 hastada teşhis edilmekte ve tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Oral kanserler kadınlarda en sık görülen 12., erkeklerde 6. kanserdir (Amagasa, 2009:5). Siyahi erkeklerde görülme insidansı beyazlara göre daha fazladır. Ağız kanserlerinin %95'i 40 yaşından daha yaşlı bireylerde meydana gelmesine rağmen 40 yaşından genç bireylerde de görülme sıklığında artış meydana gelmiştir (Siegel, 2016:7).

Ülkemizde 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve bu bildirim Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na yapılması istenmiştir. Ancak 1999 yılı itibariyle bildirim oranları 35-40/100.000 civarındadır. Gerçek sıklık tahminleri ise bu sayının 150-200/100.000 olduğu; yani yılda 100.000 civarında yeni olgu teşhis edildiği yönündedir (Tuncer, 1994:28). Ancak mevcut kayıt sisteminin hala yeterli olmaması nedeniyle kanser sıklığı hakkında tam olarak doğru bilgilere ulaşılması mümkün değildir.

Oral kanserlerin %90'ını squamoz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (George, 2011:95). Oral kanserin klinik görünümü, ekzofitik, endofitik, hiperkeratotik, papiller, ülser olmak üzere oldukça değişken olabilir (Neville, 2002:195). Son yıllarda oral kanser hastalarının sağ kalım oranlarında çok küçük ilerlemeler kaydedilebilmiştir. Sağ kalım oranının artırılmasında en önemli faktör erken tanı olmasına rağmen pek çok malign oral tümörde teşhiste geç kalınmaya devam edilmektedir.

Oral kanser tanısı konan hastaların sadece %50-55'i 5 yıl veya daha fazla yaşama şansına sahiptir (Hegarty, 2016:232). Bu oranın düşük olmasının sebebi tanının, hastalığın ileri aşamalarında konulması, sık lenf nodu metastazı ve lezyonun lokal invazyon özelliğidir. Oral kanserlerin tanısında ve yönlendirilmelerinde meydana gelen gecikmenin nedeni hastadan ya da hekimden kaynaklanabilir. Oral kanser veya potansiyel olarak kötü huylu oral mukozal lezyonu bulunan hastaların çoğunda teşhis sırasında lezyonlar asemptomatiktir. Bazı hastalar ağrı hissedene kadar, kalıcı ülserasyonlar, açıklanamayan kanamalar, ağız ve boyunda kitle keşfedene kadar lezyonları umursamamakta ki bu safhada lezyonlar çok gelişmiş duruma gelmektedir.

Ağız mukozasında görülen hiperkeratotik, eritemli veya ülserli alanlar, başlangıç halindeki kanserlerin belirtisi olabilir. Uzun süre iyileşmeyen lezyonlara şüphe ile yaklaşılarak mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Özellikle 2 hafta boyunca iyileşmeyen, inatçı ve ağrısız ülserler kanser belirtisi olabilir (Mortazavi, 2014:6).

Oral kanserlerin erken tanısı hastalığın prognozu ve tedavisi açısından çok önemlidir. Ağız çok kolay ulaşılabilir bir bölge olmasına karşın lezyonların üçte ikisinden fazlası geç dönemde teşhis edilmekte, bu da yüksek mortalite oranına ve daha agresif cerrahi tedavilere neden olmaktadır. Gecikmiş kanserlerde 5 yıllık yaşam süresi %10'lara kadar düşmektedir (van der Waal, 2009:317). Oral squamoz hücreli karsinomların birçoğu malignite potansiyeli taşıyan oral lezyonlardan gelişmektedir (Mortazavi, 2014:6). Diş hekimine düzenli aralıklarla gidilmesi, diş hekimlerinin risk faktörleri ve kansere dönüşme riski bulunan lezyonlar hakkında bilgi sahibi olması bu anlamda oldukça önemlidir.

1.1 Risk faktörleri:

1.1.1 Tütün

Sigara ve tütün kullanımı oral kanser etyolojilerinin başında yer almaktadır. Sigara içenlerde içmeyenlere oranla oral kanser gelişme riski 5-9 kat artmıştır (Hazarey, 2007:12). Tütündeki aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler gibi güçlü kanserojenlerin yanı sıra, duman ve ısı da ağzın müköz membranlarını irrite ederek kanser riskini artırır (Scully, 1992:53).

1.1.2 Alkol

Alkol kullanımı oral kanser riskini 3-9 kat artırmaktadır. Sigara ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterir. Fazla miktarda alkol ve sigaranın beraber tüketimi aynı miktar alkol ve sigaranın tek başına kullanımına kıyasla, oral kanser riskini 13 kat artırmaktadır. Alkol çeşitli mekanizmalar sayesinde karsinojenik olabilir fakat en önemli mekanizma, alkolün alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi ile karsinojen olan asetaldehite oksidize olmasıdır (Öztürk, 2009:117).

1.1.3 Betel

Betel kullanımı dünya popülasyonunun %20'sinde özellikle Asya toplumlarında yaygın bir alışkanlıktır. Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu betelin insanlarda karsinojenik olduğunu uzun zaman önce saptamıştır (Hazarey, 2007:12).

1.1.4 Beslenme

Oral kanserlerin etyolojik faktörleri arasında, beslenmenin de önemli bir yeri olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Vitamin C içeren ve karotenden zengin olan narenciye ürünlerinin, diyetle yer alan süt ve süt ürünlerinin, kalsiyum, vitamin E ve vitamin D nin oral-faringeal kanserlerle aralarında ters yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu gıdalarda bulunan antioksidanlar, metabolik

ürünlerin nötralizasyonunda, karsinojenlerin DNA'ya bağlanmasının önlenmesinde, kromozom bozulmalarının engellenmesinde ve kanseri indükleyen maddelerin etkilerinin baskılanmasında rol oynayarak kansere karşı koruyucu etki gösterirler (Tueros, 2018:1647).

1.1.5 Viral enfeksiyonlar

Oral kanserlerin viral kaynağa bağlı bir hastalık olup olmadığı, 20 yılı aşkın bir süredir araştırılmaktadır ve viral organizmaların oral kanserlerin etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Oral kanserlerin oluşumuna katkısı olduğu düşünülen başlıca virüsler, herpes virüs grubu içinde yer alan Epstein-Barr (EBV), human papilloma virüs(HPV) ve human herpes virüsleridir (Attner, 2010:2879).

1.1.6 Diğer faktörler

Aktinik radyasyon, pozitif aile öyküsü, immunsupresyon, ağız hijyeninin kötü olması, uyumsuz protezlerin ve hatalı dolgu kenarlarının yumuşak dokuda kronik travma oluşturması da oral kavitede kanser riskini artıran faktörler arasındadır (Napier, 2008:1).

1. Kansere dönüşme potansiyeli olan oral lezyonlar

2.1 Lököplaki

Schwimmer ilk defa bu terimi 1877'de dildeki beyaz plakları tanımlamak için kullanmıştır (Mortazavi, 2014:6). 1980 yılından beri Dünya Sağlık Örgütü tarafından lököplaki; oral mukozada kazınamayan ve diğer hiçbir hastalık sınıfına konamayan beyaz lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (Amagasa, 2011:1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral lököplaki prevalansı %0,5-3,4 arasında değişmektedir (Amagasa, 2011:5, van der Waal, 2010:423, Kumar, 2013:377). Oral lököplaki, her yaşta görülebilmektedir ancak daha çok 40 yaş üzerinde, erkeklerde ve sigara içen bireylerde görülmektedir (van der Waal, 2009:317).

Sık görüldüğü bölgeler sırayla; vestibül, bukkal mukoza, damak, alveolar kret, dudak, dil ve ağız tabanıdır. Kansere dönüşme potansiyeli açısından en riskli bölgeler ise sırayla; ağız tabanı, dil, damak, bukkal mukoza, retromolar bölgedir (Boy, 2012:558, Warnakulasuriya, 2018:582).

Lököplakinin etyolojik faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir fakat kesin olarak bilinmemektedir (Boy, 2012:558);

- Tütün ürünlerinin kullanımı,
- Alkol,

-Keskin kenarlı protez veya dişler gibi etkenlerle mukozada oluşan kronik travma,

-Kandida albicans enfeksiyonu,

-Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu.

Lökoplakinin oluşum mekanizması bu etkenlere karşı mukozada koruyucu bir reaksiyon olarak açıklanabilir. Bu reaksiyon keratin tabakasının artışı (hiperkeratinizasyon) sağlar.

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve rutin klinik muayene sırasında teşhis edilirler.

Lökoplakinin homojen ve non homojen olmak üzere iki temel klinik tipi vardır. Bu iki tip arasında ayırım yüzey rengine, dokunun kalınlığına ve yapısına göre yapılır (Rhodus, 2014:315).

Homojen lökoplaki; uniform, düzgün ve yumuşak yüzeyli, ince plak şeklindedir.

Non homojen lezyonlar; beyaz ve /veya kırmızı, düzensiz yüzeyli, düz veya nodüler olabilir. Bu lezyonlar benekli, nodüler ve verrüköz olmak üzere üç tipte incelenebilir.

Benekli lezyonlar; baskın olarak beyaz renkte fakat kırmızı komponentler de içeren miks görünümündedir. Eritrolökoplaki olarak da adlandırılır.

Nodüler lezyonlar; küçük polipoid çıkıntılar içeren, yuvarlak, beyaz veya kırmızı renkte lezyonlardır.

Verrüköz lezyonların genellikle HPV ile ilişkili olduğu düşünülür, yüzeyinde kırışiklik veya kıvrımlar bulunur.

2.1.1 Proliferatif verrüköz lökoplaki

Oral lökoplakilerin multifokal, rekürrent ve ekzofitik varyantı olup kansere dönüşme potansiyeli yüksek olan bir lezyondur. Literatürde bu lezyonun kansere dönüşme oranı %33 ile %100 arasında değişmektedir (Cerero-Lapiedra, 2010:839). Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte HPV veya tütün kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Lezyon başlangıçta beyaz hiperkeratotik plak görünümündedir, ilerledikçe multifokal ve ekzofitik görünüm almaya başlar. Proliferatif verrüköz lökoplakili hastaların çoğu 60 yaş üzerinde kadınlardır. En sık görüldüğü bölgeler sırayla; dişeti, bukkal mukoza ve dildir. Diş eti ve damakta görüldüğünde kansere dönüşme potansiyeli daha yüksektir. Histolojisinde hiperkeratoz ve verrüköz hiperplazi mevcuttur. Eksize edildikten sonra nüks oranı yüksektir (>%70). Sık aralıklarla takip edilmesi gereklidir (Villa, 2018:749).

2.1.2 Lökoplakide ayırıcı tanı ve teşhis

Öncelikle oral mukozada izlenen beyaz plağın, gazlı bez yardımıyla kazınabilirliğinin kontrol edilmesi gerekir. Bu işlem ile kazınabilen lezyonlar için debris veya kandida lezyonları düşünülür. İzlenen beyaz plaklar kazınamıyor ve bukkal mukozada bilateral ise liken planus, friksiyonel hiperkeratozis, beyaz süngerimsi nevus gibi lezyonlar akla gelmelidir. Bukkal mukozada mukozanın gerilmesiyle ortadan kalkan beyaz çizgilenmelerde ise lökoödem düşünülür (Rhodus, 2014:315).

Eğer lezyon kazınamıyor ve diğer hastalık grupları ile tanımlanamıyorsa lökoplaki düşünülür. Ağız içinde lezyonun oluşmasına sebep olabilecek travma varlığı araştırılır, bulunursa travmatik etken ortadan kaldırılarak lezyon iki hafta takip edilir. Etken ortadan kaldırılmasına rağmen gerileme göstermeyen lezyonlardan kesin teşhis için biyopsi alınmalıdır. Histopatolojik olarak orta veya ileri derecede displazi gösteren lezyonlar eksize edilir (Panwar, 2014:349).

2.2 Eritroplaki

Eritroplaki, etyolojisi bilinmeyen, asemptomatik, kırmızı leke şeklinde izlenen lezyondur. Bu kırmızı lekeler çoğunlukla iyi sınırlı, çevreden yükseklik göstermeyen düzgün tarzda olmakla birlikte benekli ve düzgün yüzeyli olmayan formları da vardır (Reichart, 2005:551). Kırmızı lezyonlar kanamalı değildir. Hem kırmızı hem beyaz lezyon varsa buna eritrolökoplaki denir (Warnakulasuriya, 2007:575). En sık 50-70 yaş arası bireylerde görülür. Tutulum yerleri sıklıkla ağız tabanı, dil, retromolar bölge ve yumuşak damaktır. Histopatolojik olarak lezyonların yaklaşık %40 ında ileri derecede displazi, %50 sinde squamoz hücreli karsinom tespit edilmiştir (Yıldırım, 2011:881).

Prevalansı %0.01-%0.2 arasındadır. Oral mukoza lezyonları içinde malign potansiyel riski en yüksek (%90) olan lezyondur (Reichart, 2005:551). Bu nedenle görüldüğünde hemen eksize edilmelidir.

2.3 Oral liken planus

Liken planus ilk olarak Erasmus Wilson tarafından 1869 yılında tanımlanan, etyolojisi bilinmeyen, otoimmün olduğu düşünülen mukokutanöz bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda emosyonel stres ile ilişkilendirilmiştir. Deri lezyonları papüllerdir ve en yaygın olarak kol ve bacakların fleksör yüzeylerinde görülür. Kutanöz liken planusun görülme oranı %1 iken oral liken planusun görülme oranı %0.1-2.2 arasında değişmektedir. Bazen oral lezyonlar tek bulgu olabilir. Oral kavitede her bölgeyi etkileyebilir ancak en sık görüldüğü bölgeler; bukkal mukoza (genellikle bilateral) ve dildir. Oral liken planus çeşitli klinik formlarda

bulunabilir; retiküler, eroziv, atrofik, büllöz, plağa benzer ve pigmentedir (Al-Hashimi, 2007:1).

Retiküler liken planus, en sık görülen tipidir. Beyaz çizgiler (Wickham çizgileri) ve plaklarla karakterizedir.

Plak tipi klinik olarak lökoplakiye benzer çünkü homojen ve beyazdır. Dil sırtı, plak tipinin en sık görüldüğü bölgedir.

Eroziv tipinde klinik olarak beyaz çizgilenmelerin yanında eritemli alanlar mevcuttur. Atrofik form, epitelyal atrofi ile karakterizedir.

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Ancak atrofik ve eroziv olanlar travma ve sıcak yiyeceklerle temas sonucunda şiddetli acı, yanma şikayetleri yapabilir.

Oral liken planusun kansere dönüşme potansiyeli tartışmalıdır. Literatürde bu dönüşüm %0-10 oranında rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda 1.5-10 yıl arası takipler mevcuttur. Kansere dönüşüm daha çok eroziv ve atrofik formlarda ve dilin lateralinde olduğu durumlarda görülmüştür (Abbate, 2006:47). Bu nedenle eroziv ve atrofik formlarda kesin teşhis için biyopsi gerekmektedir. Retiküler ve diğer asemptomatik oral liken planus lezyonları kortikosteroid uygulamaları yapılarak veya tedavi önerilmeden takip edilebilir. Bununla birlikte tütün, alkol kullanımı gibi oral karsinogenik faktörlerin elimine edilmesi, oral hijyenin iyi olması ve kronik iritan faktörlerin ortadan kaldırılması önerilir.

2.4 Oral submükoz fibrozis

Genellikle Güneydoğu Asya ülkelerinin (özellikle Hindistan ve Pakistan) doğal bitkilerinden "betel quid; gutka" yapraklarını da içeren bir karışımın ağız içinde tutulması sonrasında oluşan lezyonlardır (Hazarey, 2007:12). Kullanım alışkanlığına bağlı olarak damak ve yanak mukozası lezyonlarına daha sık rastlanır. Sıklıkla Asya ülkelerinde, 20-40 yaş arasındaki genç bireylerde görülür. Lezyonların bulunduğu bölgelerdeki mukoza atrofik ve soluktur. Ağız açıklığında kısıtlılık vardır. Atrofiye rağmen soluk görünümünün nedeni, bağ dokusundaki yoğun fibrozis ve yerel dolaşım bozukluğudur. Oral submüköz fibrozis lezyonları tek başına olabileceği gibi lökoplaki ve/veya eritroplaki ile birlikte bulunabilir. Oral submüköz fibrozisi bulunan hastalarda kanser gelişme olasılığı sağlıklı bireylere göre 19 kat daha fazladır (Kerr, 2011:42). Tedavisi cerrahi eksizyondur.

2.5 Aktinik Şelitis

Aktinik şelitis, aynı zamanda eksofoliyatif şelitis, solar şeliosis ve dudakların aktinik keratozu olarak da bilinen preinvaziv, skuamöz hücreli karsinom

geliştirme potansiyeli olan, genellikle dudaklarda özellikle de alt dudakta görülen bir lezyondur. Klinik olarak aktinik şelitis lezyonları dudakta fissür ve kırışıklık oluşumu, beyaz ya da gümüş renklenme olarak görülmektedir. Aynı zamanda etkilenen vermilyonda ödem, eritem, atrofi, ülserasyon ve vermilyon cilt hattında belirsizleşme ve kuruluk mevcuttur (Wood, 2011:101).

Aktinik şelitisin ortaya çıkışı alınan kümülatif ultraviyole (UV) dozuna bağlı olup; yaş, genetik yatkınlık, coğrafi konum, meslek, açık hava aktiviteleri ve UV filtreli dudak koruyucusu kullanım alışkanlığı ile ilişkilidir. Aktinik şelitis daha çok alt dudakta ve 50 yaş üstü açık tenli erkeklerde görülmektedir. Güneş ışığına maruz kalma süresi ve açık tenli olmak en önemli predispozan faktörler olarak gösterilmektedir. Randomize klinik çalışmalarda güneş koruyucuların kullanılması ile aktinik şelitis oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (Aydogdu, 2016:1). Tedavisinde cerrahi, kriyoterapi, topikal retinoidlerin kullanımı ve vermilyonektomi gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.6 Epidermolizis Bülloza

Otozomal dominant veya resesif geçişli olabilen, deride vezikül ve büllerle karakterize açık yaraların oluşmasına neden olan bir hastalıktır. Bazal hücrelerde, hemidesmozomlarda genetik defekt söz konusudur. Dünya çapında yaklaşık olarak 500.000 bireyin etkilendiği bilinmektedir. Erken çocukluk döneminde, travmaya açık olan diz ve dirseklerde sıklıkla görülür. Minör travmaya bağlı oluşan büllerle karakterizedir. Oral lezyonlar, skarla iyileşen büllerdir. Oral lezyonların skarla iyileşmesi sonucu ağız açıklığında kısıtlılık oluşur. Kansere dönüşüm genellikle hayatın 3. evresinde, dilde ve kronik ülser alanlarda görülür. Yapılan bir çalışmada bu lezyonun kansere dönüşüm oranı %25 olarak bildirilmiştir (Yuen, 2011:780). Tedavisinde sistemik ve topikal kortikosteroidler kullanılır (Wright, 2010:159).

2.7 Ters içicilerin palatal lezyonları

Ters içicilik Hindistan, Kolombiya, Panama, Venezuela, Jamaika gibi ülkelerde sıklıkla görülen bir alışkanlıktır. Mukozal değişiklikler; lökoplaki, nodüler lezyonlar, sarı-kahverengi renk değişiklikleri, eritem ve ülserasyonlardır. Bu değişiklikler direk olarak ısıya ve tütüne maruz kalan damakta görülmektedir. Ters içicilerin bahsedilen palatal lezyonları genellikle alışkanlık devam ettiği için kalıcıdır ve kansere dönüşme potansiyeli yüksektir (Gomez, 2008:1).

Oral lezyonlardan kanser gelişiminin tahmininde klinik faktörler

3.1 Lezyonun yeri

Lezyonun ağız içindeki yeri, lezyonun etyolojisi, hastanın yaşadığı coğrafya ve buna bağlı lokal alışkanlıklar gibi faktörlerle birlikte kansere dönüşüm riskini etkileyebilmektedir. Örneğin; Betel bitkisini çiğneme alışkanlığı olanlarda bukkal mukoza, ters içicilerde ise damak lezyonların en sık olduğu bölgelerdir. Oral kanser gelişiminde tütün ve alkol kullanımının en önemli etyolojik faktör olduğu bölgelerde ise ağız tabanı ve dil en sık etkilenen kısımlardır (Speight, 2018:612). Farklı ülkelerde yapılan çok sayıda çalışmada ise dilin lateral ve ventral kısımları ile ağız tabanında görülen lezyonların oral kansere dönüşme potansiyelinin diğer bölgelerde görülen lezyonlara göre çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (Reibel, 2003:47).

3.2 Lezyonun klinik görünümü

Eritroplaki hariç, iyi sınırlı ve düzgün yüzeyle lezyonların kansere dönüşme olasılığı genellikle düşüktür. Verrüköz veya nodüler, kırmızı komponentler içeren benekli, yüzeyinde ülser, çatlak izlenen, sınırları düzensiz, multifokal lezyonların homojen görümlü lezyonlara göre kansere dönüşme potansiyeli daha yüksektir (Speight, 2018:612, van der Waal, 2014:1).

3.3 Lezyonun boyutu

Ağız içinde birden fazla bölgeyi tutan, multifokal, geniş alanlar kaplayan lezyonların tek bir bölgede lokalize olan lezyonlara göre kansere dönüşme potansiyeli daha yüksektir (Warnakulasuriya, 2016:155).

3.4 Lezyonun süresi

Oral mukozada kronik, kalıcı lezyonların bulunması durumunda bu lezyonların teşhisinden itibaren ilk 5 yıl içerisinde kansere dönüşebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Speight, 2018:612).

3.5 Yaş ve cinsiyet

Yapılan çok sayıda çalışmada 45 yaş ve üzeri ve erkek bireylerde oral kanser gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kansere dönüşme potansiyeli olan lezyonlar kadınlarda daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak bu lezyonlar kadınlarda görüldüğünde kansere dönüşme potansiyeli erkeklere göre daha fazladır. Bunun sebebi açıklanamamıştır (Warnakulasuriya, 2016:155).

3.6 Alışkanlıklar

Tütün ve alkol kullanımı oral potansiyel malign lezyonların oluşumu için etyolojik faktörler arasındadır. Alışkanlığın devam ettirilmesi ile kanser gelişimi arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır (Speight, 2018:612).

4. Oral lezyonlardan kanser gelişiminin tahmininde histopatolojik faktörler

4.1 Oral epitelyal displazi

Oral lezyonlardan kanser gelişiminin tahmininde kullanılan klinik parametreler, klinik risk değerlendirmesi için yardımcı olsa da teşhis için altın standart olan histolojik değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Çok katlı yassı epiteldeki hücresel atipi, normal maturasyon ve sıralamanın kaybı olarak tanımlanan oral epitelyal displazi varlığı ve derecesi, lezyonun kansere dönüşüm potansiyeli açısından en önemli parametredir (İlhan, 2015:29). Displazi yokluğunda veya hafif dereceli displazi varlığında lezyonun takibi düşünülebilirken, orta veya ileri derecede displazi varlığında cerrahi eksizyon yapılmaktadır. Kansere dönüşme potansiyeli değerlendirilirken; lezyonun klinik özellikleri ve epitelyal displazi varlığı ve derecesi birlikte değerlendirilmelidir.

5. Kansere dönüşme potansiyeli olan oral lezyonların erken teşhisinde invaziv olmayan yöntemler

Günümüzde oral mukoza lezyonlarının klinik muayenesinde en sık kullanılan yöntemler inspeksiyon ve palpasyondur (Yıldırım, 2011:881). Ancak potansiyel olarak malign oral lezyonların klinik olarak benzer görünümlü benign lezyonlardan ayırt edilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle; oral mukoza muayenesini geliştirmek, oral benign, potansiyel olarak malign ve malign lezyonları belirlemek ve aralarında ayırım yapmayı kolaylaştırmak amacıyla bazı yardımcı teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler (Kalabalık, 2015:59, Messadi, 2013:59);

-Toluidin mavisi ile boyama,

-Kemilüminesans: ViziLite® (Zila Pharmaceuticals, Amerika), ViziLite® Plus (ViziLite+Toluidin mavisi) (Zila Pharmaceuticals, Amerika),

-Microlux DL (AdDent, Amerika),

-Orascope DK (Orascope, Kerr Company, Amerika),

-VELscope® mukoza görüntüleme sistemleri (LED Dental, Kanada),

-Identifi 3000,

-OralCDx® Bilgisayar destekli fırça biyopsi sistemi (CDx Laboratories, Amerika),

-Tanı aracı olarak tükürük olarak sıralanabilir.

5.1 Vital Doku Boyama (Toluidin Mavisi ile Boyama Yöntemi)

Toluidin mavisi, DNA'ya bağlanan ve hem suda hem de alkolde kısmen çözünebilen meta kromatik boyaların tiazin grubunun bir üyesidir. Teorik olarak, displastik ve habis hücreler normalden daha yüksek nükleik asit içeriğine sahiptir ve mitozun fazla olduğu hücrelerde boya nükleik asitler tarafından tutulurak koyu mavi renkte sergilenmesine neden olur. Klinik muayenede gözden kaçabilecek erken dönem malign lezyonlarda mitoz hızı fazla olduğundan, bu lezyonlar toluidin mavisiyle boyama yöntemi ile tespit edilebilir (Su, 2010:933). Ayrıca, biyopsi alınacak alanların ve eksizyonu planlanan displazik epitel veya karsinomanın sınırlarının belirlenmesinde, birden fazla kaynaklı ya da ikincil tümörlerin araştırılmasında da toluidin mavisiyle boyamaya başvurulmaktadır.

Toluidin mavisi, rutin hastaların ve yüksek risk gruplarının geniş ölçekli taramalarında ağız çalkalama solüsyonu veya topikal ajan olarak uygulanır. Tek başına topikal uygulamada % 6,7 oranında hatalı negatif sonuç bildirilmiştir. Çalkalama solüsyonu ile gargara yapıldığında ise oral kavitenin tamamına ulaşıldığı için daha başarılı olarak kabul edilmektedir. Ağız çalkalama solüsyonu ile muayene protokolü aşağıdaki sıraya göre uygulanmaktadır (Scully, 2008:199):

- 30 saniye 30 ml % 1'lik asetik asit ile,
- 30 saniye su ile, 60 saniye 5-10 ml % 1'lik tolonyum klorit (toluidin mavisi) solüsyonu ile,
- 30 saniye 30 ml % 1'lik asetik asit ile,
- son olarak 30 saniye su ile ağız çalkatılır. Uygulama toplam 3 dakika sürmektedir.

Daha sonra oral kavite muayene edilir, boyanmış alanların lokalizasyonu, boyutu ve boyanma yoğunluğu kaydedilir. Normal, sağlam mukoza boyayı absorbe etmez. Ancak dil sırtı, gingival oluklar, debrisle kaplı yüzeyler gibi bazı alanlarda boya mekanik olarak tutunabilir. Bu alanları azaltıp hatalı pozitif değerini düşürmek için boyamadan sonra mutlaka asetik asit gargarası yapılmalıdır. Boyanın displazik veya malign hücreler dışındaki hücrelerce de tutulması hatalı pozitif oranını arttırmakta ve boyanın etkinliği konusunda şüphelere yol açmaktadır. Klinik uygulamalarda yaygın olarak görülen hatalı pozitif sonuçlar inflamatuvar ve travmatik lezyonlarda boyanın tutunması ile ilişkilidir. Mekanik travmayla ilişkili olduğu düşünülen lezyonlarda, etken ortadan kaldırılıp 14 gün beklenir ve 14 gün sonra boyama işlemi tekrarlanır. İkinci uygulamanın sonunda da lezyon koyu mavi boyanırsa malignansi olasılığı artar (Messadi, 2013:59).

Yapılan çalışmalarda toluidin mavisi ile boyama yönteminin sensitivitesi % 93,5-97,8 spesifitesi ise % 73,3-92,9 arasında bildirilmiştir (Su, 2010:933). Toluidin mavisi ile boyama, uygulaması basit, hızlı ve ucuz bir tekniktir. Hastaya hiçbir zararı yoktur ve klinik muayeneye yardımcı olarak rahatlıkla kullanılabilir. Dezavantajı, enflamatuvar lezyonlar ve debrisle kaplı yüzeylerin varlığında hatalı pozitif sonuç verebilmesidir.

5.2 Kemilüminesans: ViziLite®

Toluidin mavisiyle boyama yöntemine benzer olarak, ViziLite uygulaması da hücre çekirdeğini hedef almaktadır. Anormal dokunun ışığı absorbe etme ve yayma biçimi sağlıklı dokudan farklıdır. Bu sistem; düşük frekanslı ışık karşısında sağlıklı ve kanserli dokularda hücre çekirdeğinin ışığı yansıtma özelliklerinin farklı olmasından yararlanmaktadır (Kerr, 2006:59).

ViziLite sisteminin kitinde; % 1'lik asetik asit çözeltisi, kapsül (ışık çubuğu) ve retraktör bulunmaktadır. ViziLite kapsül (kemilüminesans ışık çubuğu), dışta asetilsalisilik asit içeren esnek plastik kapsül ve içte hidrojen peroksit içeren kırılğan bir cam şişeden oluşur. Aktivasyon için kapsül bükülür ve içteki şişe kırılır. Böylece kimyasal ürünler tepkimeye girer ve 430-580 nm dalga boyunda, yaklaşık 10 dakika süren mavimsi beyaz ışık üretir. Üretilen kemilüminesans ışık, ısıdan bağımsız (soğuk ışık) olarak oluşmaktadır ve termojenik olmadığından dokulara zarar vermez. Ağız asetik asit solüsyonu ile çalkalandıktan sonra karanlık bir ortamda ışık mukozaya uygulanır. Asetik asit, anormal dokuya uygulandığında dokunun içerdiği çok sayıda indiferansiye hücre, yüksek protein içeriğinden dolayı koagüle olur ve ışığın epitel içerisinden geçmesini engelleyerek beyaz görülür. Sonuç olarak; sağlıklı epitel dokusu ışığı absorbe ederek koyu görünürken, yüksek çekirdek/sitoplazma oranına sahip epitel, hiperkeratinizasyon bulunan ve/veya enflamasyonlu hücreler tarafından ışık yansıtılır ve daha parlak, sınırları ayırt edilebilen, belirgin beyaz alanlar olarak görülür (Kerr, 2006:59).

Epstein ve arkadaşları ViziLite'in etkinliğini inceledikleri çalışmada, kemilüminesansın kırmızı lezyonların görülebilirliğini arttırmadığını, fakat beyaz ve beyaz-kırmızı renkli lezyonların parlaklığında ve sınırlarının belirginliğinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir (Epstein, 2006:171). ViziLite sisteminin en büyük dezavantajı, düşük spesifite ve dolayısıyla yüksek oranda hatalı pozitif sonuç vermesidir. Bu nedenle ViziLite sisteminin ağız boşluğunun rutin muayenesinde gerçek yararını tespit etmek, ayrıca oral epitelin histolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesini belirlemek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Hatalı negatif oranını arttırmadan hatalı pozitif sayısını azaltmak için ViziLite'in toluidin mavisi ile birleştirilmesi (ViziLite Plus®) önerilmiştir. Bu kombine sistem ile ilgili yapılan bir çalışmada sistemin, epitelyal displaziye yüksek oranda tespit ettiği belirlenmiştir (Awan, 2011:541). Ancak literatürde bu sistemin yararlılığı ile ilgili yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

5.3 VELscope®

VELscope® sistemi 400-460 nm dalga boyunda ışık yayan bir kaynak ve direkt görüntüleme için manuel bir üniteden oluşur. Bu ışık altında, normal oral mukoza yeşil oto-floresans yayarken anormal alanlar floresans ışığı absorbe eder ve koyu görünür (Kois, 2006:94). Böylece erken biyokimyasal değişiklikler gözle görülür hale gelmeden önce belirlenebilir, patolojik lezyonlar erken teşhis edilebilir. VELscope sistemi için diğer bir kullanımın cerrahi operasyon öncesi lezyon sınırlarının belirlenmesi gerektiği durumlar olabileceği belirtilmiştir.

Literatürde bu sistemle ilgili yapılmış iki adet çalışma bulunmaktadır (Camiles, 2012:856, Awan, 2011:274). Camiles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sistemin epitelyal displaziye lezyonun klinik özelliklerinden yararlanmadan belirleyemediği belirtilmiştir (48). Awan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, VELscope tekniğinin oral mukozal lezyonların tespitinde faydalı olduğu ancak yüksek riskli lezyonları düşük riskli lezyonlardan ayırt edemediği gösterilmiştir (Awan, 2011:274).

Bu nedenle, VELscope sistemi bir tanı aracı olarak değil inspeksiyon ve palpasyonu tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Ancak, inflamasyon gibi mukozanın görsel özelliklerini etkileyebilen faktörleri dikkate almayı gerektiren geniş örnekler ile daha fazla çalışma yapılmalıdır.

5.4 İdentafi 3000

İdentafi 3000 teknolojisi anatomik görüntülemeyi floresan, fiber optik ve konfokal mikroskopi ile birleştirerek taranmakta olan bölgedeki lezyonu tam olarak haritalamakta ve çizmektedir. Bu cihazın Velscope göre avantajı, küçük boyutu ile ağız boşluğundaki tüm dokulara kolay erişebilmeyi sağlamasıdır. Bu sistemde beyaz, mor ve sarı ışık kullanılır. Üreticiye göre beyaz ve mor ışıklar doku yansıması ve floresan ile aynı prensibi kullanırken, sarı ışık normal ve anormal dokuda vasküler yapıların görülebilirliğini artırır (Mendes, 2011:32609). Artmış anjiyogenez, oral karsinogenez ve oral kanser progresyonu sırasında meydana gelen bir durumdur.

124 kişinin taranması için İdentafi 3000 kullanan bir araştırma, neoplastik ve non-neoplastik oral koşulları ayırt etmede % 82 sensitivite ve % 87 spesifite

göstermiştir (50). Başka bir çalışma 56 oral lezyonu bulunan hasta ve 11 sağlıklı hastada bu sistemi kullanmış ve sağlıklı dokunun displazi ve invaziv kanserden % 95.9 sensitivite ve %96.2 spesifite ile ayırt edilebileceğini göstermiştir (Mendes, 2011:32609). Bu tekniğin klinik yararlılığını tam olarak değerlendirmek ve kullanımını yaygınlaştırmak için için çeşitli popülasyonlarda daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5 Oral CDx/Oral Eksfoliyatif Sitoloji

Günümüzde, histopatolojik inceleme displazinin varlığı ve derecesinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, insizyonel biyopsi invaziv bir yöntemdir ve bazı hastalarda olumsuz psikolojik etkileri vardır. Eksfoliyatif sitoloji, potansiyel malign oral mukoza lezyonlarının non-invaziv olarak incelenmesinde kullanılabilen değerli bir yöntemdir (Kalabalık, 2015:59).

OralCDx sistemi (CDx Laboratuvarları, Amerika) 1999 yılında ticari olarak kullanılmaya başlanan oral transepitelyal biyopsi sistemidir . Sistem, fırça biyopsisi için özel fırça, lam, test istek formu, sabitleştirici (alkol/polietilen glikol) ve örnekleri CDx laboratuvarına göndermek için kullanılan bir konteynirden oluşur. Fırça lezyonun yüzeyine yerleştirilir ve kızarıklık veya hemorajik noktalar oluşuncaya kadar lezyon üzerinde döndürülür. İşlem topikal veya lokal anestezi gerektirmez. Elde edilen hücre materyalleri lam üzerine taşınır, sabitlenir ve uygun barkod ile kutuya yerleştirilerek analiz için gönderilir (41). Örnek CDx laboratuvarında uzman bir patolog tarafından incelenir. Örnekler; “negatif”: epitelyal anomali yok, “atipik”: diagnostik anlamı şüpheli epitelyal değişiklikler (displazi lehine atipik veya inflamasyon lehine atipik olup olmadığı belirtilir), “pozitif”: displazi veya karsinoma bulgusu veya “yetersiz”: eksik transepitelyal örnek (oral mukozanın üç epitelyal tabakasından yüzeyel, orta, bazal- yeterli hücre örneği içermeyen) olarak sınıflandırılır (40). Fırça biyopsisi kesin tanıyı sağlamadığından dolayı, sonuç atipik veya pozitif olarak rapor edildiğinde klinisyen lezyondan insizyonel biyopsi almalıdır.

5.6 Tanı aracı olarak tükürük

Tükürük, normal ve hastalık durumlarının neredeyse tüm yelpazesini yansıtan vücudun aynasıdır ve teşhis sıvısı olarak kullanımı, ucuz, invaziv olmayan ve kolay erişilebilir olması ile tercih edilebilir. Şimdiye kadar tükürük, çürük ve periodontitis riskini, ağız kanseri, göğüs kanseri, tükürük bezi hastalıklarını ve insan immün yetmezlik virüsü ve hepatit C virüsü gibi sistemik bozuklukları saptamak için kullanılmıştır (Li, 2004:8442).

Tükürükte bulunan moleküler belirteçlerin oral kanser tespitinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük dereceli displazi gösteren oral lökoplakilerde spesifik bir mikro RNA varlığı belirlediklerini bildirmişlerdir (Yang, 2013:129). Yapılan başka bir çalışmada potansiyel malign veya malign lezyon varlığında tükürükteki ortalama bakır ve çinko seviyelerinin normale göre önemli ölçüde değiştiğini bildirmişleridir. Bakır çinko oranının lezyon varlığında azaldığı bildirilmiştir (Ayinampudi, 2012:178).

Oral kansere ilişkin spesifik belirteçlerin tam olarak bilinmemesi ve belirteçlerin konsantrasyonlarının tükürükte seruma göre çok daha düşük konsantrasyonda bulunması sebebiyle, tükürüğün yardımcı teşhis aracı olarak kullanılabilmesi için bu konuda çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Oral kanserler, lezyonların lokalizasyonu nedeniyle diş hekimlerinin sorumluluğundadır. Kansere dönüşme potansiyeli olan oral lezyonların çeşitli klinik görünümde olabilmesi teşhisi zorlaştırmaktadır.

Diş hekimleri, kansere dönüşme potansiyeli olan veya oral kanser lezyonlarını ilk görececek kişilerdir. Bu nedenle, diş hekimlerinin detaylı oral mukoza muayenesi yapması, kansre dönüşme potansiyeli olan oral lezyonlar hakkında bilgi birikimini artırması, lezyonları teşhis edebilmesi ve risk faktörleri konusunda hastalarını bilgilendirmesi oldukça önemlidir. Diş hekimleri, tüm hastaları dikkatli bir şekilde muayene etmeli, özellikle yüksek risk grubundaki hastaları oral kanserler konusunda uyarmalıdır. Ayrıca oral kanserler konusundaki bilgilerini sürekli güncellemeli, yeni teşhis yöntem ve araçlarını takip etmelidir.

Son yıllarda tanıtılan yenilikçi, non-invaziv, görsel tabanlı teknikler umut verici sonuçlar vermektedir, ancak erken teşhiste etkinliklerini destekleyecek güçlü kanıtlar yoktur. Bu yöntemlerin gerçek sensitivite ve spesifite değerlerini doğrulamak için daha fazla kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Abbate G, Foscolo A, Gallotti M, Lancella A, Mingo F. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and re-view of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26:47–52.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:1–12.
3. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol.* 2011 Feb;16(1):5–14.
4. Attner P, Du J, Nasman A. The role of HPV in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer.* 2010;126:2879–2884.
5. Awan K, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):541–544.
6. Awan K, Morgan P, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* 2011;47(4):274–277.
7. Aydoğdu İ, Sivri B, Efeoğlu C, Ünal T. Aktinik Şelitis : Tanı , Tedavi , Korunma. *Türkiye Klin J Dent Sci Cases.* 2016;2(1):1–5.
8. Ayinampudi B, Narsimhan M. Salivary copper and zinc levels in oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):178–182.
9. Boy S. Leukoplakia and erythroplakia of the oral mucosa- a brief overview. *SADJ.* 2012;67:558–60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
10. Camiles F, Mcintosh L, Georgiou A. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (Velscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck.* 2012;34(6):856–862.
11. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López L, Esparza-Gómez G, Bagán J. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):839–845.
12. Epstein J, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Epstein J, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dent.* 2006;26(4):171–174.
13. George A, Varghese S, Thomas J, Gopakumar D, Mani V. Potentially malignant disorders of oral cavity. *OMPJ.* 2011;2:95–100.
14. Gómez A, Martínez A, Gómez J, Mosquera Silva Y, Núñez G, Agudelo G. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre,

- Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:1–8.
15. Hazarey V, DM E, Mundhe K, Ughade S. Oral submucous fibrosis: study of 1000 cases from central India. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:12–17.
16. Hegarty AM, Hunter KD. Oral malignancy and premalignancy. *Br J Hosp Med [Internet]*. 2016;77(4):232–9. 17.4):195–215.
18. İlhan B, Güneri P. Malignite Potansiyeli Taşıyan Oral Düzensizlikler. *Türkiye Klin J Oral Maxillofac radiol-Special Top*. 2015;1(1):29–35.
19. Kalabalık F, Tarım Ertaş E. Oral Premalign Lezyonların Teşhis Yöntemleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2015;4(2):59–63.
20. Kerr A, Sirois D, Epstein J. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J Clin Dent*. 2006;17(3):59–63.
21. Kerr A, Warnakulasuriya S, Mighell A, Dietrich T, Nasser M, Rimal J. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Dis*. 2011;17(Suppl 1):42–57.
22. Kois J, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today*. 2006;25(10):94–97.
23. Kumar A, Cascarini L, McCaul J. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:377–383.
24. Li Y, St John M, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan R. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin C Res*. 2004;10(24):8442–8450.
25. Messadi D V. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci*. 2013;5(2):59–65.
26. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral Potentially Malignant Disorders: An Overview of More than 20 Entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014;8(1):6–14.
27. Napier S, Speight P. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:1–10.
28. Neville BW, Day T a. Oral cancer and precancerous lesions. *Ca-A Cancer J Clin [Internet]*. 2002;52(Mendes S, de Oliveira Ramos G, Rivero E, Modolo F, Grando L, Meurer M. Techniques for precancerous lesion diagnosis. *J Oncol*. 2011;2011:32609.
29. Öztürk B, Coşkun U, Yaman E, Kaya O, Yıldız R, Benekli M, et al. Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon. *UHOD*. 2009;19(2):117–126.
30. Panwar A, Lindau R, Wieland A. Management for premalignant lesions

- of the oral cavity. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(3):349–357.
- 31.Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:47–62.
 - 32.Reichart P, Philipsen H. Oral erythroplakia- a review. *Oral Oncol.* 2005;41:551–561.
 - 33.Rhodus NL, Kerr AR, Patel K. Oral Cancer. Leukoplakia, Premalignancy, and Squamous Cell Carcinoma. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):315–340.
 - 34.Scully C. Oncogenesis, onco-suppressors, carcinogenesis and oral cancer. *Br Dent J.* 1992;173:53–59.
 - 35.Scully C, Bagan J, Hopper C, Epstein J. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent.* 2008;21(4):199–209.
 - 36.Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun;125(6):612-627.
 - 37.Su W, Yen A, Chiu S, Chen T. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. *J Dent Res.* 2010;89(9):933–937.
 - 38.Tueros I, Uriarte M. Innovative food products for cancer patients: future directions. *J Sci Food Agric.* 2018 Mar;98(5):1647–1652.
 - 39.Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar E. (1994) *Türkiye’de Kanser Sıklığı*. Adana: TÜBİTAK; 1. baskı. 28-35 p.
 - 40.van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4–5):317–323.
 - 41.van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010;46:423–425.
 - 42.van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):1–5.
 - 43.Villa A, Menon R, Kerr A, De Abreu Alves F, Guollo A. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):749-760.
 - 44.Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45:155–166.
 - 45.Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;

- Jun;125(6):582-590.
46. Warnakulasuriya S, Johnson N, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575–580.
 47. Wood N, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Eur J Dent.* 2011;5(1):101–106.
 48. Wright J. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):159–164.
 49. Yang Y, Li Y, Yang X, Jiang L, Zhou Z, Zhu Y. Progress risk assessment of oral premalignant lesions with saliva miRNA analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:129.
 50. Yildirim B, Şengüven B, Bariş E, Gültekin SE. Potansiyel Malign Bozukluklar Ve Ağız Kanseri Şüphesi Bulunan Lezyonlara Yaklaşım Ve Diş Hekimlerinin Erken Tanıdaki Rolü. *ADO Klin Bilim Derg.* 2011;5(2):881–886.
 51. Yuen W, Jonkman M. Risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type: report of 7 cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:780–789.

Bölüm 20

Lateral Periodontal Kist Teşhis Ve Tedavisi: İki Olgu Sunumu

Devrim Deniz ÜNER¹

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji A.D.

ÖZET

Lateral periodontal kist etiyojisi tam olarak bilinmeyen, vital bir dişin kökünün lateralinde konumlanan, keratinize ve enflame olmayan gelişimsel bir kist olarak tanımlanır. Diğer bölgelerde de görüldüğü rapor edilmişse de en çok mandibular premolar bölgesinde görülür. Ağrı ve diğer klinik semptomlar ara sıra görülsede daha çok rutin radyografilerde farkedilir. Lateral periodontal kist radyografide sınırları belirgin, genelde sklerotik sınırı olan oval radyolusent bir görüntü verir. Histolojik olarak ise gelişimsel kistlerde olduğu gibi keratinize olmayan, ince, 1-5 hücre katmanından oluşan bir görüntü verir. Bu vaka raporunun amacı lateral periodontal kistin kliniği, radyolojisi ve histolojisi hakkında bilgi vermektir.

Anahtar kelimeler: Lateral periodontal kist, gelişimsel kist, gingival kist,

GİRİŞ

Lateral periodontal kist etiyojisi tam olarak bilinmeyen odontojenik bir kisttir. Lateral periodontal kistin,

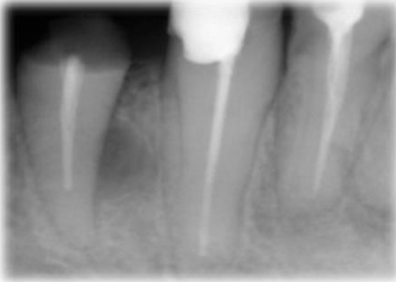
1. Dişin sürmesinden sonra devam eden erken dentijeröz kistten,
2. Primordial kistten
3. Malessez epitel arttığından kalan hücrelerden,
4. Azalmış mine epitelinden,
5. Dental lamina kalıntılarında, oluşup ve geliştiği düşünülmektedir.¹

Lateral periodontal kist vital dişin kökünün lateralinde ortaya çıkan, keratinize olmayan, non-enflamatuvar, gelişimsel bir kist olarak tanımlanmaktadır. Ağızda birçok bölgede görüldüğü rapor edilmişse de daha çok mandibulanın premolar bölgesinde görülmektedir.² Lateral periodontal kist odontojenik kistler arasında görülme ihtimali en düşük olan gelişimsel kistlerden biridir. Lateral periodontal kiste ağrı veya diğer klinik semptomlar nadir olarak ortaya çıkar bu nedenle rutin dental radyografiler esnasında tesadüfen farkedilmektedirler. Lateral periodontal kist radyografide sınırları belirgin, sklerotik alanla çevrili, oval radyolüsent bir görüntü vermektedir. Bu kistlerin çoğunun çapı 1 cm' den küçüktür.^{2,3} Nadir de olsa kistin polikistik yapısı vardır ve bu "botryoid" kist olarak adlandırılmaktadır. Dejenere olan kistten ve dental lamina kalıntılarının komşu alanda toplanarak birleşmesi sonucu oluştuğu düşünülen botryoid kist, makroskobik ve mikroskobik olarak üzüm salkımı gibi görünen lateral periodontal kistin bir türüdür.⁴ Lateral periodontal kistin radyolojik görünümü patogonomik değildir ve radyografide çoğunlukla odontojenik keratokist ve lateral radiküler kist ile karıştırılmaktadır.⁵ Histolojik olarak, lateral periodontal kistin epiteli diğer tip gelişimsel kistlerde olduğu gibi, genellikle 1-5 hücre katmanlı kalınlığında, zayıflamış mine epiteline benzeyen ince ve keratinize olmayan bir yapıdadır. Epitelial duvarda ise glikojen içeren epitel hücrelerinin bulunduğu bölümler kalınlaşma göstermektedir. Bağ doku sınırında ise epitelde bir hyalinizasyon bölgesi vardır.⁶ Kistin tedavisi kistin tamamının enüklasyonu ve bölgenin kürete edilmesi, ardından histolojik olarak teşhisin doğrulanmasıdır.⁷ Lezyon multiloküler değilse nüksü nadirdir.^{7,8} Bu yayının amacı lateral periodontal kistin radyolojisi, histolojisi ve kliniği hakkında bilgi vermek amacıyla 2 vaka raporu sunmaktır.

VAKA RAPORU-1

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü'ne başvuran 52 yaşında bayan hastanın alınan sistemik anemnezinde herhangi bir hastalığa rastlanılmadı. Hastanın yapılan oral muayenesinde 43-44 nolu dişler arasında lokalize bir şişlik olduğu görüldü. Yapılan radyolojik muayene sonucunda ise 43 nolu dişin lateralinde dişe komşu sınırları belirgin radyolüsent bir alan görüldü (Res-

1). Yapılan klinik muayene ve radyolojik tetkikler sonucu lateral periodontal kist olduğu düşünülen lezyonun enüklasyonuna karar verildi. Hastaya önce periodontal faz-1 tedavi uygulandı ve oral hijyen eğitimi verildi. Daha sonra ilgili bölgeye ulaşmak için tam kalınlıkta 4 köşeli zarf flabi 15 nolu bistüri (Tıpkimsan-Türkiye) ile kaldırıldı. Kistin olduğu bölgedeki kemikteki perforasyondan girilerek kist düzgün bir şekilde enükle edildi (Res-2,3). Kist kavitesi salin ile yıkandı. Kök yüzeyine zarar verilmeden oradaki yumuşak dokular küretlerle (Hu-Friedy-AMERİKA) uzaklaştırıldı (Res-4). Daha sonra lambo tekrar eski pozisyona getirilerek 3/0 ipek sütür (Doğsan-TÜRKİYE) ile sütürasyonu yapıldı. Hastaya post-operatif uyarılarda bulunuldu. 1 hafta sonra hastanın sütürları alındı ve hasta 2 ay sonra kontrole çağrıldı (Res-5). Hastadan enükle edilen kistin histoloji laboratuvarından gelen sonucunda kistin lateral periodontal kist olduğu anlaşıldı.



Res-1



Res-2



Res-3



Res-4



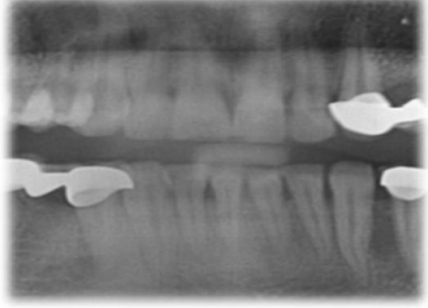
Res-5

VAKA RAPORU-2

56 yaşındaki bayan hasta sol mandibular kanin-premolar bölgesindeki şişlik için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. başvurdu. Hastanın alınan anemnezinde herhangi bir sistemik hastalığa rastlanılmadı, düzenli olarak bir ilaç ve sigara kullanmıyordu. Yapılan intra-oral çalışmada hastanın sol alt kanin premolar bölgesindeki dişetinde diffüz, eritemli, sapsız bir lezyon görüldü (Res-1).Yapılan radyolojik tetkiklerde, radyografide ilgili bölgede sınırları belirgin, sol mandibular kanin dişinin kökünün lateralinden komşu premolar bölgeye uzanan oval bir lezyon saptandı (Res-2). Hastanın ağrı gibi şikayeti yoktu. Önceden küçük olan lezyonun son zamanlarda ise iyice büyüdüğünü belirtti. Kanin dışında herhangi bir çürük, dolgu, önceden yapılmış kök kanal tedavisi olmaması ve yapılan vitalite testinde dişin canlı olduğunun saptanması, ayrıca yapılan radyolojik ve klinik muayene sonucunda lezyonun lateral periodontal kist olduğu düşünüldü. Kistin enüklasyonuna karar verildi. Hastaya başlangıç periodontal tedavi uygulandıktan sonra ilgili bölgeye ulaşmak için lokal anestezi altında tam kalınlıkta 4 köşeli zarf flebi kaldırıldı. Flep kaldırıldıktan sonra sol mandibular kanin dişinden komşu premolar dişe kadar oval şekilde kistin kemiği rezorbe ettiği görüldü. Kist epiteliyle birlikte enükle edildi (Res-3). İlgili bölgedeki dişlerin kökleri gracey küretlele (Hu-Friedy-AMERİKA) düzleştirildi.Kavite serumla yıkanarak epitel parçası kalmaması için tekrar gözden geçirildi.(Res- 4) Daha sonra flep eski konumuna getirilerek 3/0 ipek sütür (Doğsan-TÜRKİYE) ile sütürasyonu yapıldı. Bir hafta sonra sütürları alındı (Res-5, Res-6). Hastadan enükle edilen kistin histoloji laboratuvarından gelen sonucunda kistin lateral periodontal kist olduğu anlaşıldı.



Res-1



Res-2



Res-3



Res-4



Res-5



Res-6

TARTIŞMA

Odontojenik kistler maksillofasial bölgenin muhtemelen en yaygın lezyonlardır. Bu kistler genel olarak etiyojilerine göre enflamatuar ve gelişimsel olarak ikiye ayrılabilirler.⁹ Lateral periodontal kist daha çok mandibular kanin bölgesinde ortaya çıkan, dişin kökünün lateralinde görüntü veren, çok yaygın olmayan gelişimsel odontojenik bir kisttir.⁸ Bizim olgularımızda da daha önceki bilgilerle paralel bir şekilde kist mandibulanın kanin-premolar bölgesindeydi. Kistin histogenezisi tam olarak açıklanamamasına rağmen, kistin dişin kök yüzeyinin lateralindeki incelmış mine epitelinden, periodontal ligamentteki

malessez epitel artıklarından yada dental lamina artıklarının proliferasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Lateral periodontal kist 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülmektedir.¹⁰Bu olgularında 52-56 yaşında olması önceki bilgileri desteklemektedir. Genel olarak semptomsuz olan lateral periodontal kist rutin radyografiler esnasında saptanırken, bir çok vakada radyolusent alanın çapı 1cm'den azdır.⁷

Lateral periodontal kist teşhis esnasında gingival kist, lateral radiküler kist, odontojenik keratokist, radyolusent odontojenik tümör ve benign mezenşimal tümör ile karıştırılabilir. Lateral periodontal kist intraosseöz bir yapıyken, gingival kist ise sadece atekte gingivada oluşur.¹¹ Bir çok araştırmacı lateral periodontal kist ve gingival kistin birbirinden ayrı olduğunu düşünürken, Wysocki, Gorlin ve Damante gibi yazarlar bunların aynı oluşum olduğunu, birinin kemik içinde diğerinin ise kemik dışında görüldüğünü savunmaktadır.^{12,13} İlk vakada lezyonun sadece intraosseöz olması, hastada herhangi bir semptom vermemesi ve rutin radyografi esnasında tesadüfen diş kökünün lateralinde farkedilmesi, diaznoz açısından lateral periodontal kisti düşündürmekteydi. İkinci vakada ise lezyon dişetinde şişlik oluşturmuş, alınan radyografi sonucunda lezyonun dişlerin apikalinde değilde kökün lateraline yapışık olması, lezyonun lateral periodontal kist olduğu hakkında şüphe yaratmıştı. Ayrıca bir çok vakada lateral periodontal kistin radiküler kist ile ayrımını yapmak gerekmektedir. Radiküler kiste etkilenen dişler nekroze olmuş ve vitalite testine yanıt vermemektedirler. Ayırıcı nokta ise lateral periodontal kist dişlerin vital kaldığı gelişimsel bir yapı olmasıyla yapılmaktadır. Sonuç olarak, radiküler kistin aksine lateral periodontal kiste kök kanal tedavisi endike değildir.¹⁴

Histolojik çalışmalar teşhisin temelini oluşturmaktadır. Bazen klinik çalışmalar sonucunda gelişimsel bir kist olduğu düşünülen lezyonun, histolojik inceleme sonucunda ise malign karakterli olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin Svirsky ve arkadaşları, başlangıçta lateral periodontal kist olarak düşündükleri bir lezyondan aldıkları biopsi sonucunda lezyonun aslında metastatik karsinoma olduğunu görmüşlerdir.¹⁵ Bizim vakalarımızda lezyonlar ilk olarak klinik ve radyolojik çalışmalara göre lateral periodontal kist olarak değerlendirildi. Yapılan histolojik çalışmalar ise ön teşhisimizi doğruladı.

Lateral periodontal kistte tedavi prensibi, kistin total eksizyonudur. Nüks etme ihtimali sıfır denecek kadar azdır. Rekürens ihtimalinin bu kadar düşük olmasına rağmen, lateral periodontal kistden mural ameblastoma ve yassı hücreli karsinom gibi neoplazma gelişme riski diğer gelişimsel kistlerle aynı olduğu için hastalar bir kaç yıl boyunca radyografiler alınarak takip edilmelidir.^{16,17,18}

Sonuç olarak lateral periodontal kist rutin radyografiler esnasında nadiren farkedilen gelişimsel bir kisttir. Klinik bulgular ve radyolojik görüntü her ne kadar lateral periodontal kisti düşündürsede kesin tanı için histolojik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca dişin klinik olarak vital olması lateral periodontal kistin diğer kistlere göre önemli farklarından biridir. Kistin epiteliyle birlikte tam olarak enüklasyonu tedavi prensibinin temelini oluşturur. Enüklasyon esnasında vital dişe zarar vermemeye dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

- 1- Wood KN, Goaz PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 305-6.
- 2- Krier PW. Lateral periodontal cyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980 May;49(5):475. [Medline: 6929472] [doi: 10.1016/0030-4220(80)90296-0]
- 3- Nikitakis NG, Brooks JK, Melakopoulos I, Younis RH, Scheper MA, Pitts MA, Al-Mubarak H, Sklavounou A. Lateral periodontal cysts arising in periapical sites: a report of two cases. J Endod. 2010 Oct;36(10):1707-11. Epub 2010 Aug 11.
- 4 -Rasmusson LG, Magnusson BC, Borrmann H. The lateral periodontal cyst. A histopathological and radiographic study of 32 cases. Br J Oral Maxillofac Surg 1991;29:54-7.
- 5- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral e Maxilofacial. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- 6- Altini M, Shear M. The lateral periodontal cyst: an update. J Oral Pathol Med. 1992 Jul;21(6):245-50.
- 7- Formoso Senande MFF, Figueiredo R, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Lateral periodontal cysts: A retrospective study of 11 cases. Med oral patol oral cir Bucal 2008 May; 13(5): E313-7.
- 8- Lima AAS, Machado MAN, Braga AMC, Souza MH. Lateral periodontal cyst: aetiology, diagnosis and clinical significance. A review and report of case. Rev Clin pesq odontol 2005 abr/jun; 1(4): 55-59.
9. Muzaffer A, Göksel K, Ertunç D, Ümit Y, Mutan Hamdi A. Maksiller sinüsü kaplayan büyük bir radiküler kist. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. Cilt:17, Say : 2, Y l: 2007, Sayfa: 34-37
- 10- Shear M. Cisto da Região Bucomaxilofacial. 3.ed. São Paulo: Santos; 1999.
- 11- Dubey KN, Garg S, Atri R. Diagnosis and osseous healing of a lateral periodontal cyst mimicking a deep unusual interdental pocket in a young patient. Contemp Clin Dent. 2010 Jan;1(1):47-50.
- 12- Wysocki GP, Brannon RB, Gardner DG, Sapp P. Histogenesis of the lateral periodontal cyst and the gingival cyst of the adult. O Surg O Med O Pathol 1980;50:327-334.
- 13- Gorlin RJ, Damante JH. Cysts of the jaws, oral floor and neck. Brazilian Stomatology Society: FOB. Bauru:USP; 1993.
- 14- Brescó-Salinas M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Análisis retrospectivo de 132 casos de quistes radiculares: Clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución. Arch Odontoestomatol 1998 Oct;14(10): 575-83.

- 15- Svirsky JA, Epstein RA, Dent CD, Avillion G. Small cell carcinoma of the lung metastatic to the wall of a radicular cyst. J Endod. 1994 Oct;20(10):512-4.
- 16- Lima AAS, Machado MAN, Braga AMC, Souza MH. Lateral periodontal cyst: aetiology, clinical significance and diagnosis. Endod Dent Traumatol 2000 Aug; 16(4):144-50
- 17- Pereira AM et al. Cisto periodontal lateral em localização pouco usual. Odontol Clín-Cient 2006 jan-mar; 5(1): 75-81
- 18- Carter LC, Carney YL, Perez-Pudlewski D. Lateral periodontal cyst. Multifactorial analysis of a previously unreported series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996 Feb; 81(2): 210-6

Bölüm 21

Erişkin Kalp Cerrahisinde Del Nido Kardiyopleji Kullanımı

Dilşad AMANVERMEZ řENARSLAN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye, damanvermez@yahoo.com, ORCID:0000-0002-3316-6707

ÖZET

Kalp cerrahisi operasyonlarında miyokardın yeterli korunamaması operasyon sonrası morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Açık kalp cerrahisi operasyonlarında kalp ve akciğerin görevini geçici olarak kalp-akciğer makinesinin üstlenmesine kardiyopulmoner bypass (KPB) ve kanın vücut dışında dolaşmasına ise ekstrakorporeal dolaşım adı verilmektedir. Açık kalp cerrahisinde kalp kasının iskemiye toleransının sağlanması ve miyokardın fonksiyonlarının korunması için geliştirilmiş olan çeşitli stratejilere miyokard koruması denir. Açık kalp ameliyatlarının çoğunda hareketsiz ve kansız bir ortamda cerrahi işlemin yapılabilmesi için kalbin durdurulması gerekmektedir. KPB esnasında kabin durdurulması ve iskemi süresince miyokardın metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için kardiyopleji solüsyonları kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan çeşitli kardiyopleji solüsyonları kalbin enerji tüketiminin minimal olduğu diyastolik aresti sağlarken, içeriğindeki farklı elektrolitler, asidozu tamponlayıcı iyonlar, albümin, mannitol ve kan gibi elemanlar ile miyokard metabolizması için gerekli substratları sağlar. Kardiyopleji solüsyonunun sıcaklığının düşürülmesi de miyokardın metabolik hızını ve enerji gereksinimini azaltmaya yardımcı olur. Standart kardiyopleji solüsyonlarının dezavantajı 20 dakikalık periyod sonunda tekrar edilmesi gerekliliğidir. Bu yüzden son yıllarda tek doz kardiyopleji sonrası kalbi daha uzun süre koruyabilen Custadiol ve Del Nido gibi solüsyonlara ilgi artmıştır. Del Nido kardiyopleji (DNK) solüsyonu öncelikle pediatrik kalp cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda ise erişkin kalp cerrahisinde uzun sürmesi öngörülen eşzamanlı koroner ve kapak ameliyatları, çoklu kapak ameliyatları, kalp destek cihazı implantasyonu ve kalp nakillerinde tercih edilmektedir. Diğer önemli özelliği ise kalsiyum içermemesi ve aortik klempaj sonrası hücre içerisinde kalsiyum birikiminin standart kardiyoplejilere göre daha az olmasıdır. Bu da iskemi reperfüzyon hasarını sınırlı tutmaya yardımcı olmakta ve aortik klemp kaldırıldıktan sonra miyokard fonksiyonlarının geri dönüşünü kolaylaştırmaktadır. Ayrıca içerdiği lidokain daha uzun süreli arest sağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Günümüzde erişkin kalp operasyonlarında birçok cerrah DNK'yi ¼ oranında kan ile karıştırarak modifiye DNK şeklinde uygulamaktadır. Son yıllarda DNK ve modifiye DNK solüsyonu uygulamasının miyokard korumasında etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmada DNK ve modifiye DNK solüsyonunun kullanımı hakkında daha detaylı bilgi edinilmesi, standart kardiyopleji solüsyonlarına göre avantaj ve dezavantajlarının tartışılması ve güncel literatürde yer alan önemli bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Del Nido kardiyopleji solüsyonu, kardiyopleji, kardiyopulmoner bypass, miyokard koruması, perfüzyon.

GİRİŞ

Kalp cerrahisi operasyonlarında miyokardın yeterli korunamaması postoperatif dönemde operasyona bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir.(Yüksel Atay, et al., 2013) Açık kalp cerrahisi operasyonlarında kalp ve akciğerin görevini geçici olarak kalp-akciğer makinesinin üstlenmesine kardiyopulmoner bypass (KPB) ve kanın vücut dışında dolaşmasına ise ekstrakorporeal dolaşım (EKD) adı verilmektedir.

Tarihçe

İlk yapay kalp-akciğer makinesi Frey ve Gruber tarafından 1885' de yapılmıştır. Mc Lean tarafından 1916 yılında heparinin bulunması ile EKD sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmiş ve EKD yöntemiyle ilk kez 1950'de John Gibbon tarafından atriyal septal defekt kapatılması ameliyatı başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. (Cordell, 1995; Gibbon, 1978) Aynı dönemde C. Walton Lillehei çapraz sirkülasyon üzerinde çalışmaktaydı ve ilerleyen yıllarda bubble oksijenatörlerin geliştirilmesine yardımcı olmuştur. John Gibbon ve Thomas Watson daha gelişmiş olan Gibbon-IBM kalp akciğer makinesini tasarlayarak kullanmışlardır ve 1955 yılında John Kirklin de Mayo Clinic' de benzer şekilde Mayo-Gibbon makinesinin kullanımına başlamıştır. Houston' da ise anevrizma cerrahisi ile ilgilenen De Bakey ve Denton Cooley de açık kalp ameliyatı yapma kararı almışlardır. 1956 yılı sonlarında çeşitli hastanelerde pek çok cerrah açık kalp operasyonu programını başlatmıştır.(Ufuk Demirkılıç, 2008) Türkiye'de EKD kullanılarak açık kalp cerrahisi yapılmasına ise Prof. Dr. Aydın Aytaç ve Mehmet Muhlis Tekdoğan tarafından 1963 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde konjenital kalp ameliyatları ile başlanmıştır.(Ufuk Demirkılıç, 2008). Zamanla kalp akciğer makinesi sistemleri ve oksijenatör sistemleri daha da gelişmiş ve de miyokardın korunması için farklı içerikteki kardiyopleji solüsyonları kullanılmıştır. Melrose ve arkadaşları potasyum içerikli kardiyopleji kullanarak 1955 yılında ilk deneysel kardiyak aresti gerçekleştirdiler. Gott ve arkadaşları 1957'de koroner sinüsten vererek retrograd kardiyopleji uyguladılar. Ancak bu uygulamalardan sonra alınan bazı kötü sonuçlar; miyokardiyal nekroz, persistan ventriküler fibrilasyon, ventrikül fonksiyonunda bozulma gözlenmesi yaklaşık 20 yıl boyunca yüksek konsantrasyonda potasyum içeren kardiyopleji solüsyonu kullanımından kaçınılmasına sebep olmuştur. Bu dönemde fibrilasyon ve atan kalpte açık kalp cerrahisi uygulanması denenmiştir. Bretschneider ve ark, 1964 yılında yapmış oldukları araştırmayla düşük sodyum içeren ve kalsiyumsuz kardiyopleji solüsyonunu tariflemişlerdir. 1970'li yıllarda düşük potasyum içerikli kardiyopleji solüsyonlarının daha güvenli kardiyak arest sağladığı gösterilmiştir. Bu yıllarda Avrupa'daki araştırmacılar potasyumlu kardiyopleji solüsyonlarını daha yaygın kullanmışlar ve daha sonra Gay ve Ebert'in potasyum

içerikli kardiyoplejiyi modifiye etmesiyle birlikte kardiyopleji Kuzey Amerika'da kabul görmüştür.(Gay & Ebert, 1973) 1973 'de Folette ve arkadaşları kan kardiyoplejisi uygulaması konusunda çalışmalar yapmışlardır. David Hearse ise düşük potasyumlu kardiyopleji ile ringer çözeltisine, magnezyum klorid (16mmol/L) ve potasyum klorid (16 mmol/L) ilave ederek, günümüzde de St. Thomas solüsyonu olarak kullanılmakta olan kardiyopleji çözeltisini tanımlamıştır. 1976-1980 yılları arasında Hearse ve arkadaşları çeşitli kardiyopleji solüsyonlarını, içeriklerini fare modellerinde incelemiş ve günümüzde kullanılan kardiyopleji içerikleri (potasyum, kalsiyum, glukoz ve osmolalite gibi), doz intervali, optimal kardiyopleji sıcaklığı ve miyokard iskemisinin fizyolojisiyle ilgili ilk kavramların ortaya konmasını sağlamışlardır.(Hearse, 1980; Hearse et al., 1976) Hearse, St. Thomas Hastanesi'nde çalışan Mark Braimbridge, ile birlikte çalışmış ve soğuk St. Thomas solüsyonu kullanımını önermişlerdir. 1978'de Buckberg ve ark. Kardiyopleji solüsyonuna kan, aspartat, glutamat ve diğer substratlarla miyokard hasarının azaldığını göstermişlerdir. (Fey et al., 1979). 1980'li yıllardan itibaren, kardiyopleji çözeltileri miyokard koruması amacıyla rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1986 yılında aortik kros klemp kaldırılmadan hemen önce verilen sıcak kardiyoplejik solüsyonun (Hot shot) vermenin kalbin işlevlerini geri döndürmede faydalı olduğu Teoh ve ark. tarafından bildirilmiştir. Ardından yapılan çalışmalarla ventriküler fibrilasyon ve ileti bozukluklarını azalttığı, pompa çıkışında kalp yetmezliğini azalttığı, mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair yayınlar yapılmıştır.(Lubicz & Sullivan, 1991; Teoh et al., 1986; Ufuk Demirkılıç, 2008)

Açık kalp ameliyatlarının çoğunda hareketsiz ve kansız bir ortamda cerrahi işlemin yapılabilmesi için kalbin durdurulması gerekmektedir. Miyokard hasarı kalbin enerji tüketimi (demand) ve miyokarda sunulan enerji (supply) arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Aortik klempaj uygulaması sonrası kalbin durdurulması ve miyokardın metabolik ihtiyaçlarının karşılanması için çeşitli kardiyopleji solüsyonları kullanılmaktadır. İskemi ile miyokardın yüksek enerjili fosfat depoları yaklaşık 10 dakikada hızla tüketilir ve normotermik iskemi durumunda 30-40 dakikada geri dönüşümsüz miyokard hasarı meydana gelir. Çalışan kalpte miyokardın oksijen tüketimi 10-14 ml/100 g/dk düzeyindedir. Çalışmayan ve vent edilen kalpte bu oran 6-8 ml/100 g/dk düzeyinde iken, potasyumla arest sağlanmış 22 °C deki kalpte bu oran 0.3 ml/100 g/dk'ya kadar düşmektedir.(Ufuk Demirkılıç, 2008)

Miyokard korumasında kullanılan yöntemler

Miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar KPB esnasında kalbin yükünün azaltılması (fazla volüm dolu çalışmamak), kalbin soğutulması (hipotermi) ve kardiyopleji solüsyonları ile kalpte diyastolik arest sağlanmasıdır.

Hipotermi: Hipotermi kavramı ilk olarak 1957'de soğuk salinle topikal soğutma yapılarak Shumway ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Ayrıca soğuk kardiyoplejinin miyokardiyal sıcaklığı düşürerek, miyokarddaki metabolik hızı azalttığını, oksijen ihtiyacını azalttığını, hücrenin adenozin trifosfat (ATP) depolarını koruduğunu ve iskemiye toleransı arttırdığı gösterilmiştir. Günümüzde birçok merkezde 4-12 °C de soğuk kardiyopleji solüsyonları kullanılarak arest sağlanmaktadır. (Norain Moorjani et al., 2011; Ufuk Demirkılıç, 2008; Yüksel Atay, et al., 2013) Sistemik hipotermi dört şekilde uygulanmaktadır;

- Hafif hipotermi: 32-35°C
- Orta hipotermi: 26-31°C
- Derin hipotermi: 20-25°C
- Çok derin hipotermi: 14-19°C

Hipotermi derecesi komplike ve uzun sürecek ameliyatlarda daha derinleştirilmektedir. Standart koroner bypass cerrahisi için hafif hipotermi yeterli olmakta iken, arkus replasmanı gerektirecek uzun aort cerrahilerinde 18°C'ye kadar inilmesi gerekebilir. Hipotermi derinleştikçe faydaları yanında zararlı etkileri de ortaya çıkar. Bu etkiler şunlardır; karbondioksit çözünürlüğünü arttırarak parsiyel karbondioksit basıncının (pCO₂) düşmesine neden olur. Alkaloz eğilim olur, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar ve dokulara oksijen bırakılması güçleşir, kanın viskozitesi artar, pıhtılaşma şalesinde yer alan enzimlerde disfonksiyona sebep olur kanama ve DIC (dissemine intravasküler koagülasyon) riski artar.

Normal ventrikül fonksiyonlu miyokardın koruması amacıyla kan kardiyoplejisi veya kristaloid kardiyopleji benzer oranda koruyuculuğa sahiptir. Ancak kan kardiyoplejisi unstabil angina pectorisi olanlarda veya sol ventrikül fonksiyonu bozuk olan hastalarda tercih edilebilir. (Constantine Athanasuleas & Gerald D. Buckberg, n.d., n.d.)

Kardiyopleji solüsyonları ve içerikleri

Kardiyopleji solüsyonları miyosit istirahat potansiyelini (-90mV) ve myositin içerisindeki iyon gradientlerini (Na, K, Ca, Cl) değiştirerek miyokard korumasını sağlar. (Constantine Athanasuleas & Gerald D. Buckberg, n.d.; Norain Moorjani et al., 2011; Şahin Şenay & Cem Alhan, 2008; Yüksel Atay, et al.,

2013) Temel olarak iki türde kardiyopleji solüsyonu vardır ve içerikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

1) Ekstraselüler Solüsyonlar (örneğin günümüzde en yaygın olarak kullanılan St. Thomas Solüsyonu (STH)): Ekstraselüler sıvıdaki potasyum konsantrasyonunu arttırarak kardiyomiyosit repolarizasyonunu engeller. Yüksek potasyum içeriği hücre zarını depolarize ederek hızlı sodyum kanallarını etkisizleştirir ve aksiyon potansiyelinin gerçekleşmesini engeller. Elektrolit içeriği bakımından hücreler arası alana benzer iyonları bulundurur. Genellikle hafif yükseklikte potasyum (15-30 mmol/L) ile arest sağlanır. İçerisinde genellikle yüksek miktarda sodyum, kalsiyum, magnezyum bulunur ve ek olarak klor ve prokain ya da lidokain bulunur.

2) İntraselüler Solüsyonlar (örneğin Bredtschneider solüsyonu (BSTH1)): Ekstraselüler sodyum konsantrasyonunu azaltarak miyosit depolarizasyonunu engeller. Elektrolit içeriği bakımından hücre içi alanına benzer. Magnezyum ve prokain içeriği yüksek iken, az miktarda sodyum içerir, kalsiyum içermezler.

Gay/Ebert, Birmingham gibi Prokain ve Magnezyum bulunmayan potasyumdan zengin çözeltiler de mevcuttur.(Şahin Şenay & Cem Alhan, 2008).

Tablo 1: Kristaloit kardiyopleji solüsyonlarının elektrolit içeriği
(Constantine Athanasuleas & Gerald D. Buckberg, n.d.)

İyon içeriği	Kristaloit Kardiyopleji Solüsyonları	
	St. Thomas 1 (STH1)	Bredtschneider (BSTH1)
Na ⁺ (mmol/l)	144	142
K ⁺ (mmol/l)	20	20
Mg ⁺² (mmol/l)	16	16
Ca ⁺² (mmol/l)	2.2	1.7
HCO ₃ (mmol/l)	0	30-40
Procaine (mmol/l)	1	1
pH	5.5-7.0	7.4
Hematocrit	0	%10-12
Osmolarity (mOsmol/kg H ₂ O)	300-320	310-330

Na⁺: Sodyum, K⁺: Potasyum, Ca⁺²: kalsiyum, Mg⁺²: Magnezyum, HCO₃: bikarbonat, mmol/l: milimol/litre, mOsmol/kg H₂O: miliosmol/kilogram-su.

Magnezyum, kalsiyumun hücre içine girişini geciktirdiği için ve ATP üretiminde görev alan hücresel enzimlerin kofaktörü olduğundan kardiyopleji solüsyonlarına eklenmesi iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu ve hücrede enerji üretimini destekleyici rol oynar.(Şahin Şenay & Cem Alhan, 2008)

İskemi reperfüzyon hasarında kalsiyum önemli role sahiptir ve bu etkiyi azaltmak için kardiyopleji içerisine şelatlar eklenerek kalsiyum bağlanabilir veya

verapamil, diltizem, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanılarak hücre içine girişi önlenebilir. KKB koroner vazodilatasyon da sağlar ancak bazen kardiyak fonksiyonları deprese etmesi ve ileti sisteminde bloklanmaya sebep olması nedeniyle rutin kullanılmamaktadır. Askorbik asit (C vitamini) veya E vitamini (alfa tokoferol) reperfüzyon hasarının azaltılması için kullanılmışlardır. Oksijen radikallerini oluşturan enzim inhibitörleri veya katabolizmasını artıran enzimlerle (glutasyon peroksidaz) iskemi reperfüzyon hasarı azaltılabilir. Lökosit filtrasyonu da oksijen radikallerinin miktarını azaltabilir. Endotelden nitrik oksit sentezinde prekürsör olan L-arginin iskemik hasarı azaltmada faydalı etkilere sahiptir. Kros klemp sonrası miyositlerde uygun pH seviyelerinin korunması için alkali pH'da tutmak amacıyla bikarbonat eklenebilir. Trihidroksimetil amino metan (THAM) asidozu tamponlayıcı substratlardandır; metabolik asidoza bağlı intravasküler aralıkta oluşan karbondioksiti yakalar ve uzaklaştırılmasına yardımcı olur.(Constantine Athanasuleas & Gerald D. Buckberg, n.d.; Yüksel Atay, et al., 2013) Reperfüzyon döneminde miyokardın tekrar ATP üretimini desteklemek için Krebs döngüsündeki glutamat ve aspartat gibi substratlar da kardiyopleji solüsyonlarına eklenebilir. Glukoz ve insülinin kardiyoplejiye eklenmesi miyokardiyal glikojen düzeyini arttırarak miyokardın iskemi süresinde anaerobik glikoliz için hücre rezervlerini artırır, enerji üretimini destekler.(Yüksel Atay, et al., 2013)

Ekstraselüler ve intraselüler kardiyopleji solüsyonlarının her iki türü de dengeli osmotik basınca sahiptir. Kardiyopleji solüsyonlarına mannitol, dekstroz ve albümin eklenmesi osmotik basıncı arttırarak suyun hücrelerden uzaklaştırılmamasını sağlar ve hücre ödemi azaltır.(Powell et al., 1976; Yüksel Atay, et al., 2013)

Aorta kros klemp konulur konulmaz kalbin kardiyopleji solüsyonu ile diastolik aresti sağlanmalıdır. Çünkü kalbin atmaya devam etmesi veya fibrilasyonda olması durumunda da kalbin ATP depoları süratle harcanacaktır. Bu nedenle miyositlerdeki ATP rezervini korumak için bu esnada hızlı hareket edilmelidir. Genellikle erişkin hastalarda 15-20 ml/kg dozundan hesaplanan soğuk kardiyopleji başlangıçta bolus olarak antegrad veya retrograd yolla verilir. Başlangıçta hesaplanan dozun 1/3'ü ise her 20 dakikada bir tekrarlanarak, kros klemp kaldırılıncaya kadar intermittant dozlar şeklinde verilir. Teoh ve arkadaşları kros klemp kaldırılmadan hemen önce verilen sıcak kan kardiyoplejisinin (hot-shot) aerobik metabolizmayı düzelttiğini ve ATP üretimini desteklediğini göstermişlerdir.(Teoh et al., 1986) Günümüzde bazı cerrahlar reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla bu yöntemi uygulamaktadır.(Şahin Şenay & Cem Alhan, 2008; Yüksel Atay, et al., 2013) Sürekli koroner perfüzyon yöntemini de kullanan cerrahlar vardır. Bu yöntemde aortik klempaj süresince

antegrad veya retrograd yoldan veya anastomoze edilmiş safen venden direkt olarak kardiyopleji devamlı şekilde, düşük akım hızında 200-250 ml/dk (120-150 ml/dk/m²) verilebilir.(Ömeroğlu, SN et al., 2004)

Kan kardiyoplejisi

1980'li yıllardan sonra kan kardiyoplejisi kullanımını daha yaygınlaştırmıştır. Kan dokulara oksijen ve substratların taşınması için en fizyolojik olan yoldur, reolitik özellikleri mikro dolaşımdaki doku perfüzyonunu artırır. Oksijeni dokulara daha iyi ulaştırır; kalbin oksijenlenerek arest olması ve ATP depolarının korunmasını sağlar aynı zamanda hücrelerde açığa çıkan yıkım ürünlerini ve serbest radikalleri de ortamdan uzaklaştırır. İçeriğindeki doğal pH tamponlayıcı sitemler ile asidoz oluşumunu azaltır. Osmolaliteyi korur ve aşırı hemodilüsyonu engeller. Böylece miyokard fonksiyonlarının korunmasını sağlar. Kan kardiyoplejisinde; 4 birim kan, 1 birim kristaloid solüsyon ile karıştırılarak verilir. (8/1 oranında kullanan cerrahlarda vardır.) Kronik iskemiye maruz kalmış kalplerde tükenmiş olan krebs döngüsü substratları glutamat veya aspartat eklenerek arttırılarak kardiyak fonksiyonların optimizasyonu sağlanabilir. Kan kardiyoplejisi içine genellikle iyonik kalsiyumun azaltılmasını sağlayan sitrat fosfat dekstroz (CPD) eklenir. (Abah et al., 2012; Constantine Athanasuleas & Gerald D. Buckberg, n.d.; Şahin Şenay & Cem Alhan, 2008; Yüksel Atay, et al., 2013).

Pediyatrik kalp cerrahisinde miyokard metabolizmasındaki farklılıklar

Pediyatrik kalp cerrahisinde miyokard koruması genel hatlarıyla erişkindekine benzer olmakla birlikte immatür kalbin anatomik ve fizyolojik bazı farklılıkları vardır. Büyümekte olan çocukta miyofibriller sayıca artmakta ve mitokondri sayısı da buna paralel olarak artmaktadır. Pediyatrik hastaların sarkoplazmik retikulumu da yeterince gelişmemiş olabilir. Sarkoplazmik retikulum, kalsiyum dengesinin korunmasında ve miyokard kontraktilesinde önemli rol oynar. İmmatür miyokardın hücre içi kalsiyum miktarı daha azdır. Bu sebeple immatür miyokardın kalsiyuma ihtiyacı daha fazladır ve kontraktilesi ekstraselüler kalsiyum düzeyine hassastır. Matür kalp uzun zincirli yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanırken, immatür kalpte esas enerji kaynağı glukozdur. Mitokondri gelişimi tamamlana kadar enzim fonksiyonları yeterli olmayan pediyatrik hastaların uzun zincirli yağ asitlerini okside edebilmesi zordur bu nedenle glikolitik kapasitesi daha fazladır. Bu nedenle immatür miyokardın hipoksemiye ve iskemiye toleransı daha fazladır. Diğer önemli farklılıklar şunlardır; pediyatrik hastalarda kan hacmi daha düşüktür. Daha yüksek oksijen tüketim hızı vardır. Reaktif pulmoner yatak yanında intrakardiyak veya ekstra kardiyak şantların bulunması kardiyak arest sağlanmasını güçleştirebilir. Bebek ve çocuklardaki

yüksek metabolik hız nedeniyle erişkinlere oranla daha yüksek perfüzyon akımı gerekir ve bu da kanın şekilli elemanları üzerine travmaya sebep olur. Pediatrik hastalarda renal vasküler direncin yüksek olması konsantrasyon-dilüsyon, asit baz dengeleme mekanizmaları daha sınırlıdır. Ayrıca düşük antitrombin III düzeyleri, azalmış von Willebrand faktörü ve devrelerdeki kan volümünün koagülasyon faktörlerine dilüsyonel etkisi pıhtılaşma mekanizmalarını bozmaktadır.(Sertaç Çiçek & Ahmet Hulusi Arslan, 2008; Yüksel Atay, et al., 2013) Del Nido kardiyoplejisi orijinalinde immatür pediatrik kalbin ihtiyaçlarına yönelik olarak geliştirilmiştir.

Del-Nido Kardiyopleji Solüsyonu

Del-Nido kardiyopleji (DNK) solüsyonu, Pittsburg Üniversitesi pediatrik kalp cerrahisi kliniğinde metabolik ihtiyaçları erişkinlerden daha farklı olan pediatrik hastalara daha uygun olduğu düşünülerek 1990 yılında Pedro del Nido ve ark. tarafından önerilmiştir.(del Nido, 1997) DNK 1994'den beri Boston Çocuk Hastanesi'nde de kullanılmakta ve günümüzde birçok pediatrik kalp cerrahisi merkezinde yaygın olarak kullanılmaktadır.(Matte & del Nido, 2012) DNK, 2003 yıllarından sonra uzun süren ve kompleks erişkin kalp cerrahisi operasyonlarında da tercih edilmeye başlanmıştır.(Kim et al., 2014) DNK'nin başlıca avantajı antegrad yoldan tek doz uygulama sonrasında uzun süreli kardiyak arest sağlaması ve cerraha uzun sürecek kompleks vakalarda, sıklıkla kombine kapak operasyonları, aort anevrizma ve diseksiyon tamirlerinde cerraha zaman kazandırarak konforlu bir cerrahi saha görüşü sağlamasıdır. Klasik yöntemlerdeki 20 dakikada bir uygulanan intermittant kardiyopleji dozları ile vakit kaybedilmemiş olur. Yapılan çalışmalarda DNK ve klasik kardiyopleji solüsyonları arasında mortalite ve erken dönem sonuçlar açısından belirgin farklılık olmadığı bildirilmiştir.(Li et al., 2018; Misra et al., 2021)

Del Nido kardiyoplejisi ekstraselüler (hücre dışı) sıvıya benzer elektrolitler, Plasma-Lyte A (Baxter Healthcare Corp, Deerfield, Ill), potasyum klorür, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat ve lidokain içermektedir. Farklı modifikasyonlarını kullanan klinikler de vardır. Kristaloid kardiyoplejilerde olduğu gibi kalsiyum içermez. Çözeltinin içeriğinde kalsiyum olmaması iskemi süresinde hücre içinde kalsiyum birikimini kısıtlar ve bu da aortik klemp açıldıktan sonra oluşan iskemi reperfüzyon hasarını sınırlandırır. İskemi süresi uzadıkça asidoz artar. Hücre içindeki H⁺ iyonlarını dışarı atmak için Na⁺/H⁺ pompası kullanılır ve hücre içine fazla miktarda Na girişi sebep olur, bu da Na⁺/Ca⁺² değiştiricisi olan pompa ve Na⁺/HCO₃ taşıyıcısı ile dengelenmeye çalışılır. Sonuçta hücre içinde fazladan kalsiyum birikimi olur ve reperfüzyon hasarının başlıca sebeplerinden biridir. Ayrıca DKP'de standart kardiyoplejiye kıyasla

miyositlerde daha belirgin bir istirahat membran potansiyeli depolarizasyonu sağlanır. Klempaj sırasında spontan miyokardiyal kontraktiliteyi daha iyi kısıtlar.(O'Blenes et al., 2011) Del Nido solüsyonu içerisindeki bikarbonat, oluşan asidozun tamponlanmasına ve pH'nın uygun aralıkta tutulmasına yardımcı olur. Asidozun artması anaerobik glikoliz için gerekli enzimlerin aktivitesini de bloke eder. İskemi reperfüzyon sonrası meydana gelen miyokardiyal hücre şişmesi ve ödemin azaltılmasında DNK içerisinde bulunan hiperosmotik mannitol etkilidir.(Powell et al., 1976)

Plegisol® (Meditera), Custadiol® gibi farklı hazır kardiyopleji solüsyonları satışa sunulmuş olsa da Türkiye'de genellikle DNK perfüzyonistler tarafından hazırlanmaktadır.(Edelman et al., 2013) Ülkenizde gerekli substratların bazıları farklı iyon konsantrasyonlarıyla temin edilebilir olduğundan Tablo 2'de Cleveland Clinic' ten bildirilmiş DNK örneği ve kliniğimizde hazırlanan modifikasyona bir örnek gösterilmiştir.

Tablo 2. Del-Nido Kardiyoplejisi İçeriği

	Del-Nido Kardiyoplejisi (Cleveland Clinic)(Kim et al., 2014)	Del Nido Kardiyoplejisi (Manisa Celal Bayar Üniversitesi)
Baz solüsyon	Plasma-Lyte A 1000 ml	İsolyte-S solüsyonu 1000 ml
K ⁺	26 mEq	9 ml (% 22.5)
NaHCO ₃	13 mEq	13 ml (% 8.4'lik)
Magnesium sulfate	4 ml (%50'lik)	14 ml (%15'lik)
Mannitol	16 ml	17 ml (%20'lik)
Lidocaine	6.5 ml	6.5 ml (%2.5'luk)
Kan/Del Nido Oranı	4/1	4/1

Hastada ciddi koroner arter hastalığı ve aort kapak yetmezliği yok ise ve 20ml/kg 'dan 4°C de antegrad yolla verilmesi önerilir. (Cleveland Clinic, 50 kg'dan büyük hastalarda maksimum 1000 ml verilmesini önermiştir.) Del Nido kardiyoplejisi başlangıçta tek doz olarak 1-4 dk. da, 250-450 ml/dk. hızında verilir. 90 dakika sonra cerrahi henüz tamamlanmamışsa ikinci bir doz verilebilir, bu doza kalan cerrahi süresi göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Del-Nido kardiyoplejisinin kan ile ¼ oranında kan ile karıştırılarak kullanımı yaygındır. Kandaki oksijenlenmiş hemoglobin aerobik metabolizmayı desteklerken, anaerobik glikolizin devamı için gerekli doğal asidozu tamponlayıcı maddeleri sağlar. İçeriğindeki magnezyum doğal bir KKB'dir.

Hücre içinde kalsiyum geçişinin düşük olmasına yardımcı olur, aynı zamanda sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını azaltır. Aortik klemp kaldırıldıktan sonra miyokard kontraktilesinin tekrar sağlanabilmesi için ATP üretimi gereklidir ve magnezyum ATPaz enziminin kofaktörüdür. Bu nedenle iskemi sonrası ventriküler performansı korurken, ATP depolarını da korur.(Brown et al., 1991; Hearse et al., 1976)

Temiztürk ve ark. del Nido kardioplejisine aspartat ve glutamat gibi substratların eklenmesinin miyokarda nötrofil birikimini önlediğini ve troponin, tumor necrosis factor alfa, Pro-BNP'nin azaldığını göstermişlerdir.(Temizturk et al., 2021)

Del Nido solüsyonu içerisindeki lidokain 1B grubu antiaritmik ajanlardandır. Hızlı sodyum kanal blokajı yaparak miyositlerin aksiyon potansiyelindeki refrakter aralığını uzatır bu sebeple etkisi de uzun sürmektedir. Sodyum kanal blokajı hücre membranını polarize hale getirerek, hiperkalemik depolarizan arestin etkilerini azaltır, hücre içinde sodyum ve kalsiyum birikimini önler.(Dobson & Jones, 2004) Shu ve ark. DNK kullanılan 324 hastayı, St. Thomas kardiopleji solüsyonu kullanılan 634 hastayı postoperatif ventriküler aritmi gelişimi açısından karşılaştırmıştır. DNK kullanımının ventriküler aritmi sıklığını efektif olarak azalttığını, bunun da yoğun bakımda kalış sürelerini azaltarak postoperatif sonuçları olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir.(Shu et al., 2021)

TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli etkenlerden biri yeterli miyokard korumasının sağlanabilmesidir. Bu nedenle kalbin iskemik kaldığı kros klemp süresinde kalbin metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak, etkin ve uzun süreli kardiyak arest sağlayabilecek en ideal kardiopleji solüsyonu içeriği yıllardır araştırılmaya devam etmektedir. DNK solüsyonu 1990'lı yıllarda pediatrik kalp ameliyatlarında kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda yalnızca pediatrik cerrahi değil erişkin kalp cerrahisinde de kullanımının faydaları ortaya konmuştur. Bu fayda temelde kros klemp sonrası hücre içi kalsiyum oranlarının standart kardioplejilere göre daha düşük olmasına ve reperfüzyon hasarını azaltmasına bağlıdır. İçeriğindeki lidokain ve magnezyum ile miyositte daha depolarize bir istirahat potansiyeli oluşturulup uzun süreli bir kardiyak arest sağlanmaktadır. DNK ile arest süresinde daha az miyokardiyal kontraksiyon meydana gelir ve postoperatif troponin salınımı azalır. İleri yaştaki kardiyak rezervleri azalmış olan hastalar, hipertrofik kalpler, iskemi reperfüzyon hasarına karşı daha hassastır. Bu grup

hastalar DNK kullanımından daha belirgin fayda görmektedirler.(Govindapillai et al., 2013)

An ve ark. tarafından DNK ve kan kardiyoplejisini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya koroner arter bypass cerrahisi (CABG), kapak ve eş zamanlı koroner ve kapak cerrahisi yapılacak olan 48 hastayı dahil etmişlerdir. Çalışmanın primer amacı DNK'nin miyokard korumasında etkinliğini araştırmaktı. Bu amaçla bazal, KPB çıkışında, postoperatif 2. ve 24. saatte troponin düzeylerine bakmışlardır. Del Nido grubunda troponin düzeyi diğer gruptaki kadar yüksek değildi ancak bu istatistiksel anlamlılık göstermiyordu. Erken dönem mortalite ve morbidite açısından gruplarda benzer sonuçlar elde edilmişti. Bu sebeple araştırmacılar DNK'nin erişkin açık kalp ameliyatlarında rutin olarak kullanımını güvenli bulmuşlardır.(Ad et al., 2018)

Yakın zamanda Özkara ve ark. koroner bypass operasyonlarında DNK ve kan kardiyoplejisini karşılaştırmışlar. Major kardiyak olay, mortalite yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış sürelerini benzer bulmuşlardır. Koroner arter cerrahisinde de DNK'nin güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.(Özkara et al., 2023)

Uzun süreceği öngörülen, kompleks vakalarda DNK solüsyonu tercih edilebilir. DNK uzun süreli ve etkin kardiyak arest sağlayarak, cerrahinin kardiyopleji vermek için durdurulmadan hızlı bir şekilde devam ettirilmesine olanak sağlar. Custadiol® gibi hazır satışı sunulmuş solüsyonlar da uzun süreli miyokard koruması sağlamaktadır. (Edelman et al., 2013) Ancak DNK solüsyonu perfüzyonistlerce de hazırlanabildiği için kullanım kolaylığı sağlar ve maliyet olarak daha düşüktür. Çeşitli yayınlarda, cerrahinin kesintiye uğramadan devam ettirilmesi nedeniyle bu vakalarda kros klemp sürelerinin ve KPB sürelerinin kısa olduğu bildirilmiştir. Bu da hastaların iskemiye maruz kalma sürelerini azaltmaya olumlu katkı sağlar.(Misra et al., 2021)

Misra ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan bir meta-analizde tek doz DNK'nin ve multidoz kan kardiyoplejisinin erişkin kalp cerrahisindeki sonuçları karşılaştırılmıştır. 29 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde mortalite, aortik klemp ve KPB süresi, kros klemp kaldırıldıktan defibrilasyon gereksinimi, miyokardiyal enzim düzeyleri, postoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) araştırılmıştır. Postoperatif morbiditeler; akut böbrek yetmezliği, atriyal fibrilasyon, inme, düşük kardiyak debi, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastanede yatış süreleri karşılaştırılmıştır. Postoperatif morbiditeler ve EF her iki grup benzer bulunmuştur. Mortalite açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak DNK verilen grupta kros klemp ve KPB süresi daha kısa ve total verilen kardiyopleji dozu daha az bulunmuştur. Erişkin kalp cerrahisinde DNK kullanımının standart

kardiyoplejiye iyi bir alternatif olduğunu, yeterli ve etkili miyokardiyal koruma sağladığını bildirmişlerdir.(Misra et al., 2021)

Lenoir ve arkadaşları ise del Nido solüsyonunun kullanıldığı kompleks aortik patolojiler nedeniyle opere edilen 283 hastanın sonuçlarını kan kardiyoplejisi kullanılan 110 hasta ile karşılaştırmıştır. Uzamış KPB sürelerinde dikkatli olunması gerektiğini, del Nido kullanılan grupta miyokardial iskeminin daha fazla olduğunu ancak bu durumun postoperatif sonuçlara yansımadığını bildirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda beklenen iskemi süresi 150 dakikaya kadar olan hastalarda DNK'nin kullanılmasını, ancak 150 dakikayı aşması beklenen vakalarda yıllardır kullanılmakta olan standart intermittant kardiyoplejinin daha güvenli olabileceğini belirtmişlerdir.(Lazar, 2021; Lenoir et al., 2021; Sellke, 2021)

SONUÇ

Sonuç olarak açık kalp cerrahisinde DNK solüsyonunun kullanımının güvenli ve etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular DNK kullanılan hastalarda kros klemp kaldırıldıktan sonra genellikle kalbin spontan çalıştığı, defibrilasyon ihtiyacının standart kan kardiyoplejisine göre daha az olduğudur. Bu da DNK'nin miyokard korumasını etkin bir şekilde sağladığını, iskemi reperfüzyon hasarını sınırladığını ve iskemi sonrasında reperfüzyon döneminde miyositteki ATP depolarını iyi rezerve ettiğini göstermektedir. Del Nido kardiyoplejisi ve standart kan kardiyoplejisi kullanılan çeşitli hasta gruplarında mortalite ve morbidite oranları benzer bulunmuştur bu sebeple araştırmacıların çoğu DNK solüsyonunun erişkin kalp cerrahisi operasyonlarında rutin olarak kullanılabileceği görüşündedir.

Kaynakça:

1. Abah, U., Garfjeld Roberts, P., Ishaq, M., & De Silva, R. (2012). Is cold or warm blood cardioplegia superior for myocardial protection? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14(6), 848–855. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs069>
2. Ad, N., Holmes, S. D., Massimiano, P. S., Rongione, A. J., Fornaresio, L. M., & Fitzgerald, D. (2018). The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 155(3), 1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.146>
3. Brown, P. S., Holland, F. W., Parenteau, G. L., & Clark, R. E. (1991). Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 51(3), 359–366; discussion 367. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)90845-h](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)90845-h)
4. Constantine Athanasuleas, & Gerald D. Buckberg. (n.d.). Myocardial protection and cardioplegia. In *Cardiopulmonary Bypass* (2009th ed., Vol. 1, pp. 80–91). Cambridge University Press.
5. Cordell, A. R. (1995). Milestones in the development of cardioplegia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 60(3), 793–796. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00570-B](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00570-B)
6. del Nido, P. J. (1997). Myocardial protection and cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *The Annals of Thoracic Surgery*, 64(3), 878–879. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00696-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00696-6)
7. Dobson, G. P., & Jones, M. W. (2004). Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127(3), 794–805. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01192-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01192-9)
8. Edelman, J. J. B., Seco, M., Dunne, B., Matzelle, S. J., Murphy, M., Joshi, P., Yan, T. D., Wilson, M. K., Bannon, P. G., Vallely, M. P., & Passage, J. (2013). Custodiol for myocardial protection and preservation: A systematic review. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2(6), 717–728. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.10>
9. Fey, K. H., Follette, D. M., Mulder, D. G., Maloney, J. V., & Buckeberg, G. D. (1979). [Reduction of myocardial reperfusion damage using hypocalcemic, hyperkalemic, alkaline blood during post-ischemic oxygen resaturation]. *Chirurgisches Forum Fur Experimentelle Und Klinische Forschung*, 39–42.
10. Gay, W. A., & Ebert, P. A. (1973). Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, 74(2), 284–290.

11. Gibbon, J. H. (1978). The development of the heart-lung apparatus. *American Journal of Surgery*, 135(5), 608–619. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(78\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(78)90119-8)
12. Govindapillai, A., Hua, R., Rose, R., Friesen, C. H., & O'Blenes, S. B. (2013). Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 146(4), 940–948. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.05.032>
13. Hearse, D. J. (1980). Cardioplegia: The protection of the myocardium during open heart surgery: a review. *Journal De Physiologie*, 76(7), 751–768.
14. Hearse, D. J., Stewart, D. A., & Braimbridge, M. V. (1976). Cellular protection during myocardial ischemia: The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*, 54(2), 193–202. <https://doi.org/10.1161/01.cir.54.2.193>
15. Kim, K., Ball, C., Grady, P., & Mick, S. (2014). Use of del Nido Cardioplegia for Adult Cardiac Surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion Implications. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 46(4), 317–323.
16. Lazar, H. L. (2021). Commentary: The role of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: The jury is still out. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 162(2), 523–525. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.01.062>
17. Lenoir, M., Bouhout, I., Jelassi, A., Cartier, R., Poirier, N., El-Hamamsy, I., & Demers, P. (2021). Del Nido cardioplegia versus blood cardioplegia in adult aortic root surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 162(2), 514-522.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.01.022>
18. Li, Y., Lin, H., Zhao, Y., Li, Z., Liu, D., Wu, X., Ji, B., & Gao, B. (2018). Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 64(3), 360–367. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000652>
19. Lubicz, S., & Sullivan, M. J. (1991). Warm blood cardioplegia as an adjunct to myocardial preservation during coronary artery bypass grafting. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61(2), 127–132. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1991.tb00188.x>
20. Matte, G. S., & del Nido, P. J. (2012). History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 44(3), 98–103.

21. Misra, S., Srinivasan, A., Jena, S. S., & Bellapukonda, S. (2021). Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery With del Nido Versus Blood Cardioplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung & Circulation*, 30(5), 642–655. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.016>
22. Norain Moorjani, Nicola Viola, (2), & Sunil K. Ohri, (son). (2011). Myocardial Protection. In *Key Questions in Cardiac Surgery* (1st ed., Vol. 1, pp. 243–253). tfm Publishing.
23. O'Blenes, S. B., Friesen, C. H., Ali, A., & Howlett, S. (2011). Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 141(3), 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.004>
24. Ömeroğlu, SN, Güler, M., & Yakut, C. (2004). Ömeroğlu, SN., Güler, M., Yakut, C. *Miyokardiyal Koruma.*, 5, 166–174.
25. Özkara, T., Kaygın, M. A., Ergün, S., Limandal, H. K., Diler, M. S., Dayı, H. I. Ç., Yıldız, Z., & Dağ, Ö. (2023). Myocardial Protection in Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: Del Nido versus Blood Cardioplegia. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 38(2), 259–264. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2022-0093>
26. Powell, W. J., DiBona, D. R., Flores, J., & Leaf, A. (1976). The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation*, 54(4), 603–615. <https://doi.org/10.1161/01.cir.54.4.603>
27. Şahin Şenay, & Cem Alhan. (2008). Kardiyopleji çeşitleri ve kardiyopleji verme teknikleri. In *Ekstrakorporeal Dolaşım* (2008th ed., Vol. 1, pp. 222–236). Eflatun Yayınevi.
28. Sellke, F. W. (2021). Commentary: Del Nido cardioplegic solution: Is it really better than any other? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 162(2), 525–526. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.01.061>
29. Sertaç Çiçek, & Ahmet Hulusi Arslan. (2008). Konjenital kalp hastalıkları ve pediatrik perfüzyon. In *Ekstrakorporeal Dolaşım* (1st ed., Vol. 1, pp. 324–340). Eflatun Yayınevi.
30. Shu, C., Hong, L., Shen, X., Zhang, W., Niu, Y., Song, X., Kong, J., & Zhang, C. (2021). Effect of Del Nido cardioplegia on ventricular arrhythmias after cardiovascular surgery. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01844-z>
31. Temizturk, Z., Azboy, D., & Uysal, A. (2021). The Effects of Amino Acids Enriched Del Nido Cardioplegia on Myocardial Leucocyte Accumulation and Ventricular Functions in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass

- Grafting Surgery. *The Heart Surgery Forum*, 24(1), E038–E047.
<https://doi.org/10.1532/hsf.3265>
32. Teoh, K. H., Christakis, G. T., Weisel, R. D., Fremes, S. E., Mickle, D. A., Romaschin, A. D., Harding, R. S., Ivanov, J., Madonik, M. M., & Ross, I. M. (1986). Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 91(6), 888–895.
33. Ufuk Demirkılıç. (2008). *Kardiyopulmoner bypas ve kısa tarihçesi* (1st ed., Vol. 1). Eflatun Yayınevi.
34. Yüksel Atay, Faik Fevzi Okur, & Mehmet Fatih Ayık. (2013). *Kalp cerrahisinde miyokard koruması* (2nd ed., Vol. 1). MN Medikal Nobel Tıp Kitabevi.

Bölüm 22

Doğum Ağrısının Yönetiminde Kullanılan Non-Farmakolojik Yöntemler ve Ebelerin Rollerini

Elif Ece TUğSUZ AY¹

şükran YEDİEL ARAS²

¹ Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Bölümü. midwife_eet@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi; Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Ebelik Bölümü. s.yediel@hotmail.com

ÖZET

1.GİRİŞ

Doğum ağrısı kadınların yaşamları boyunca tecrübe ettikleri en şiddetli ağrı türüdür. Doğum esnasında algılanan ağrı, doğum eylemi ile ilgili bilgi veren doğal bir sürecin parçasıdır. Ancak arka planda huzursuzluk, rahatsızlık, sinirlilik gibi anneyi zorlayan duyuşsal farklılıklarda meydana gelmektedir. Günümüzde bu bireysel farklılıklar göz ardı edildiğinde, doğumun doğal bir süreç olmaktan uzaklaştığı ve doğum ağrısının giderilmesi için müdahale ve sezaryen gibi yöntemlerin uygulandığı görülmektedir. Doğum ağrısının giderilmesinde basit ve ucuz olan ayrıca kadınların içlerinde zaten var olan güçlerini ortaya koyabilen noninvaziv yöntemlerin, anne ve fetüs sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Tandoğan ve Oskay 2021).

Nonfarmakolojik yöntemler; ilaç kullanılmaması, kolay uygulanabilir olması, anne ve fetüs açısından risk oluşturmaması ve alerjik reaksiyon gelişmemesi sebebiyle tercih edilmektedir. Bu yöntemlerin kullanımındaki amaç doğum esnasında yaşanan ağrının en aza indirgenmesi ve doğum eylemine pozitif bakılmasının sağlanmasıdır. Doğum sırasında ağrının hafifletilmesine bağlı olarak doğumun olumlu deneyimlenebilmesi kadın sağlığı açısından önemli bir konudur (Uyanık 2019).

Çalışmamızda; doğum esnasında doğum ağrısının yönetimi için farmakolojik yöntemlere başvurmadan, anne ve fetüsün iyilik halini koruyarak, doğumun doğal ve fizyolojik işleyişini bozmadan kullanılabilen nonfarmakolojik yöntemlerin derlenmesi amaçlanmıştır.

2. AĞRI KAVRAMI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), insan bedeninde herhangi bir bölgeye bağlı reel ya da olası doku hasarıyla bağlantılı veya bağlantısız kişiye bağlı emosyonel bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Kişilerin ağrıyı algılaması, ağrıyı tolere edişi, dayanma gücü farklıdır. Bu durum “ağrı eşiği” olarak isimlendirilmektedir. Ağrı eşiğinin belirlenmesinde bireyin yaşadığı coğrafya içinde bulunduğu toplum ve bu toplumun kültürel değerleri, yaşam tarzı, eğitim durumu, bakış açısı, cinsiyeti, inancı, dili etkili olmaktadır (Aslan 2020).

3. DOĞUM EYLEMİ VE DOĞUM AĞRISI

3.1. Doğum Eyleminin Tanımı ve Doğum Ağrısının Kaynağı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) normal doğumu; “37-42 gestasyonel haftasında eylemin spontan başladığı, gebeliğin başından doğum anına kadar gebeliğin düşük riskle devam ettiği, doğumun verteks pozisyonunda bebeğin ve annenin sağlıklı kavuştuğu doğum” olarak tanımlanmıştır (Berkiten Ergin ve Kömürcü 2009).

Uluslararası Ebelik Konfederasyonu (ICM), normal doğumu “anne ve bebeğin bedensel iyilik ve ruhsal iyilik ile paralel ilerlediği benzeri olmayan dinamik bir süreç” olarak ifade etmiştir (Yeşilçiçek Çalık ve Coşar Çetin 2018).

Doğum ağrısının dört farklı kaynağı olduğu bildirilmektedir. Bunlar;

1. Dokuda iskemi: Uterusa giden kan akımı ve oksijen miktarı azalır. Aneorobik metabolizmanın aktifleşmesiyle kramplar meydana gelir.
2. Servikal Dilatasyon: Uterusta bebeğin çıkışı için gerçekleşen açıklıktır. Ağrıya gerçekte bu açıklığın neden olduğu ileri sürülmektedir.
3. Pelvik Yapılardaki Baskı ve Çekilme: Fallop tüpleri, overler, ligamentler, mesane ve perine üzerindeki baskı ve çekilmelerde ağrıya sebep olmaktadır.
4. Vajinanın ve Perinenin Distansiyonu; Fetüsün intrauterin ortamdan ekstrauterin ortama geçiş için doğum kanalından yavaş yavaş inişi ile gerçekleşen bu durum bebeğin artan baş basısıyla annede yanma, yırtılma, ayrılma hissi oluşturmaktadır (Berkiten Ergin 2013).

3.2. Doğum Ağrısının Evrelere Göre Fizyolojisi

Doğum eylemi dört evreden oluşur. Bu evreler sırasıyla şunlardır.

A- Açılma-Dilatasyon Evresi:

Düzenli uterus kaslarının kasılmasıyla serviksin efasman ve dilatasyonunun tamamlanmasına kadar geçen süredir. Eylemin en uzun bölümüdür. Üç fazda incelenir.

- **Latent Faz:** Uterus kaslarının düzenli kontraksiyonlarıyla başlayan bu faz 3-5 cm dilatasyona ulaşınca sonlanır.
- **Aktif Faz:** Dilatasyonun 3-5 cm'e ulaşmasıyla başlayan faz düzenli kontraksiyonlarla 7-8 cm'e gelene kadar devam eder ve fetal iniş gerçekleşmeye başlar (Ejder Apay ve Akpınar 2022).
- **Geçiş Fazı:** Dilatasyon 7-8 cm olunca başlar, 10 cm olunca sonlanır. Fetüs kanaldan aşağı doğru iner ve kontraksiyonlar 2-3 dk'da bir olur ve sıklaşır. Şiddeti artar. 10 dk'da 2-3 kontraksiyon görülür (Özkan ve Bilgin 2019).

Doğumun ilk evresinin sonlarına doğru perineal bölgede ağrının başlaması, doğumun ikinci evresinin başladığını ve fetusun ilerlediğini göstermektedir (Berkiten Ergin 2013).

B-Ekspulsiyon-Atılma Evresi:

Tam dilatasyonla (10cm) başlayan bu evre, bebeğin dünyaya gelişiyle sonlanır. Nulliparlarda ekspulsiyon 30 dk ile 3 saat aralığında gerçekleşirken, multiparlarda 5-30 dk aralığında gerçekleşmektedir (Charles 2018).

C-Halas- Plasantanın Ayrılması Evresi:

Fetüsün intrauterin ortamdan ekstrauterin ortama geçişiyle başlar ve plasantanın ayrılmasıyla sonlanır. Plasantanın implante olduğu yerden ayrılmasıyla gelen kanama dönemin en dikkat edilmesi gereken noktasıdır. 3. evrenin tamamlanmasıyla uterus kontrakte ve sert şekilde ele gelmelidir (Dereli Yılmaz 2017).

D-Kanama Kontrol Evresi:

Plasenta ve eklerinin ayrılmasından sonraki 4 saati kapsar. Kan kaybı ve uterusun toparlanması hayati önem arz ettiği için muayeneler düzenli yapılmalıdır (Vural 2016). Artık gebeliğin sonlanmasıyla annenin bütün vücut sistemi eski haline dönmeye başlar (Dereli Yılmaz 2017). Ebeler, postpartum dönemde anne ve bebeği yakın takip etmelidir. Anneye yara bakımı, emzirme danışmanlığı, ağrı yönetimine yönelik eğitimler vererek annelerin daha kolay adapte olmasına destek olmalıdır. (Vural 2016).

3.3. Doğum ağrısını etkileyen diğer faktörler

Kadınların doğumdaki ağrılarını, psikolojik ya da fizyolojik birçok sebep etkileyebilmektedir (Berkiten Ergin 2013).

4. DOĞUM AĞRISINI AZALTMADA KULLANILAN FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Parenteral opioid analjezikler ve sedatifler plasentayı kolayca geçebildiği için ve fetal etkiye sebep olabilirler. Fetal depresyon korkuları bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Sürekli destekleyen katılımcılar ve uygun psikolojik hazırlık ile anne adayının doğum sancısı ve doğumu esnasında duyacağı endişe, korku ve anksiyeteyi çoğunlukla en minimuma düşürür. Bazen bu faktörlerin varlığında bile birçok kadın anksiyetelerinin azaltılması için farmakolojik yardım istemektedirler (Güneş 2011). Doğum ağrısının hafifletilmesi için kullanılan farmakolojik yöntemler şöyle sıralanmaktadır:

4.1. Sistemik Etkili Yöntemler

İnhalasyon Analjezisi: Gebenin bilincini kaybettirmeden, anne ve bebek üzerindeki olumsuz etkileri az düzeyde olan ve ihtiyaç duyulduğunda ağrıyı hızla geçirebilen bir yöntemdir. Bu yöntemle annenin uyanık, koopere ve laringeal reflekslerinin aktif olması gerekir (Bishop 2007).

Opioidler: Doğumda kullanılan analjezikler içinde ağrı toleransını artıran etkili bir yöntemdir. Fakat plasentadan geçtikleri için neonatal strese neden olmaktadır (Süğür ve ark. 2020).

Sedatif Trankilizanlar: Annenin anksiyetesini azaltmak amacıyla bir narkotik ile birlikte barbitüratlar, fenotiyazin türevleri ve benzodiazepinlerin kullanıldığı bir yöntemdir (İsaoğlu ve Alıcı 2009).

4.2. Bölgesel Etkili (Rejyonel) Yöntemler:

Periferik Bloklar: Periferik bloklar serviks enjekte edilen lokal analjezikler, vajina ve perine analjezi için kullanılan ajanlardan oluşur.

- **Lokal İnfiltrasyon:** Epizyotomi öncesi kullanılır. Enjeksiyonun yapılmasıyla doğum arasındaki sürenin az olması ve düşük doz kullanılmasına rağmen uteroplental geçişe sebep olmaktadır (İsaoğlu ve Alıcı 2009).
- **Pudental Blok:** Doğumun ikinci evresinde perineal anestezi amacıyla kullanılır (Şentürk Yazıcı 2009)
- **Paraservikal Blok:** Doğumun sadece birinci evresinde etkili olmasıyla beraber vajen forniksine uygulanır.

Santral Bloklar: Santral bloklar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- **Kaudal Blok:** Yüksek dozda lokal anestezi kullanımını gerektirmesi ve yüksek dozunda toksik reaksiyon riskini artırması sebebiyle birinci evrede ağrıyı geçirici etkisi gözlenmez. Genellikle ikinci evrede idealdir (Moralar ve ark. 2011).
- **Epidural Blok:** Travaydaki ağrıyı giderebilmesinin yanı sıra annenin doğuma her yönden aktif katılım göstermesinden dolayı kullanılan bir yöntemdir (Gaiser 2012).
- **Spinal Blok:** Spinal anestezi doğumdan hemen önce lokal anesteziğin L2-L5 arası intervertebral aralıklardan birinden direkt olarak serebrospinal sıvıya enjekte edilmesidir (Şentürk Yazıcı 2009).
- **Kombine Spinal Epidural Blok:** Etkisinin çabuk başlaması ve gebenin hareketini engellememesinden dolayı ve doğum analjezisinde kullanılan ekipmanların da gelişmesiyle yaygınlaşan bir yöntemdir (Berkiten Ergin ve Kömürcü 2009).

4.3. Genel Anestezi:

Çoğunlukla komplikasyonlu vajinal doğumlarda tercih edilir (İsaoğlu ve Alıcı 2009).

5. DOĞUM AĞRISINI AZALTMADA KULLANILAN NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Tek başlarına bedende doğal endorfin ve morfin salgılatarak ağrının hafifletilmesinde etkili olan yöntemlerdir (Uyanık 2019). Doğum ağrısında kullanılan non-farmakolojik ağrı kontrol yöntemleri gevşeme, ruhsal uyarılma, tensel uyarılma ve solunum teknikleri olmak üzere dört grupta toplanmaktadır. Bu gruplandırma Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Non-Farmakolojik Ağrı Kontrol Yöntemleri

GEVŞEME	MENTAL UYARILMA	TENSEL UYARILMA	SOLUNUM TEKNİKLERİ
Biofeedback Hareket/ Pozisyon Hipnoz Akupunktur Akupress Müzik Haptonomi (Avcıbay ve Alan 2011)	Odaklanma Dikkat Dağıtma Hayal Kurma (Avcıbay ve Alan 2011)	TENS İntradermal Sıvı Enjeksiyonu Yüzeysel Soğuk Sıcak Uygulama Hidroterapi- Duş/Banyo Masaj Aromaterapi (Avcıbay ve Alan 2011)	Dick Read Lamaze Metodu (Avcıbay ve Alan 2011)
Yoga (Akarsu ve Rathfsch 2018)			Bradley Metodu (Şeker 2006)
Refleksoloji (Topçu ve Dişsiz 2018)			

5.1. Gevşeme Teknikleri

Biofeedback

Belirli bir kaynaktan çıkan iletinin, yeniden biçimlendirilmesi, duruma, olaya, iletiye göre şekil verilmesi ve tekrar kaynağa gönderilmesine “biofeedback” denir (Avcıbay ve Alan 2011). Biofeedback kadının doğum süresince izlenerek takipleri ve bedeninde meydana gelebilecek fizyolojik değişimler hakkında bilgi verir. Kontraksiyonlar geldiğinde kadının verilen bilgiyi uygulaması amaçlanır. Bu şekilde kadının ilgisi ve dikkati farklı yöne çekilerek ağrı algısı azaltılır (Özçerezci Güner ve Kavlak 2016).

Hareket/ Pozisyon

Yapılan çalışmalara göre doğum süresince, kadına aktif hareketli olması ve yerçekimi ile uyumlu davrandığı pozisyonlar önerildiği halde günümüzde yatağa bağımlı halde takibi tercih edilerek anne pasifleştirilmektedir. Lawrence ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 5218 kadın doğum eylemi sırasında incelenmiş, aktif hareket ve istediği pozisyonları uygulayan kadınların pasif kalan

kadınlara oranla, 1.evrenin 1saat 22 dk kısaldığı, sezaryen oranının azaldığı, epidural ihtiyacının azaldığı saptanmıştır (Lawrence ve ark. 2013).

Hipnoz

Kelime olarak eski Yunancada “uyumak” manasına gelen “hipnoz” 19. yüzyılın başlarından beri doğum ağrısını azaltmak için kullanılmıştır. Bu teknik önemli kabiliyetleri askıya alan ve bilinçaltına ulaşabilen derin fiziksel relaksasyon durumudur. Kaynaklarda hipnozun doğum gerginliğini ve kaygısını indirgediği ve ağrı kontrolünü sağlayarak, annenin hakimiyet duygusunu arttırdığı ve böylece farmakolojik analjezi ihtiyacını da azalttığı ifade edilmiştir (Mamuk ve Davas 2010).

Hipnozun kadınların doğumla ilgili eski inançlarını değiştirmelerine yardımcı olabileceği, bunun sonucunda güven duygusunun arttığı, kaygının azaldığı, kas gerginliğinin ve ağrının azaltılabileceği belirtilmektedir. Yani hipnozun ağrının duyusal bileşeni üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu varsayılmaktadır. Ağrı oluşmadan önce ağrı eşiğini yükselten teknikler kullanılarak ağrının az düzeyde algılanması sağlanmaktadır (Mongan 2022).

Akupunktur

Akupunktur felsefesine göre vücudumuzda bulunan Qi hayat enerjisi, meridyen olarak adlandırılan enerji kanallarında düzenli bir şekilde akmaktadır. Qi enerjisi meridyenlerde birbirlerine ters yönde ve uyum halinde olan Yin-Yang denilen 2 ayrı enerjiye dönüşebilir. Qi akışı ve Yin-Yang dengesini bozan ekzojen ve endojen etkenler birçok rahatsızlığa ve semptoma yol açar (Çayır 2019).

Akupunktur esasında bahsedilen enerji kanallarının, cilde açılan akupunktur noktalarının iğneyle uyarılmasıdır. Akupunktur noktalarının düşük elektriksel dirençlere sahip olduğu belirtilirken, iletkenliklerinin ise yüksek olduğu bildirilmiştir. Vücuttaki enerji akışına izin veren akupunktur noktalarının iğne ile uyarılması sonucu bedende dejenere olan enerji akışı düzene girer (Çayır ve Çınar Tanrıverdi 2022).

Doğum ağrısının kontrolünde SP6 noktasına (posterior malleous kemiğinin 3-4 parmak yukarısı) yapılan bası ağrı eşiğinin yükselmesini, kan akımının artmasını sağlar ve vücutta endorfin salınımını uyarır (İlknur ve Terzioğlu 2012).

BL-67 noktasına yapılan akupunktur uygulamasının doğumun 1. ve 2. fazını kısalttığı ifade edilmiştir.

Akupresür:

Akupunktur gibi iğne, elektrik vb. işlem gerektirmeden istenen bölgeye basınçla uyarı vererek kullanılan bu yöntem Çin tıbbından ortaya çıkmıştır.

Akupresür kan akışını düzenlerken, nörotransmitlerin salgılanmasını destekleyerek vücudun olağan işlevlerinin devam etmesine destek olur. Akupresür uygulamasının doğumda, kontraksiyonu artırdığı, doğum süresini azalttığı, doğum ağrısının kontrolünde fayda sağladığı ve postpartum dönemde emzirmeye katkısının olduğu belirtilmiştir. Akupresürde basınç; parmaklar (özellikle baş parmaklar) ve ellerle veya tarak, buz kesesi, tenis topu gibi farklı nesnelere de yapılabilir (Mamuk ve Davas 2010). Yeşilçiçek Çalık ve Kömürçü'nün yaptığı çalışmada, akupresür uygulanan gebelerin doğum ağrılarının azaldığı ve gebelerin konforlu bulunduğu bu yöntemi diğer gebelere önereceği bulgusuna bildirilmiştir (Yeşilçiçek Çalık ve Kömürçü 2014).

Literatürde LI4 noktasına (radial tarafta ikinci metakarpal kemiğin ortası) akupresür uygulamasının, doğum eyleminin süresini azaltmak ve algılanan doğum ağrısını indirmek için etkili olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada LI4 bölgesine yapılan buz uygulamasının doğum ağrısını azaltmadığı ama gebelerin rahatladıklarını söyledikleri gözlemlenmiştir. LI4 ve GB21 noktalarına yaklaşık 5-10 dakika kadar akupresür uygulanması doğum eyleminin ilerlemediği durumda bebeğin doğum kanalından ilerlemesine destek sağlayabileceği bildirilmiştir (Öztürk ve Saruhan 2008).

Müzik

İnsan vücuduna olumlu etkileri olan müziğin tarihi antik döneme kadar uzanmaktadır (Sezer 2011). Müziğin endorfin salgılamak, kasları gevşetmeye destek olmak, emosyonel duruma katkı sağlamak, kan basıncını düşürmek ve maternal iyiliği sağlamak gibi etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca doğumda stresi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Ölçer ve Oskay 2015).

Doğumda kullanılan müziğin postpartum kaygı ve ağrı düzeyini hafiflettiği, erken postpartum depresyon oranını azalttığı, annenin doğum hoşnutluğunu artırdığı ifade edilmiştir. Dolayısıyla kolay ulaşılabilir, eğlenceli, postpartum sonrası refah için kullanılacak non-farmakolojik bir yöntem olarak gösterilmiştir (Simavlı ve ark. 2014).

Haptonomi

Temas ve duyu yüklü bilim olarak tanımlanan haptonomi, Yunanca “hapsis” etkililik, “hapto” tedavi edici temas ve “nomos” kurallar terimlerinden köken almaktadır (Célestin ve Wanquet 2018). Hem gebelikte hem de doğum sonu dönemde uygulanan haptonominin, kadının psikolojik iyilik haline ve anne bebek sağlığına iyi geleceği düşünülmektedir. Anne ve bebeğin beden ve ruh sağlığını olumlu etkileyerek annenin fiziki ve ruhsal açıdan sıkıntılarını azaltabileceği bildirilmiştir (Özbek 2021).

Yoga

“Yoga” kelimesi “birleşme” veya “birlik” anlamına gelen, Sanskritçe “yug” kelimesinden köken alan bir terimdir. Beden, zihin ve nefes bütünlüğünü amaçlayan yoga, fiziksel hareketlerin nefes egzersizlerinin ve meditasyonun birlikte uygulandığı bir tekniktir (Akarsu ve Rathfsch 2018). Yoga doğumun fizyolojisine uygun destekleyici postür ve hareketleri içinde barındırır (Rathfisch 2015). Gebelikte yapılmaya başlanılan yoganın doğum için bedeni hazırladığı bildirilmiştir (Mamuk ve Davas 2010).

Yoga üzerine yapılan çalışmalarda gebenin kaygı, bel ağrısı ve uyku bozuklukları gibi durumlarda pozitif etki sağladığı gözlemlenmiştir. Gebelikten, doğum sonu sürecine kadar yoganın olumlu etkileri, ucuz olması ve kolay uygulanabilirliği açısından tercih edilebileceği belirtilmiştir (Alkan ve Özçoban 2017).

Refleksoloji

Refleksoloji; sinir yollarını uyararak kontraksiyonları düzenleyip artırarak doğum süresini kısaltıp ağrıyı yöneterek kaygıyı azaltmayı ve gevşemeyi amaçlar (Topçu ve Dişsiz 2018). Bu yöntemin ekonomik, etkin ve kolay bir şekilde kullanılabilen ebelik girişimi olarak doğumhanelerde yaygınlaştırılması gerektiği belirtilmektedir (Yılar Erkek ve Pasinlioğlu 2017). Mathew ve Francis’in yaptığı çalışmada refleksoloji uygulanan grupta doğum ağrısının önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (Mathew ve Francis 2016).

5.2. Mental Uyarılma Teknikleri

Odaklanma

Odaklanma; kişinin stresten uzak gevşeme teknikleriyle enerjisini doğuma yönlendirmesini sağlar. Ağrıya odaklanıldığında ağrı şiddetlenirken, kişinin hoşuna gidecek konulara doğru odağın değiştirilmesiyle ağrıya dayanma gücünün arttığı ve ağrı eşiğinin yükseldiği öne sürülmektedir. Dikkati başka yöne çekmek için kullanılan yöntemler arasında televizyon seyretme, şarkı söyleme, oyun oynama, solunum egzersizleri, konuşma ve düşünme gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca nefes egzersizleri ve gevşeme teknikleriyle de kişinin odağının değiştirilebileceği bildirilmiştir (Vural 2016).

Doğum esnasında ebelerin kadına “doğum kanalının genişleyip bebeğinin kolayca dünyaya gelişini hayal et” gibi canlandırmalar yaparak doğumu destekleyebileceği, böylece düşünsel olarak kadının doğum ağrısından uzaklaşacağı ve doğumu daha aktif ve rahat gerçekleştirebileceği ifade edilmiştir (Uludağ 2013).

Dikkat Dağıtma

Vücutta endorfin ve oksitosin artışını, adrenalin üretimini engelleyen bir tekniktir. Dikkati dağıtmada kullanılacak yöntemler dokunma, masaj, müzik, televizyon, telefon, resim vb. şeklinde sıralanabilir. Kadına doğum anında bir plajda olduğunu, mutlu olduğu bir ana gittiğini, bebeğinin dünyaya gelmek için uterus kaslarının serviksi açtığını, fetusun serviksi araladığı gibi düşünsel fikirleri aklında canlandırması istenebilir. Dua etme, şarkı söyleme ve geriye sayma gibi zihinsel aktifleşmeler sayesinde bazı kadınların dikkatlerinin dağıtılabileceği ifade edilmektedir (Rathfisch 2015).

Hayal Kurma

Ebe, kadından gevşemesini sağlayacak bir hayali düşlemesini ve o hayalin içinde yer almasını ister. Hayal gücü ağrı şiddetini azaltan duyuşsal imajlar geliştirmek amacıyla kullanılır. Hayal kurmak kasların gevşetilmesine ve ağrının azaltılmasına destek olur. Bu yöntem sayesinde kontraksiyonlar esnasında duyuşsal iletilerin beyin korteksindeki ağrı merkezine ulaşması engellenir (Rathfisch ve Güngör Satılmış 2019).

Kontraksiyonlarla birlikte bir çiçeğin açtığını, denizin dalgasını ve güneşin doğuşunu hayal etmesi söylenebilir. Kadını olumlu yönde etkileyen bir hayal göz ardı edilmeden, o hayali hatırlatacak sözlerin kullanılması bu teknikte ciddi önem arz etmektedir (Rathfisch 2015). Jallo ve ark. yaptığı çalışmada 12 hafta hayal kurma eğitimi alan kadınlarda stres belirtilerinin azaldığı, sakinliğin arttığı, kadınların bilinçli nefes egzersizi yapmaya başladığı, solunuma odaklanma sayesinde gevşeyerek ve sakin kalmayı başardığı gözlemlenmiştir (Jallo ve ark. 2015).

5.3. Tensel Uyarılma Teknikleri

TENS (Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu)

TENS düşük akımla, elle kontrol edilebilen elektrik enerjisi ile ağrıyı ileten liflerle ağrı iletmeyen reseptörleri uyararak ağrıyı azaltan bir yöntemdir. Bu mekanizma deri stimülasyonunun etkisiyle açıklanmaktadır (Mucuk ve Başer 2009). VAS (Vizuel Analog Skalası) değerlendirmesi “Ağrı yok” diye başlayıp “dayanılmaz ağrı” ile sonlanan görsel kıyaslama ağrı ölçeğidir. Njogu ve ark. deney ve kontrol grubu gebelerle yaptığı çalışmada; müdahale öncesi VAS değerlendirmesi yapılan deney grubu gebelerine TENS tedavi sonrası daha düşük VAS skorlarına sahip olduğu, aktif faz süresini kısalttığı ve doğum sürecinin etkilenmediği ve doğum sonu 2-24 saat sonra VAS skorlarının daha az olduğu saptanmıştır (Njogu 2021).

Bu yöntemin basit ve uzun süreli kullanılması, etkisinin kapatır kapatmaz bitmesi, maternal-fetal zararlarının olmaması ve kadının otokontrolünde olması avantaj sağlarken, ekonomik olmaması ve fetal mönitörlerler kullanılamıyor oluşu dezavantajları arasında yer alır (Mamuk ve Davas 2010).

Intradermal Sıvı Enjeksiyonu

Doğumda bele vuran sancuları ve ağrıyı azaltmak amacıyla 0,5- 0,1 ml steril su sakral bölgede 4 ayrı noktaya intradermal olarak enjekte edilir (Yılar 2014). Yapılan enjeksiyon farklı bir irritasyon oluşturarak yanma duygusunu tetiklediği için doğumda bele vuran ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (Mucuk ve Başer 2009). Olumsuz bir etkisinin olmayışı ve kolay uygulanabilir olduğu için tercih edilebilir (Uyanık 2019).

Uysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada intradermal steril su enjeksiyonu (İSSE) uygulanan, subkutan steril su enjeksiyonu (SSSE) uygulanan, plasebo grubu uygulamalı ve kontrol grubu gebeler olmak üzere 4 grup incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında, bel ağrısının azalmasında İSSE en etkili yöntem olarak bulunurken, İSSE ile SSSE uygulanan gebelerde ağrının kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir (Uysal ve ark. 2022).

Yüzeysel Soğuk ve Sıcak Uygulama

Soğuk Uygulama

Soğuk uygulamanın, ağrının azaltılması ile enflamasyon, ödem ve kas spazmının giderilmesi için kullanılabileceği bildirilmiştir (Kaçar 2020). Travayda gebenin çok terlediği, bunaldığı durumlarda soğuk uygulama kadının gevşemesine destek olabilir. Oluşan kas spazmını, inflamasyon ve ödemi kalın çaplı sinir liflerinin stimülasyonu ile derinin duyarlılığı azaltılıp, ağrının en aza indirgenmesi amacıyla soğuk uygulama kullanılabilir. Soğuk uygulama sıklıkla kadının alın, yüz, göğüs, bel, ellerine ve kollarına uygulanır. Soğuk su ile ıslatılmış petler yardımıyla kadının yüzü, göğsü, elleri ve kolları silinebilir. İçine buz parçaları doldurulmuş plastik eldivenler ya da hazır soğuk paketler sakral bölgeye yerleştirilebilir (Mucuk ve Başer 2009).

Soğuk uygulama ortalama 15-30 dk kadar yapılmalıdır. Ancak direk tene temas etmeyecek şekilde uygulanacak bölge ile soğuk kompres arasına, ısıyı eşit iletecek şekilde bir bez parçası veya bir havlu benzeri bir kumaş konulması önerilir. Bu esnada hijyene dikkat edilmelidir. Soğuk uygulamanın etkisini 4 aşamada göstereceği bildirilmiştir (Demir 2012). Bunlar;

- 1-3 dk içerisinde hastanın soğuğu hissetmesi
- 2-7 dk içinde ağrı, yanma ve uyuşukluk hislerinde azalma görülmesi

- 5-12 dk içinde ağrı-spazm döngüsünde kırılma meydana gelerek sinir liflerinin sayısının azalması
- 12-15 dk içinde vazodilatasyon meydana gelip hastanın ağrısının hafiflemesi şeklinde sıralanmaktadır (Demir 2012).

Sıcak Uygulama

Sıcak uygulamayla, kan dolaşımının arttığı, ağrıyı inhibe eden reflekslerin uyarılması, kaslarda gevşemeyi, yaraların hızla iyileşmesini ve bağ dokusunun elastikliğini arttırmak gibi bazı terapötik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Türkmen ve Oran 2019).

İskemi ve büyük sinir uçlarının uyarılmasıyla gelişen ağrıyı sıcak uygulama hafifletebilir. 40-45 °C'lik ısının tene temasıyla deri ısınır ve rahatlama sağlanır. Damarlarda oluşan genişleme, kan dolaşımını artırır ve impulsları stimüle eden hücre metabolitlerinin eliminasyonunu sağlar. Isı reseptörlerinin ağrıyı inhibe eden refleksleri etkilemesiyle kasılan kaslarda ve bu sebeple oluşan ağrıda rahatlama sağlanır (Mucuk ve Başer 2009).

Hidroterapi

Ağrının minimum seviyeye indirilmesi ve birçok hastalığın şifasının arandığı non-farmakolojik yöntemlerden olan su geçmişten günümüze kadar sağlığın geliştirilmesinde kullanılmaktadır (Güneş 2021). Yapılan çalışmalarda, hidroterapi alan kadınlarda anksiyete ve ağrı skorları daha düşük, doğum süresi daha kısa, indüksiyon ve epizyotomi ihtiyacının daha az olduğu belirlenmiştir (Kaçar 2020). Hidroterapi duş yöntemi yada suda doğum şeklinde uygulanabilir.

• Duş Yöntemi

Travaydaki bir gebenin vücut sıcaklığının üzerinde (32 °C. 42 °C arasında) bedeninin bir kısmını veya tamamını suya bırakarak bedeninde bulunan termoreseptörlerle ağrının azaltılması ve konforlu doğum gerçekleşmesi öngörülmektedir (Güneş ve Irmak Vural 2022).

• Suda Doğum

Suda doğum annenin otokontrolü ile doğum eylemi sürecinin gerçekleşmesine olanak sağlar. Doğum eyleminin suda gerçekleşmesi, fetüsün daha stressiz, yumuşak bir şekilde dünyaya gelmesini sağlarken, annenin ağrıyı hissetmesini ve emzirme sıkıntılarının da azalmasını sağlamaktadır. Suda gerçekleşen doğum eyleminde, doğumun neonatal sonuçlarını inceleyen iki güncel sistematik derleme ve meta-analizin sonuçlarına göre olumlu neonatal etki görülmesi de olumsuz etkisi olduğuna da rastlanılmamıştır (Uzunlar ve ark. 2017). Suyun rahatlatıcı etkisiyle oksitosin ve endorfin salınımının arttığı ve adrenalın

seviyesinin düştüğü belirtilmiştir. Kontraksiyonlar şiddetlenince hidroterapi sayesinde, kontraksiyon aralarında kasların gevşemesiyle ağrı azalmaktadır. Bu amaçla kullanılan doğum küveti veya doğum havuzunun 2 m çapında 70 cm yüksekliğinde olması ve suyun sıcaklığının vücut sıcaklığının üzerine çıkmaması gerektiği belirtilmiştir (De Angelis ve ark. 2020).

Masaj

Ağrı ve rahatsızlıkların giderilmesinde, friksiyon ve öflörāj teknikleriyle tedavi amaçlı kullanılan masaj, bugün bilinen en eski tedavi yöntemlerinden birisidir (Kara ve Ünver 2019). Masajla, derideki çevresel reseptörlerde oluşan uyarılar omurilik yoluyla beyne gider. Oluşan hoşnutluk kaslarda ve zihinde rahatlamayı beraberinde getirir (Mamuk ve Davas 2010). Masaj uygulamasının vücut üzerinde zihinsel, bedensel ve fizyolojik etkileri mevcuttur (Gönenç 2013).

Efloraj; kadın veya destekleyicisi tarafından, karın çevresine veya bacaklarına düzenli olarak çizgiler ve daireler çizilerek yapılan bir masajdır. Kadının kollarına, bacaklarına ve beline yukarı aşağı efloraj hareketleriyle yapılan masajın gevşetici etki sağladığı ifade edilmiştir (Karabulut 2014)

Tüm doğum boyunca masaja en çok ihtiyaç duyulan kısım, alt bel bölgesidir. Masaja uygun bir pozisyonla ve nefes egzersizleriyle düzenli bir şekilde bel masajı uygulanır. Öne diz çökme, sandalyede ters oturuş, yan yatış pozisyonları masaj için uygundur. Yan yatış ve oturma pozisyonları tercih edilirse dizler arasına ve başın altına yastık koyulmalıdır. Sakrokoksigeal alana kontraksiyonlarla uyumlu olacak şekilde basınç ve masaj yapılır. Kontraksiyonlar boyunca şiddetli basınçtan çoğu kadın rahatsız olmaktadır. Bu yüzden biraz daha hafif masaj yapmaya dikkat edilmelidir. Partnerin masaj yapmasıyla ve kullanılacak pudra ve esans yağların daha fazla etki sağlayabileceği bildirilmiştir (Mamuk ve Davas 2010).

Aromaterapi

Aromaterapi, aromatik bitkilerle üretilen esans yağların kokusuyla tedavi etme şeklidir. Kullanımı (M.Ö) 5000’li yıllara dayanan esans yağlar birçok alanda kullanılmaya devam edilmektedir (Köse ve ark. 2007).

Deney yapmakta olan Fransız Kimyager Doktor Gattefosse (1936), gaz lambasıyla elini yakmış ve lavanta yağı bulunan elindeki şişeden dökülen yağın elini hızla iyileştirdiğini görmüştür. Bunun üzerine yağların kanla lenf sistemine gelip hücreler arası sıvı yoluyla tedavi edici etki gösterdiğini ve yağların hücreleri çabuk iyileştirdiğini antiseptik özellik gösterdiğini tespit etmiştir (Berkiten Ergin ve Mallı 2019).

Saf esans yağlarının canlı organizmalar üzerinde birçok etkileri vardır. Emosyon ve duygu-durum kontrolü, demansiyel hastalıklarda kognitif bozukluğun düzeltilmesi, hafızanın artırılması, anksiyolitik, antidepresan, uyarılmışlık gibi birçok etkileri mevcuttur. Bu etkiler, başlıca koku yolu olan tractus olfactorius üzerinden limbik sistem ve hipotalamusa kadar uzanan bağlantılar vasıtasıyla gerçekleşmektedir (Köse ve ark. 2007).

Karabulut'un, aromaterapinin doğum eylemine etkisini incelediği çalışmada; doğum eyleminin latent fazında değerlendirilen ağrı ortalama puanları gruplar arasında anlamlı fark belirlenmezken, aromaterapi uygulanan grupta ise aktif ve geçiş fazında gebelerin doğum ağrısını daha az algıladıkları belirtilmiştir. Aromaterapi dahili (oral preparat, bitki çayı, sıvı şekilde oral), aromatik (inhalasyon, banyo) ve topikal (masaj) olmak üzere 3 farklı şekilde kullanılabilir. Doğumda yaygın kullanılan iki yağ; lavanta ve sığla esansiyel yağları olduğu ifade edilmiştir (Karabulut 2014). Yapılan bir çalışmada aromaterapinin doğum eyleminin süresinin kısaltılmasında etkili olduğu, aromaterapi uygulandıktan sonra multipar kadınlarda algıladıkları ağrıların stabil kalırken, nullipar kadınlarda ağrının azaldığı saptanmıştır (Yeşildağ ve Gölbaşı 2018).

5.4.Solunum Teknikleri

Dick Read

İngiliz kadın doğumcu Dick Read 1933 yılında doğum ve gebeliğin duygusal yönlerini anlatan kitabında, ilk defa "Doğal Doğum" sözünü kullanmıştır. Dick Read 'ın doğal doğum üzerine yorumu şöyledir: Doğum fizyolojiktir ve bu yönüyle ağrı verici değildir. Korku gerilime, gerilim de ağrıya neden olur. Dick Read bu görüşü ile İngiltere'de doğal doğumun öncüsü olmuştur (Mongan 2022).

Bu yöntem temelinde kadının içgüdülerini keşfetmesi amacıyla gevşemenin önemine vurgu yapar (Şeker ve Sevil 2015). Korku-gerilim-ağrı zincirinin eğitimle kırılarak doğum ağrısıyla başa çıkılabileceği söylenilmektedir (Dinç ve ark. 2014).

Lamaze Metodu

Uygulanmaya 1951'de obstetrisyen Fernand Lamaze ile başlanılan bu yöntem özünde; kişinin beyninin iletiyi alıp tahlil ettikten sonra hakikati cevaplamaya yönelik eğitilebileceğini barındırmaktadır. Dr. Lamaze' den önce bu yöntemi uygulayan Rus psikologlar bu yönteme bilincin kontrol edilmesi anlamına gelen Psikoproflaksi ismini vermişlerdir. Kadının, doğum ağrıları esnasında kendini gevşetip, bilinçli nefes alarak otokontrol sağlayabilmesi sonucu doğum süreci daha kısa sürer ve ağrı düzeyi azalır (Romano ve Lothian 2008).

Amerika’da Uluslararası Lamaze Organizasyonu’ nun (Lamaze International) kuruluşuyla Lamaze’ nin bir felsefe olduğu ifade edilmiştir. Bu felsefeye göre Lamaze 6 başlıktan oluşur. (Coşar ve Demirci 2012). Bunlar;

- Travay spontan başlamalıdır.
- Travay boyunca gebeye hareket ve pozisyon özgürlüğü sağlanmalıdır.
- Travay esnasında gebenin yanında desteğini görmeye istediği birinin ona eşlik etmesi sağlanmalıdır.
- Doğuma zorunlu olmadıkça müdahale edilmemelidir.
- Supine pozisyondan başka pozisyonları denemesi için anne desteklenmelidir
- Doğum eyleminden sonra anne ile bebeğin güvenli bağlanması sağlanmalı. Aynı zamanda emzirme sürecinin desteklenmesi amacıyla anne ve bebek bir arada tutulmalıdır (Üstünsöz ve Güngör 2005).

Doğum sürecine oryantasyonun ve uyumlanmanın algılanan doğuma olumlu etkileri söz konusudur. Coşar ve Demirci’nin yaptıkları bir çalışmada, doğum sürecini olduğu gibi kabullenmeye ve dışarıdan yapılacak girişimleri azaltmaya dayanan Lamaze felsefesinin, doğum algısını olumlu yönde arttırdığı saptanmıştır (Coşar ve Demirci 2012).

Bradley Metodu

Eş desteğinin ön plana çıktığı bu metotta, eşine ne şekilde yardımcı olabileceği anlatılarak, eşlerin etkili bir iletişim kurmaları amaçlanır (Şeker 2006). Bradley’e göre doğum yapan kadının karanlık, sessiz, sakin bir ortamda yalnız kalmaya, doğumun birinci evresince hareket özgürlüğünün olmasına, kontrollü solunum yapabilmeye, fiziksel gevşemenin sağlanmasına, gözler kapalı uykulu görünümde olmak gibi gereksinimlere ihtiyacı vardır (Onat ve Hotun 2010).

6. TRAVAYDA NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLERİN KULLANIMINDA EBELERİN ROLLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlıklı anne-bebek buluşmasının sağlıklı bir şekilde sağlanması için sağlık profesyonelleri tarafından mümkün olduğu kadar müdahalesiz ve güvenli bir doğum eyleminin gerçekleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak bunun olabilmesi için bazı önerilerde bulunmaktadır (Sayiner ve Özerdoğan 2009). Bu öneriler:

- Travay süresince gebe arzu ettiği hareketleri yapabilmelidir
- Travay süresince gebeye her türlü destek sağlanmalıdır.
- Travaya zorunlu olmadıkça müdahale edilmemelidir.
- Travay supine pozisyon dışındaki pozisyonlar için anne desteklenmelidir.

• Travay süresi tamamlandıktan sonra anne ile bebek aynı odada bulunmalıdır (Sayiner ve Özerdoğan 2009).

Doğum ağrısının doğumun normal seyrinin bir parçası olduğu ve çeşitli sebeplerden kaynaklanabileceği ebeler eğitimlerinde vurgulanmaktadır. Aynı zamanda doktorlar genellikle hastalık ve tedavi odaklı çalışırken, ebeler sağlıklı bir doğuma odaklanarak, doğum ağrısının normal süreçte olması gerektiğinin bilinci ile çalışırlar (Berkiten Ergin 2017). Ebelerin, doğumun ilerleyişini deneyim ve bilgileriyle otokontrol sağlayarak gebeye destek olmaları, non-farmakolojik yöntemler hakkında bilgi vererek seçim yapma imkanı tanımaları ve doğum sürecinde uygulanması konusunda destek vermeleri gerektiği vurgulanmaktadır (Mollart ve ark. 2019). Destekleyici bakımların sonucuna bakıldığında, müdahalesiz ve spontan vajinal doğumun sayılarının arttığı, APGAR skorunun yükseldiği, doğum eyleminin süresinin azaldığı ve annenin doğum deneyimindeki memnuniyetinin arttığı belirtilmektedir. Doğumhanede çalışan ebelerin non-farmakolojik yöntemler konusunda dikkat etmesi gereken noktalar şöyle sıralanabilir;

- Doğumhanede çalışan ebeler özellikle ilk bebeğini dünyaya getirmek üzere bekleyen annelere doğumunun kendine has ve özel gerçekleşeceği anlatılarak korkularından arınmasını sağlamalıdır. Ayrıca daha önce doğum yapmış olan kadınlarla doğum deneyimleri konuşularak non-farmakolojik yöntemlerden hangisinin kullanılabileceği belirlenmelidir.
- Ebeler, doğum eylemindeki gerginliği azaltmak için gebenin doğum eylemine aktif katılmasını sağlamalı ve sorumluluk alması için gerekli bilgilendirmeleri yapılmalıdır.
- Gebeye, gebelik süresi, doğumun başlama belirtilerini ve doğumun fizyolojisini anlatarak gerginliğin ve kaygıların doğum sürecini nasıl etkilediği aktarılmalıdır.
- Doğum ağrısında uygulanan non-farmakolojik yöntemler hakkında mümkünse doğumdan önceki süreçte eğitimler verilmelidir. Eğitimin doğum öncesinde verilmemiş olması durumunda latent fazda eğitimin verilmesi gerekmektedir.
- Ebelerin bu yöntemlerin artı ve eksilerini, olası riskleri, uygulamaları anlatarak göstermeleri gerekir (Dağlar 2011).

Ebelerin anne adaylarına sağladıkları destekleyici bakım ile doğum memnuniyetinin ve normal doğuma yönelimin arttığı ve doğuma olan müdahalelerin azaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle uygulanan doğum desteği sayesinde toplum sağlığı göstergeleri olan maternal ve neonatal morbidite ve mortalite oranlarının azalması dolayısı ile sağlıklı bir toplumun gelişmesine

katkıda bulunulacağı ön görülmektedir (Gökçek ve Yazıcı 2022). Ebelik öğrencilerine non-farmakolojik yöntemler hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek ve farkındalık oluşturmak için yapılan bir çalışmada, öğrencilerin non-farmakolojik yöntemleri etkin kullanabilmeleri için kadının fizyolojisine, anatomisine ve normal doğuma ait bilgilerini uygulayarak pekiştirebilmesi ve hakimiyet sağlaması için gerekli olanakların sağlanması gerektiği vurgulanmıştır (Arslan ve Temiz 2019).

Nonfarmakolojik tekniklerin hala yeterli düzeyde duyulmamış olması, bu teknikleri uygulayan sağlık profesyonellerinin azınlıkta olması, etkin ve yetkin kaynak bulunamaması ve çalışmaların yeterli olmaması sebebiyle nonfarmakolojik kullanımına dair net bir bulgu bulunamamaktadır (Turan ve ark. 2010).

Sezer Yıldız' ın yaptığı çalışmada non-farmakolojik teknikleriyle ilgili eğitim ve sertifika alanların en çok ebe ve hemşirelerin olduğu ifade edilirken, bu teknikleri en çok sertifikalı ve eğitilmiş sağlık personellerinin uyguladığı belirtilmektedir. Ebe ve hemşirelerin doktorlara nazaran bu tekniklerin doğum ağrısında kullanımının faydalı olduğunu düşündükleri bildirilmiştir (Sezer Yıldız 2019).

Ebelerin, bu konuda olası riskleri, kar-zarar ilişkisini öngörebilmeleri ve mevcut tedaviyle etkileşimi göz önünde bulundurarak hareket etmeleri ayrıca hasta ve yakınlarından gelebilecek tüm soruları cevaplayabilecek yetkinlikte olmaları gerekmektedir. Ebelerin doğumda bu teknikleri kullanma konusundaki düşünceleri önem arz etmektedir. Bu tekniklerin holistik şekilde uygulamaya geçilebilmesi için temelinde eğitim düzenlemelerinin yapılması ve bu tekniklerin öğretilmesinin şart olduğu ifade edilmiştir (Köksoy 2008).

7. SONUÇ

Doğum eylemi bir kadının yaşamı boyunca tecrübe ettiği, önemli süreçlerin başında gelir. Doğum esnasında yaşanan ağrı deneyimi birçok kadının doğum korkusu yaşamasına ve sezaryen gibi ya da farmakolojik ajanların kullanılması gibi müdahalelere neden olmaktadır. Günümüzde doğum ağrısının azaltılmasına yönelik birçok non-farmakolojik yöntemin olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemlerin kullanımı ile doğumun daha rahat olabileceği, stres, ağrı vb. durumların azaltılabileceği vurgulanmaktadır. Non-farmakolojik yöntemlerin en önemli amaçlarından birisi de annenin doğuma aktif katılımının sağlanması, anne ve bebeğin iyilik halini koruyarak doğumun doğasına müdahale edilmeden doğal doğumla anne ve bebeğin buluşturulmasıdır. Normal doğumun savunucusu olan ebelerin belirli non-farmakolojik yöntemleri uygulaması bağımsız rolleri arasında yer almalıdır. Ancak belirli uygulamaları yapabilmek için sertifika ve

eğitim programlarının geliştirilmesi, aktif katılımların sağlanması, hizmet içi eğitimlerin yoğunlaştırılması gerekmektedir. Aynı zamanda eğitim-öğretim sürecinde öğrenci ebelerine non-farmakolojik yöntemler hakkında eğitimlerin verilmesi gerekmektedir. Uygun şartların sağlanması ve ebelerin görev yetki ve sorumluluk alanları içinde bu yöntemleri uygulama yetkilerinin olması doğumun daha az ağırlı ve daha doğal süreç içerisinde gerçekleşmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Akarsu, RH., ve Rathfsch, G. (2018). Sihirli bir yol: Gebelik yogası. *Smyrna Tıp Dergisi*, 57- 61.
- Alkan, E., ve Özçoban, FA. (2017). Yoganın gebelik, doğum ve doğum sonuçları üzerine etkisi. *Smyrna Tıp Dergisi*, (3), 64-71.
- Arslan, A., ve Temiz, G. (2019). Ebelik öğrencilerinin doğum ağrısının yönetiminde kullanılan nonfarmakolojik yöntemlere ilişkin bilgi, tutum ve davranışları. *Perinatoloji Dergisi*, 27(2), 77-88.
- Aslan, R. (2020). Ağrı duygusu ve tarihçesi. *Ayrıntı Dergisi*, 7(84), 57- 64.
- Avcıbay, B., ve Alan, S. (2011). Doğum ağrısı kontrolünde nonfarmakolojik yöntemler: Derleme. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 18-24.
- Berkiten Ergin A., ve Kömürcü, N. (2009). Doğum ağrısında farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 6(2), 29-35.
- Berkiten Ergin A., ve Mallı, P. (2019). Doğumda kullanılan aromaterapiler: Sistematik Derleme. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (2), 72-80.
- Berkiten Ergin, A. (2013). Doğum ağrısının fizyolojisi. Editör N. Kömürcü, *Doğum Ağrısı ve Yönetimi* (pp. 22–38), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi.
- Berkiten Ergin, A. (2017). Doğum ağrısıyla başetme (farmakolojik olmayan yöntemler). Editörler M. Demirgöz Bal, S. Dereli Yılmaz, *Ebelere Yönelik Kapsamlı Doğum* (pp. 69-98). Ankara, Akademisyen Kitabevi.
- Bishop J. T. (2007). Administration of nitrous oxide in labor: expanding the options for women. *Journal of midwifery & women's health*, 52(3), 308–309.
- Célestin- Lhopiteau I., Wanquet-Thibault P. (2018). Haptonomie, 2nd ed., Guide Des Pratiques Psychocorporelles: 25 Techniques (Relaxation, Hypnose, Art-Thérapie, Toucher, Etc.), Elsevier Masson, France, p. 186-190.
- Charles C. (2018). The midwife's labour and birth handbook. travay ve normal doğum. Editörler C. Öztürk, U. Yücel, A. Hadımlı, V. Chapman, C. Charles, *Ebelerin Travay ve Doğum El Kitabı*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Coşar, F., ve Demirci, N. (2012). Lamaze felsefesine dayalı doğuma hazırlık eğitiminin doğum algısı ve doğuma uyum sürecine etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(1).
- Çayır Y., Çınar Tanrıverdi EÇ. (2022). Kadın sağlığı ve hastalıklarında akupunktur. *Dicle Tıp Dergisi*, 49(1), 256-263.

- Çayır, Y. (2019). Akupunktur. Editörler A. Çiftçi, A. Özkara, S. Tursun, B. Demirel, B. Kekilli. *Bütüncül Tıp: Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Tanı ve Tedavi* (pp.183-184). Ankara, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
- Dağlar, G., ve Aydemir, N. (2011). Vajinal doğum ağrısının azaltılmasına yönelik nonfarmakolojik ebelik bakım uygulamaları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 20(1), 1-25.
- De Angelis, C., De Angelis, C., Santangelo, F., Saccone, G., Ioffredo, D., Cinzia Paino, JA., Di Spiezio Sardo, A. (2020). Suda doğum. *Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi*, 28(3).
- Demir, Y. (2012). Non-pharmacological therapies in pain management. In *Pain management-Current issues and opinions*. IntechOpen.
- Dereli Yılmaz, S. (2017). Doğumun dördüncü evresi ve postpartum dönem. Editörler M. Demirgöz Bal, S. Dereli Yılmaz, *Ebelere Yönelik Kapsamlı Doğum* (pp.138-168). Ankara: Akademisyen Kitapevi, Ankara.
- Dinç, H., Yazıcı, S., Yılmaz, T., Günaydın, S. (2014). Gebe eğitimi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 1(1), 68-76.
- Ejder Apay, S., Akpınar, F. (2022). Doğum eylemi. Editör E. Nazik, *Doğum, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği* (pp.325) Ankara, Akademisyen Kitapevi.
- Gaiser, R. (2012). Obstetric anesthesia. Editör SM. Pfeifer, *Obstetrics and Gynecology NMS* (pp.139-150). Philadelphia: Williams and Wilkens.
- Gökçek, A.İ., ve Yazıcı, S. (2022). Doğum desteği ve ebelik bakımı. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5 (1), 93-99.
- Gönenç İlknur, M., ve Terzioğlu, F. (2012). Doğum ağrısının yönetiminde kullanılan masaj ve aküpresürün gebelerin anksiyete düzeyine etkisi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(3), 129-144.
- Gönenç, İM. (2013). Doğum ağrısının yönetiminde kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden masaj ve aküpresür' ün algılanan doğum ağrısına, gebenin anksiyetesine ve maliyete etkisi. *HÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*.
- Güneş, M. (2021). Travaydaki Gebelere Uygulanan Hidroterapinin Doğum Endişesi ve Konfor Düzeyine Etkisi. *İMÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Güneş, M., ve Irmak Vural, P. (2022). Travayda gebelere uygulanan hidroterapinin doğum endişesi ve konfor düzeyine etkisi: randomize kontrollü bir çalışma. *YOBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(1), 36-45.

- Güneş, S. (2011). Doğum Analjesi için hasta kontrollü analjezide bolus ve devamlı remifentanil infüzyonlarının karşılaştırılması. *ÇÜ Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*.
- İsaoğlu, N., Alıcı, HA. (2009). Epidural Doğum Analjesisinde Düşük Doz Levobupivakain'e Morfin Eklenmesinin Maternal Ve Neonatal Etkileri. *AÜ, Tıp Fakültesi, Doktora Tezi*.
- Jallo, N., Salyer, J., Ruiz, R.J., French, E. (2015). Perceptions of guided imagery for stress management in pregnant African and American women. *Archives of psychiatric nursing*, 29(4), 249-254.
- Kaçar, N. (2020). Doğum ağrısının yönetiminde farmakolojik olmayan ebelik uygulamaları. *Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 113-130.
- Kara, E., ve Ünver, G. (2019). Masaj ve toparlanmaya etkileri. *Gaziantep Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*, 4(1), 28-49.
- Karabulut, H. (2014). Doğum Eyleminde Aromaterapinin Etkileri. *İÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Köksoy, S. (2008). Yataklı sağlık kuruluşlarında çalışan doktor, hemşire ve ebelerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini bilme ve kullanma durumları. *MÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Köse, E., Sarsılmaz, M., Ögetürk, M., Kuş, İ., Kavaklı, A., Zararsız, İ. (2007). Öğrenme davranışlarında gül esans yağ aromasının rolü: deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi*, 12(3), 159-162.
- Lawrence, A., Lewis, L., Hofmeyr, G.J., Styles, C. (2013). Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10).
- Mamuk R., Davas Nİ. (2010). Doğum ağrısının kontrolünde kullanılan nonfarmakolojik gevşeme ve tensel uyarılma yöntemleri. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 44(3), 137-144.
- Mathew, AM., Francis, F. (2016). Effectiveness of foot reflexology in reduction of labour pain among mothers in labour admitted at PSG. *International Journal of Nursing Education*, 8(3).
- Mollart, L., Stulz, V., Foureur, M. (2019). Midwives' personal views and beliefs about complementary and alternative medicine (CAM): A national survey. *Complementary therapies in clinical practice*, 34, 235-239.
- Mongan, MF. (2022). *Hypnobirthing a Celebration of Life. Hypnobirthing Mongan Yönetimi*, Editör A. Kalem Bakkal, İstanbul: Gün Yayıncılık.
- Moralı, DG., Türkmen, ÜA., Altan, A. (2011). Doğum analjesisini. *Ok Meydanı Tıp Dergisi*, 27(1), 5-11.

- Mucuk, S., ve Başer, M. (2009). Doğum ağrısını hafifletmede kullanılan tensel uyarılma yöntemleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(3), 61-66.
- Njogu, A., Qin, S., Chen, Y., Hu, L., Luo, Y. (2021). The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation during the first stage of labor: a randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 21(1), p.164.
- Onat Bayram, G., ve Hotun Şahin, N. (2010). Doğuma hazırlık eğitimi modelleri ve güncel yaklaşımlar. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 7(3), 36–42.
- Ölçer, Z., ve Oskay, U. (2015). Yüksek riskli gebelerin yaşadığı stresörler ve stresle baş etme yöntemleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 12(2), 85-92.
- Özbek, H. (2021). Gebelere uygulanan haptonominin algılanan stres, doğum korkusu ve prenatal bağlanma üzerine etkisi: randomize kontrollü deneysel çalışma. *SÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi.
- Özçerezci Güner, Ö., Kavlak, O. (2016). Doğum. Editörler Ü. Sevil, G. Ertem, *Perinatoloji ve Bakım* (pp.299-367). Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Özkan, AH., Bilgin, Z. (2019). *Kanıtla dayalı gebelik ve doğum yönetimi*, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Öztürk, CH., Saruhan, A. (2008). Gebelerde algılanan doğum ağrısının azaltılmasında ele uygulanan buz masajı etkisinin incelenmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 10(1), 18-37.
- Rathfisch, G. (2015). *Gebelikten anneliğe yoga* (pp.221-282). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Rathfisch, G., ve Güngör Satılmış, İ. (2019). Doğum eyleminde ağrıyla birliktelik. Editör N. Kızılkaya Beji, *Hemşirelere ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları* (pp.386). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Romano, AM., Lothian, JA. (2008). Promoting, protecting, and supporting normal birth: a look at the evidence. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: Jognn*, 37(1), 94–105.
- Sayiner, FD., ve Özerdoğan, N. (2009). Doğal doğum. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 2(3), 144-14.
- Sezer Yıldız, M. (2019). Doğumhanede çalışan sağlık profesyonellerinin doğum ağrısı kontrolünde kullanılan nonfarmakolojik yöntemleri bilme ve uygulama durumlarının belirlenmesi. *EOÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Sezer, F. (2011). Öfke ve psikolojik belirtiler üzerine müziğin etkisi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 8(1).

- Simavlı, S., Kaygusuz, I., Gumus, I., Usluogulları, B., Yildirim, M., Kafali, H. (2014). Effect of music therapy during vaginal delivery on postpartum pain relief and mental health. *Journal of Affective Disorders*, 156, 194–199.
- Süğür, T., Kızılateş, E., Kızılateş, A., İnanoğlu, K., Karslı, B. (2020). Doğum analjezisi: Epidural hasta kontrollü analjezi ile intravenöz hasta kontrollü analjezinin karşılaştırılması. *Agri/Journal of the Turkish Society of Algology*, 32(1).
- Şeker S. (2006). Doğuma hazırlık sınıflarının annenin doğum sonu fonksiyonel durumuna ve bebeğini algılamasına etkisi. *EÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*.
- Şeker, S., ve Sevil, Ü. (2015). Doğuma hazırlık sınıflarının annenin doğum sonu fonksiyonel durumuna ve bebeğini algılamasına etkisi. *Türkiye Klinikleri Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Özel Dergisi*, 1(1).
- Şentürk Yazıcı, F. (2009). Epidural analjezi ile doğumun travay ve fetüs üzerine etkileri. *SB, Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi*.
- Tandoğan, Ö., ve Oskay, Ü. (2021). Doğum ağrısının giderilmesinde rebozo tekniği. *Bandırma Onyediy Eylöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 39-44.
- Topçu, İ., ve Dişsiz, M. (2018). Doğum eyleminde kullanılan manipülatif ve beden temelli tamamlayıcı-alternatif yöntemler. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 1(2), 33–37.
- Turan, N., Öztürk, A., Kaya, N. (2010). Hemşirelikte yeni bir sorumluluk alanı: Tamamlayıcı terapi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 3(1), 103-10.
- Türkmen, H., ve Oran, NT. (2019) Sıcak uygulamanın doğum ağrısına etkisi. sistematik derleme. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 16(3), 225-233.
- Uludağ, E. (2013). Doğumda verilen destekleyici bakıma ilişkin kadının algısı ölçeği, *DEÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Uyanık, A. (2019). Doğum ağrısında nonfarmakolojik yöntemler ve hemşirelik. Editörler AS. Saracaloğlu , G. Hergüner, S. Saçan, *Anne çocuk sağlığı ve eğitimi* (pp.30-45). İstanbul: Güven Plus Grup Danışmanlık A.Ş. Yayınları.
- Uysal, C., Boz, İ., Salman, S. (2022). Doğum eyleminin aktif fazında yaşanan bel ağrısının yönetiminde steril su enjeksiyonunun etkisi. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma. *Dokuz Eylöl Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 15(2), 163-174.

- Uzunlar, Ö., Özel, Ş., Tokmak, A., Engin Üstün, Y. (2017). Alternatif bir doğum yöntemi; faydaları ve riskleri ile suda doğum. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 14(4), 187-191.
- Üstünsöz, A., Güngör, S. (2005). Antenatal eğitimin dünü ve bugünü. Editör O. Kadayıfçı, *Lamaze Yöntemi ile Doğuma Hazırlık ve Doğum* (pp. 7-20). Adana: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Vural, G. (2016). Doğum eylemi. Editör L. Taşkın, *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği* (pp.281-315). Ankara: Akademisyen Kitapevi.
- Yeşilçiçek Çalık, K., ve Kömürcü, N. (2014). SP6 noktasına akupresür uygulanan gebelerin doğum eylemine ve akupresür uygulamasına ilişkin görüşleri. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(1), 29-37.
- Yeşilçiçek Çalık, K., ve Coşar Çetin, FÇ. (2018). *Normal Doğum ve Sonrası Dönem*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Yeşildağ, B., ve Gölbaşı, Z. (2018). Doğum ağrısının yönetiminde nonfarmakolojik yöntemlerin etkinliğini değerlendiren lisansüstü tez çalışmalarının incelenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 104-111.
- Yılar Erkek, Z., ve Pasinlioğlu, T. (2017). Doğum ağrısında alternatif bir yöntem: ayak refleksolojisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 4(1), 53-61.
- Yılar, Z. (2014). Doğum eyleminde bel ağrısının hafifletilmesinde intradermal steril su enjeksiyonu. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(3), 179-186.

Bölüm 23

Diyet Polikliniğine Başvuran Bireylerin Bazı Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Aydın ve Mardin Örneği

Erkan POLAT¹

Ayşe Demet KARAMAN²

Serdal ÖĖÜT³

1 Diyetisyen; Bursa Yenişehir Devlet Hastanesi, Diyet Polikliniği, BURSA, polaterkn@gmail.com, 0000-0002-3356-1758

2 Prof Dr.; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, AYDIN, demet.karaman@adu.edu.tr, 0000-0001-9913-9763

3 Prof Dr.; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, AYDIN, serdal.ogut@adu.edu.tr, 0000-0001-8863-7249

ÖZET

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Mardin Devlet Hastanesi beslenme ve diyet polikliniğine kilo kontrolü için başvuran 172 bireyle yürütülmüştür. Çalışmanın amacı; ülkemizin farklı coğrafi bölgelerin de bulunan Aydın ve Mardin ilinde yaşayan bireylerin biyokimya kan parametrelerinin beslenme alışkanlığı ve obezite ekseninde karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Çalışmada bireyler Aydın ve Mardin’de yaşayan bireyler şeklinde iki gruba ayrılmış ve karşılaştırılmıştır. Danışanların biyokimya kan parametreleri kayıt altına alınarak veriler elde edilmiştir. Araştırmada elde edilen veriler çözümlenirken SPSS 24 paket programı kullanılmıştır. Mardin’deki bireylerin BKİ değerleri ile toplam kolesterol, LDL-K, TG ve günlük ekmek tüketimleri arasında pozitif korelasyon, açlık glukoz ve HDL-K değerleri ile BKİ arasında negatif korelasyon; Aydın’daki bireylerin ise BKİ değerleri ile toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve günlük ekmek tüketimleri arasında negatif korelasyon, açlık glukoz değerleri ile BKİ arasında negatif korelasyon söz konusudur($p<0,05$). Bireylere verilecek beslenme eğitimi ve uygulanacak yeterli ve dengeli beslenme planı ile kan parametrelerinde iyileşme sağlanabilir. Ülke bazında uygulanacak plan ve politikalar, giderek artan karbonhidrat ve yağ oranı yüksek tek tip beslenme stili yerini toplumun özelliklerine uygun yeterli ve dengeli beslenmeye bırakmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aydın, Mardin, Beslenme alışkanlığı, Beslenme durumu, Obezite

EVALUATION OF SOME BLOOD PARAMETERS OF INDIVIDUALS WHO APPLIED TO DIET POLYCLINIC: THE CASE OF AYDIN AND MARDIN PROVINCE

This study was conducted with 172 individuals who applied to Aydın Adnan Menderes University Training and Research Hospital and Mardin State Hospital nutrition and diet outpatient clinic for weight control. The aim of the study; The aim of this study is to evaluate the biochemistry blood parameters of individuals living in Aydın and Mardin provinces, which are located in different geographical regions of our country, by comparing them on the axis of nutrition habits and obesity. In the study, individuals were divided into two groups as individuals living in Aydın and Mardin and compared. Data were obtained by recording the biochemistry blood parameters of the clients. While analyzing the data obtained in the research, SPSS 24 package program was used. Positive correlation between BMI values and total cholesterol, LDL-C, TG and daily bread consumption of individuals in Mardin, negative correlation between fasting glucose and HDL-C values and BMI; There is a negative correlation between BMI values and total

cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG and daily bread consumption of individuals in Aydın, and there is a negative correlation between fasting glucose values and BMI ($p<0.05$). With the nutrition education to be given to the individuals and the adequate and balanced nutrition plan to be applied, improvement in blood parameters can be achieved. Plans and policies to be implemented on a country basis should leave the place of a uniform diet style with increasing carbohydrate and fat content to adequate and balanced nutrition suitable for the characteristics of the society.

Keywords: Aydın, Mardin, Nutritional habits, Nutritional status, Obesity

GİRİŞ

Bütün canlıların yaşamlarını idame ettirebilmeleri için beslenmeleri gerekmektedir (Yılmaz, 2017). Beslenmede amaç; ihtiyaç duyulan enerji ve besin öğelerinin her birinin kişinin yaşı, cinsiyeti, çalışma ve özel durumu göz önünde bulundurularak alınmasını sağlanmasıdır (Baysal, 2003).

Ülkemiz beslenme yönünden hem gelişmekte olan ülkelerin hem de gelişmiş ülkelerin beslenme sorunlarını bir arada yaşamaktadır. Türkiye’de beslenme durumunda önemli farklılıklar görülmesinin nedeni; bireylerin beslenme alışkanlıklarının bölgelere, mevsimlere, sosyo-ekonomik düzeye ve kentsel-kırsal yerleşim yerlerine göre çeşitlilik göstermesidir. Bunun önemli nedenleri arasında coğrafi konum, gelir dağılımındaki adaletsizlik, eğitim durumu gelmektedir. Bu sebepler bireylerin beslenme sorunlarını niteliğini ve sıklığı üzerinde etkili olmaktadır (Baysal, 2003).

Yeterli beslenme, kişinin vücudunun canlılığını ve çalışmasının sürdürülebilmesi için dışarıdan besin öğeleriyle alınan enerji olarak tanımlanır. Bu besin öğeleri karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerdir. Dengeli beslenme ise; alınan enerjinin besin öğeleri yönünden dengeli şekilde alınmasıdır (Baysal,2011).

Tüketilen besinlerin, bileşimleri ve öğünler arasında geçen süreye bağlı olarak sindirilmesi ve vücut tarafından kullanılması farklılık göstermektedir. Vücuda alınan besinlerin tüketim şekli, miktarı ve tüketim aralıklarına göre, vücudumuzda hormonal ve enzimatik birçok değişime sebep olmaktadır. Vücudumuz bu değişimlere ayak uydurarak yaşamı sürdürmektedir. Fakat uzun süreli açlıklar, aşırı beslenme ve tek yönlü beslenme sebebiyle organizmada meydana gelen değişimler sağlığın olumsuz yönde etkilenmesine sebep olacaktır.

Güneydoğu Anadolu bölgesinde Türkler ve Araplar yüzyıllarca aynı coğrafyada yaşadıkları için kültürel bakımdan birbirilerini etkilemiş ve kendilerine özgü yemek kültürü oluşmuştur. Arap beslenme kültürünün bir parçası olan

bol baharatlı ve acılı yemekler Güneydoğu Anadolu bölgesinde yemeklerin temelini oluşturmaktadır (Dilsiz, 2010).

Bölgede bulunan ürünlerin bir şekilde yemeklerde kullanılması zengin yemek çeşitlerinin oluşturmuştur. Yörede genelde etli yemekler yapılmaktadır. Küçükbaş hayvancılığın yaygın olması sebebiyle daha çok koyun eti tercih edilir. Yoğurdun et, sebze ve tahılla karıştırılmasıyla hazırlanan yemeklere oldukça sık karşılınmaktadır. Ayrıca tatlı olarak daha çok baklava ve kadayıf gibi şerbetli tatlılar tüketilmektedir (Akman, 1998; Denizer, 2008).

Yemeklerde yağ kullanımında genelde sarı yağ olarak adlandırılan sadeyağ kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra eskisi kadar rağbet görmese de kebab yapımında kuyruk yağı kullanılır. Zeytinyağı üretilmesine rağmen kullanımı çok azdır (Dilsiz, 2010).

Ege mutfağı Türkiye'nin lezzetli ve çeşidi bol mutfakları arasındadır. Ege bölgesinde yemek kültürünün temelini zeytinyağı oluşturur. Dolmalar, etli yemekler, pilav, sebzeler tamamen zeytinyağı ile hazırlanır. Tüketimi fazla olan bu yemekler genellikle soğuk olarak tüketilmektedir (Ertaş ve Gezmen, 2013).

Aydın mutfağında ise zeytinyağlı yemeklerinin yanında kefal, mercan, barbunya, çipura gibi zengin balık çeşitleri, incir, üzüm ve bunlardan elde edilen şaraplar, narenciye ürünleri bulunmaktadır. Pişmiş veya çiğ sebzelerden hazırlanan salatalar limon, sirke veya zeytinyağı ile tatlandırılır. Türk mutfağında salata malzemesi olarak kullanılan domates, soğan, biberin yanında baklagillerle hazırlanan piyazlar da tüketilmektedir (Şavkay, 1999). Ana öğün olarak sebzeler ve otlar ön plandadır. Bunlardan başlıca; hardal otu, çibes, tere, roka, ebegümece, şevketi bostan, keme diken, radika, kümüle, labada, arapsaçı, hindiba otları ile yemek veya yemeğe lezzet katmak için eklenmektedir (Öğüt, 2004).

Bu çalışmanın amacı; Türkiye'nin batısında ve güneydoğusunda yer alan iki farklı beslenme kültürüne sahip toplumunun beslenme alışkanlıklarının, kan parametreleri ile arasındaki olası ilişkilerin saptanmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyet Polikliniği'ne kontrol amacıyla başvuran 5537 kişi ve Mardin Devlet Hastanesi Beslenme ve Diyet Polikliniği'ne kontrol amacıyla başvuran 7144 kişi baz alınarak yürütülmesi planlanmıştır. 18-60 yaş arası kadın ve erkek her grupta 86 kişi olacak şekilde 172 bireyin beslenme bilgi ve düzeylerini, beslenme durumlarının araştırılması ve biyokimya bulguları ile beslenme durum saptanması amaçlanmıştır. Araştırma örneklemine dahil edilen bireylere, araştırmanın amacı açıklanarak çalışmaya katılmaları konusunda bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır

Araştırmanın örneklemini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyet Polikliniği ve Mardin Devlet Hastanesi Beslenme ve Diyet Polikliniği'ne hekimler tarafından yönlendirilen, rastgele seçilip, özel bir kriter aranmayan, 18 yaşından büyük, 172 birey oluşturmuştur. Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 92340882-050.04.04'nolu, 23.08.2017 tarihli "Etik Kurul Onayı" alınmıştır. Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: KÖMYO-18001)

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmaya katılan bireylerden elde edilen veriler değerlendirildiğinde Mardin'deki bireylerin %5,8'i zayıf, %20,9'u normal, %31,4'ü hafif şişman, %24,4'ü obez, %16,3'ü morbid obez; Aydın'daki bireylerin %2,3'ü normal, %36'sı hafif şişman, %53,5'i obez, %7'si morbid obez olduğu sonucuna varılmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Aydın ve Mardin İlindeki Bireylerin BKİ Dağılımı							
	BKİ GRUP	MARDİN		AYDIN		p	ki kare
		n	%	n	%		
Zayıf	<18,49	5	5,8	0	0		
Normal	18,5-24,99	18	20,9	2	2,3		
Hafif Şişman	25-29,99	27	31,4	31	36	0,001	30,64
Obez	30-34,99	21	24,4	46	53,5		
Morbid Obez	>35	14	16,3	6	7		

TURDEP-II çalışmasına göre obezite sıklığı %35,9 olarak bulunmuştur (Satman ve Grubu, 2011). TNSA(2013) verilerine göre ege bölgesindeki kadınların % 31,8'i kilolu, %31,4'ü şişman; Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kadınların %35,2'si kilolu, %28,8'i şişman, Türkiye genelinde ise kadınların %35,1'i şişman, %26,2'sinin şişman olduğu saptanmıştır (Çakır, 2008). METSAR araştırmasında ise kadınların %41,5'i kilolu, %39,9'u şişman, erkeklerin ise %41,5'i kilolu, %20,6'sı şişman olarak bulunmuştur (Kozan ve Abacı, 2007). Soydemir (2017) çalışmasında beslenme ve diyet polikliniğine başvuran bireylerin yeme tutumlarını araştırırken erkeklerin %40'ı kilolu, %60'ı şişman; kadınların %42,2'si kilolu, %42,2'si şişman sonucuna varmıştır (Soydemir, 2017). Bu çalışmamızda ise Mardin'deki bireylerin %31'ü kilolu, %40,7'si şişman; Aydın'daki bireylerin %36'sı kilolu; 60,5'i şişman olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Mardin’de yaşayan bireylerin BKİ değerlerinin biyokimyasal parametreler ve günlük ekmek tüketimi ile olan korelasyon ilişkisi Sperman Korelasyon katsayısı ile anlamlılıkları Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre bireylerin BKİ değerleri ile toplam kolesterol, LDL-K, TG ve günlük ekmek tüketimleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Açlık glukoz ve HDL-K değerleri ile BKİ arasında negatif yönlü bir korelasyon söz konusudur (Tablo 2).

Tablo 2: Mardin İlindeki Bireylerin BKİ Değerlerinin Biyokimyasal Parametreler ve Günlük Ekmek Tüketimi İle Olan Korelasyonu		
	r	p
TK (mg/dL)	0,293	0,006
HDL-K (mg/dL)	-0,03	0,781
LDL-K (mg/dL)	0,254	0,018
TG (mg/dL)	0,263	0,014
Açlık glukoz(mg/dL)	-0,049	0,651
Günlük Ekmek Tüketimi	0,222	0,4
*0,001 olan düzeylerde anlamlı farklar vardır.		

Aydın’da yaşayan bireylerin BKİ değerlerinin biyokimyasal parametreler ve günlük ekmek tüketimi ile olan korelasyon ilişkisi Sperman Korelasyon katsayısı ile anlamlılıkları Tablo 2. ‘de verilmiştir. Buna göre bireylerin BKİ değerleri ile toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, TG ve günlük ekmek tüketimleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Açlık glukoz değerleri ile BKİ arasında negatif yönlü bir korelasyon söz konusudur (Tablo 3).

Tablo 3: Aydın İlindeki Bireylerin BKİ Değerlerinin Biyokimyasal Parametreler ve Günlük Ekmek Tüketimi İle Olan Korelasyonu		
	r	p
TK (mg/dL)	-0,121	0,269
HDL-K (mg/dL)	-0,103	0,347
LDL-K (mg/dL)	-0,83	0,446
TG (mg/dL)	-0,083	0,438
Açlık glukoz	0,034	0,759
Günlük Ekmek Tüketimi	0,026	0,815
*0,001 olan düzeylerde anlamlı farklar vardır.		

Bireylerin BKİ’lerinin ekmek tüketimi ve kan parametreleri kıyaslandığında; BKİ ile yaş, kolesterol, HDL kolesterolü, LDL kolesterolünün paralel olarak

arttığı, günlük ekmek tüketiminin ise ters orantılı olduğu sonucunu çıkarılmaktadır. Şehirlerarasında dağılımlar benzer olmakla birlikte BKİ ve yaş arasında gruplar arasında anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$).

Türkiye, dünyada ekmek tüketiminin en yüksek olduğu ülkelerden biridir. Ayrıca ülke içinde ekmek tüketimi bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Yapılan birçok çalışma bunu destekler niteliktedir. TMO(2013) çalışmasında ülke genelinde günlük kişi başı ekmek tüketimini 319 gram olarak saptamıştır (Toprak Mahsülleri Ofisi, 2013). Ekmekçi Bal ve ark.(2013) yılında Tokat'ta yaptıkları çalışmada bireylerin günlük 291,95 gr. Ekmek tükettiklerini belirtmiştir. Bir diğer çalışmada Yurdatapan (2014) Edirne'de yaptığı çalışmada bireylerin günlük ekmek tüketimini 175 gr. olarak bulmuştur (Yurdatapan, 2014). Yaptığımız çalışmada ise bir ekmeği 250 gr. ve 10 dilim baz alarak; Mardin'de bireylerin %45'i 4-6 dilim, %23'ü 10-15 dilim, Aydın'daki bireylerin %45'i 4-6 dilim tüketirken, %23'ü 7-9 dilim ekmek tükettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda bireylerin günlük ekmek tüketimi ve kan parametreleri incelenmiştir. Ekmek tüketimi arttıkça trigliserit buna bağlı artış göstermektedir ($p<0,05$). Yaşla birlikte ekmek tüketimi artış göstermektedir ($p<0,05$). Yapılan bu çalışmalar ülkemizde ekmek tüketiminin fazla olduğunu ve bölgesel olarak farklılık olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya Aydın ve Mardin illerinden bireylerin BKİ değerleri gruplandırılarak bu grupların total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucu bireylerin BKİ grup değeri ve LDL-kolesterol değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-5). Yüksek total kolestrol ve LDL, düşük HDL, glikoz intoleransı, hipertansiyon genellikle obeziteyle birlikte seyretmektedir (Nişancı ve ark., 1994). Prof. Dr. Robert W. MAHLEY ve ekibinin, Türkiye'de altı farklı şehirde (Aydın, İstanbul, Ayvalık, Adana, Trabzon, Kayseri) 9000 kişi ile plazma lipidlerini, lipoproteinleri ve seçilmiş apolipoproteinlerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada, bireylerin BKİ değerlerinin artması ile total kolesterol, LDL ve trigiliserid düzeylerinin arttığı, HDL seviyesinin düştüğü rapor edilmiştir. Adana, Trabzon ve Kayseri'deki kadınların, aynı popülasyondaki erkeklerden daha yüksek lipid ortalamasına sahip olduğu bildirilmiştir. Aydın ve Ayvalık'taki kadınların ise en düşük kolesterol, LDL seviyelerine ve İstanbul'un ise en yüksek seviyeye sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm bölgelerdeki HDL seviyeleri hem erkekler hem de kadınlar için Avrupa popülasyonundan düşük olduğu belirtilmiştir (Mahley ve ark., 1995). Bo ve arkadaşlarının İtalya'da 2113 (1168 bayan 945 erkek) tip 2 diyabet hastası ile yaptığı çalışmada; BKİ artışıyla trigliserid seviyenin yükseldiği, HDL seviyesinin düştüğü, total kolesterol seviyesinde

anlamalı bir farklılık saptanmamıştır (Bo ve ark., 1999). Baskın ve arkadaşları, 105 erişikin kilolu ve obez birey ile obezite ve serum lipid dzeyelerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çalışma yürütmüştür. Çalışmada, obez bireylerde yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi istatistiksel olarak anlamalı bulunmuştur. Total kolesterol ve LDL dzeyeleri yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamalı bulunmamıştır (19). Sarrafzade Rafici ve Bashtam tarafından yürütülen çalışmada, beden kitle indeksindeki artış ile total kolesterol, trigliserid, LDL ve açlık kan şekeri üzerinde pozitif, HDL kolesterolü ile negatif korelasyon bulunmuştur (Rafici ve ark., 1994).

Tablo 4: Aydın'da Bireylerin BKİ Grup Değeri ve Bu Grupların Total Kolesterol ve LDL Kolesterol Değerlerinin Ortalamaları Arasındaki Farkın İncelenmesi

		AYDIN										
		Erkek			Kadın							
	N	Ortalama	Minimum	Maximum	p	F	n	Ortalama	Minimum	Maximum	p	F
	18,5-24,99	1	229,00±0,00	229	229		3	199,00±16,64	180	211		
	25-29,99	13	163,61±48,18	162	249		19	185,21±36,12	142	261		
	30-34,99	9	185,22±40,40	137	264		32	209,12±38,58	132	284		
Kolesterol değeri	35<	2	192,00±1,41	191	193	1,039	0,396	184,00±28,21	158	214	1,861	0,147
	Total	25	176,28±44,25	172	264		57	199,29±37,46	132	284		
	18,5-24,99	1	171±	171	171		3	141,66±33,08	110	176		
	25-29,99	13	94,00±33,74	52	157		19	110,68±31,41	72	192		
LDL kolesterol değeri	30-34,99	9	118,44±35,91	80	196		32	131,28±31,50	66	189		
	35<		119,00±4,24	116	122	1,686	0,201	107,66±25,38	87	136	1,322	0,277
	Total	25	107,16±35,22	52	196		57	123,71±32,40	66	192		
	18,5-24,99	1	42,00±0,00	42	42		3	62,66±8,62	55	72		
	25-29,99	13	43,00±9,00	29	65		19	50,31±8,88	31	64		
HDL kolesterol değeri	30-34,99	9	41,22±8,70	30	55	1,804	0,74	58,56±19,10	33	143		
	35<	2	50,00±11,31	42	58		3	58,33±8,08	51	67	2,309	0,087
	Total	25	42,88±8,73	29	65		57	56,01±15,58	31	143		

Tablo 5: Mardin'de bireylerin BKİ grup değeri ve bu grupların total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin ortalamaları arasındaki farkın incelenmesi

MARDİN												
Erkek						Kadın						
	n	Ortalama	Minimum	Maximum	p	F	n	Ortalama	Minimum	Maximum	p	F
	1	144,00±0,00	144	144			3	136,67±17,01	120	154		
	10	174,20±48,88	126	281			10	197,7±44,39	128	262		
	10	204,80±35,99	154	263			14	196,00±50,01	108	278		
	4	199,50±13,80	184	213			19	199,95±42,30	114	312		
Kolesterol değeri	4	236,50±41,64	205	297	0,087	2,309	11	193,73±42,76	134	264	0,255	1,377
Total	29	195,79±43,60	126	297			57	194,05±44,73	108	312		
	1	38,00±0,00	38	38			3	51,67±10,69	45	64		
	10	40,70±8,18	26	57			10	53,40±13,509	35	81		
	10	42,60±8,20	29	52			14	48,79±5,52	40	58		
HDL kolesterol değeri	4	38,25±3,30	34	42			19	47,79±8,42	29	62		
	4	42,50±2,89	40	45	0,841	0,351	11	47,09±7,52	34	56	0,473	0,896
Total	29	41,17±6,91	26	57			57	49,09±8,86	29	81		
	1	94,00±0,00	94	94			3	67,33±8,33	58	74		
	10	99,40±37,34	63	189			10	122,40±3,68	66	162		
	10	111,5±32,07	72	172			14	127,00±44,41	53	192		
LDL kolesterol değeri	4	112,25±30,66	90	155	0,391	1,075	19	122,68±38,50	40	207		
	4	137,75±12,50	124	154			11	119,90±40,12	64	190	0,206	1,533
Total	29	110,45±32,51	63	189			57	120,25±39,46	40	207		

Mardin'deki bireylerin glukoz ve trigliserit değerlerinin, BKİ ile grupları ile değerlendirilmesi sonucu Tablo 6'de verilmiştir. Bireylerin açlık glukoz değerleri medyan değerleri ile incelendiğinde; 25-29,9 BKİ aralığında bulunan 12 kişinin, 30-34,9 BKİ aralığında 12 kişinin açlık glukoz değerlerinin 92 mg/dL'den yüksek, 18,5-24,9 BKİ aralığında 14 kişinin, 25-29,9 BKİ aralığında 11 kişinin açlık glukoz değeri 92 mg/dL'den düşük olduğu hesaplanmıştır ($p>0,05$). Bireylerin trigliserit değerlerinin medyan değerleri incelendiğinde; 25-29,9 BKİ aralığında bulunan 15 kişinin, 30-34,9 BKİ aralığında bulunan 12 kişinin trigliserit değeri 141 mg/dL'den yüksek, 25-29,9 BKİ aralığında 12 kişinin trigliserit değerinin 141 mg/dL'den düşük olduğu hesaplanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Mardin İlindeki Bireylerin Açlık Glukoz ve Trigliserit Değerlerinin, BKİ Grupları İle Medyan Değerlendirilmesi

BKİ	<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	p
Açlık glukoz değeri						
> 92 mg/dL	3	4	16	12	4	0,057
≤ 92 mg/dL	2	14	11	9	10	
Trigliserit değeri						
> 141 mg/dL	0	7	15	12	8	0,14
≤ 141 mg/dL	5	11	12	9	6	
Bireylerin açlık glukoz medyan değeri:92 mg/dL, trigliserit medyan değeri 141 mg/dL olarak hesaplanmıştır						

Aydın'daki bireylerin glukoz ve trigliserit değerlerinin, BKİ ile grupları ile değerlendirilmesi sonucu Tablo 7'de verilmiştir. Bireylerin açlık glukoz değerleri medyan değerleri ile incelendiğinde; 25-29,9 BKİ aralığında bulunan 12 kişinin, 30-34,9 BKİ aralığında 23 kişinin açlık glukoz değerlerinin 93 mg/dL'den yüksek, 25-29,9 BKİ aralığında 19 kişinin, 30-34,9 BKİ aralığında 23 kişinin açlık glukoz değeri 93 mg/dL'den düşük olduğu hesaplanmıştır ($p>0,05$). Bireylerin trigliserit değerlerinin medyan değerleri incelendiğinde; 25-29,9 BKİ aralığında bulunan 13 kişinin, 30-34,9 BKİ aralığında bulunan 27 kişinin trigliserit değeri 107 mg/dL'den yüksek, 25-29,9 BKİ aralığında 18 kişinin trigliserit değerinin 141 mg/dL'dan düşük olduğu hesaplanmıştır ($p>0,05$). Özdoğan ve arkadaşları diyabet hastalarında obezitenin kan lipidleri üzerindeki etkilerini 165 hasta ile yürütmüşlerdir. BKİ artışı ile trigliserid, total kolesterol, LDL'in arttığı, HDL'nin ise düşük seviyelerde olduğunu saptamışlardır (Özdoğan ve ark., 2015).

Tablo 7: Aydın İlindeki Bireylerin Açlık Glukoz ve Trigliserit Değerlerinin, BKİ Grupları İle Medyan Değerlendirilmesi							
BKİ		<18,5	18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	p
		Açlık glukoz değeri	> 93	0	0	12	23
	≤ 93	0	2	19	23	2	
Trigliserit değeri	> 107	0	0	13	27	2	0,183
	≤ 107	0	2	18	19	4	
Bireylerin açlık glukoz medyan değeri:93, trigliserit medyan değeri 107 olarak hesaplanmıştır							

Meseri yürüttüğü çalışmada antropometrik ölçümler, BKİ değerleri ile total kolestreol ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptamamıştır. Obez bireylerde BKİ ve trigliserid, total kolesterol ve LDL ile anlamlı ilişki bulunan çalışmalar olduğu kadar, bizim çalışmada bulduğumuz sonuç gibi ilişkili olmadığı çok fazla çalışma da mevcuttur(Weinbrenner ve ark., 2006).

Obezite ile seyreden hiperkolesterolemi koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar koroner arter hastalığı ve hastaların LDL düzeyleri arasında pozitif, HDL düzeyleri arasında ise negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (Castelli ve ark., 1997).

Tablo 8: Bireylerin Toplam Kolesterol/HDL ve HDL/LDL Risk Ve Hedef Oranları				
	Risk derecesi		Hedef derecesi	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
TK/HDL-K	>5,0	>4,5	<4,5	<4,0
LDL-K/HDL-K	>3,5	>3,0	<3,0	<3,0

Obez bireylerde kilo artışı ile lipid metabolizmasına doğrudan etki etmektedir. Obez bireylerde kilo artışıyla paralel olarak trigliserid değerlerinde yükselme, plazma HDL düzeylerinde azalma, total kolesterol ve serum LDL düzeylerinde ise artış görülmektedir (Kannel ve ark., 1981).

Çalışmaya katılan bireylerin toplam kolesterol/HDL ve HDL/LDL oranlarının BKİ ile karşılaştırılması hesaplanmıştır. Bu oranların risk ve hedef oranı Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9: Aydın İlindeki Bireylerin Toplam Kolesterol/HDL ve HDL/LDL Oranının BKİ İle Karşılaştırılması

Total Kolesterol /HDL	BKİ	n		Ortalama		Minimum		Maksimum		p	
		E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
18,5-24,9		10	8	3,79	4,12	2,7	2,81	6,39	6,71	0,273	0,109
25-29,9		9	18	2,7	3,98	3,14	2,45	6,38	5,48		
30-34,9		5	16	3,14	4,32	4,38	2,07	6,12	6,78		
35-39,9		4	10	4,38	4,24	4,76	2,63	6,6	5,46		
>40		-	1	-	3,54	-	3,55	-	3,55		
Toplam		29	57	4,76	4,04	2,7	2,07	6,6	6,78		
HDL/LDL	18,5-24,9	10	8	2,47	2,62	1,37	1,59	4,3	4,63	0,317	0,093
	25-29,9	9	18	1,37	2,45	1,9	0,85	3,16	3,75		
	30-34,9	5	16	1,9	2,75	2,14	0,76	4,08	4,5		
	35-39,9	4	10	2,14	2,58	2,76	1,25	3,48	3,96		
	>40	-	1	-	2,21	-	2,21	-	2,21		
	Toplam	29	57	2,76	2,5	1,37	0,76	4,3	4,63		

E: Erkek K: Kadın

Tablo 10: Mardin İlindeki Bireylerin Toplam Kolesterol/HDL ve HDL/LDL Oranının BKİ İle Karşılaştırılması

Total Kolesterol/HDL	BKİ	n		Ortalama		Minimum		Maksimum		p	
		E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
Total Kolesterol/HDL	<18,5	-	-	-	-	-	-	-	-	0,273	0,109
	18,5-24,9	-	2	-	2,62	-	2,5	-	2,75		
	25-29,9	14	17	4,04	3,89	2,32	2,77	6,92	5,79		
	30-34,9	11	35	4,6	3,78	2,8	1,02	6,34	5,86		
	35-39,9	2	4	3,93	3,23	3,33	2,69	4,55	4,2		
	>40	-	1	-	4,62	-	4,63	-	4,63		
	Toplam	27	57	4,26	3,75	2,32	1,02	6,92	5,86		
HDL/LDL	<18,5	-	-	2,7	-	-	-	-	-	0,317	0,093
	18,5-24,9	-	2	2,47	1,55	-	1,53	-	1,58		
	25-29,9	14	17	2,34	2,36	1,33	1,34	3,64	3,77		
	30-34,9	11	35	2,93	2,39	1,63	0,69	4,31	3,95		
	35-39,9	2	4	2,43	1,89	2,1	1,49	2,76	2,67		
	>40	--	1	-	3,15	-	3,16	-	3,16		
	Toplam	27	57	2,59	2,33	1,33	0,69	4,31	3,95		

E: Erkek K: Kadın

Onat ve arkadaşlarının prospektif ve çok değişkenli incelemeleri sonucu, bireysel parametrelerden ziyade total kolesterol/HDL oranının lipid profili yorumlamasında daha uygun olduğu bildirilmiştir (Onar ve ark., 2001). Bu oranlarda 2 birim artış kardiyovasküler hastalık riskini %68 oranında arttırdığı,

Framingham çalışmasında da destekler sonuçları bildirilmiştir (Kannel ve ark., 1994)). The Münster Heart Study, LDL/HDL oranının >5 olmasının, <5 oranında kıyasla 5 kat kardiyovasküler hastalık riski oluşturduğunu rapor etmiştir. İngiliz dernekleri kardiyovasküler hastalık riskine önerilerde total kolesterol/ HDL oranının kullanılmasını tavsiye etmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde halkımızda düşük HDL düzeyi sebebiyle bu oranın yüksek çıkması kaçınılmazdır. Bu çalışmada Aydın ve Mardin'deki bireylerin BKİ grupları ile ve LDL/HDL oranları değerlendirilmiştir. Her iki şehirde de kadınlarda BKİ arttıkça total kolesterol/HDL oranının arttığı fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir (>0.05).

SONUÇ

Sonuç olarak, Aydın ve Mardin illerinde diyet polikliniğinde başvuran bireylerin %33,7 şişman, %50,6'sı obez olduğu belirlenmiştir. Bireylerin BKİ ile yaş, kolesterol, HDL kolesterolü, LDL kolesterolünün paralel olarak arttığı, günlük ekmek tüketiminin ise ters orantılı olduğu sonucunu çıkarılmaktadır. Şehirlerarasında dağılımlar benzer olmakla birlikte BKİ ve yaş arasında gruplar arasında anlamlı ilişki vardır. Bireylerin kardiyovasküler risk oranı toplam kolesterol/HDL ve HDL/LDL ile hesaplanarak BKİ ile karşılaştırılması yapılmıştır. Evren sayısının kısıtlı olması değerlendirilen verilerin sonuçlarının tam olarak doğrulanabilmesi için daha kapsamlı araştırmalar ve evren ile yinelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akman, M. (1998) Yabancı turistlerin Türk mutfağından beklentileri, yararlanma durumları ve Türk mutfağının turizme katkısı üzerine bir araştırma. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
2. Baskın, Y. Yiğitbaşı, T. Afacan, G. Bağbozan, Ş. (2008). İnsülin direnci olan erişkin kilolu ve obezlerde lipoprotein (a) ile lipid parametreleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 6(2):65-71.
3. Baysal, A. (2003). Sağlıklı beslenme ve Akdeniz diyeti. Beslenme ve Diyet Dergisi, 25(1):21-9.
4. Baysal, A. (2003). Sosyal eşitsizliklerin beslenmeye etkisi. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 25(4):66-72.
5. Baysal, A. (2011). Beslenme. Hatiboğlu Basım ve Yayım, Ankara
6. Bo, S. Gentile, L. Cavallo-Perin, P. Vineis, P. Ghia, V. (1999). Sex-and BMI-related differences in risk factors for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta diabetologica, 36(3):147-53.
7. Çakır, B. (2008). Türkiye Obezite ile Mücadele Programı ve Ulusal Eylem Planı Taslağı. T.C. Sağlık Bakanlığı.
8. Castelli, WP. Doyle, JT. Gordon, T. Hames, CG. Hjortland, MC. Hulley, SB. et al. (1997) HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation, 55(5):767-72.
9. Denizer, D. (2008) Türk turizminin gelişmesinde Türk mutfağının önemi ve bugün için yapılması gerekenler. III Balıkesir Ulusal Turizm Kongresi, 17-9.
10. Dilsiz, B. (2010). Türkiye’de gastronomi ve turizm (İstanbul örneği). Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
11. Ertaş, Y. Gezmen-Karadağ, M. (2013) Sağlıklı beslenmede Türk mutfak kültürünün yeri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(1):117-36.
12. Kannel, WB. Wilson, PW. (1992). Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. American heart journal, 124(3):768-74.
13. Kannel, W. Gordon, T. Castelli, W. (1981). Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study Prog Lipid Res, 20:339-48.
14. Kozan, Ö. Oğuz, A. Abacı, A. (2007). Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışması (METSAR) sonuçları. II. Metabolik Sendrom

- Sempozyumu. İstanbul Mart 2005. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 61(4), 548-53.
15. Mahley, RW. Palaoğlu, K. Atak, Z. Dawson-Pepin, J. Langlois, A. Cheung, V. et al. (1995). Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of lipid research*, 36(4):839-59.
16. Nişancı, P. Oktay, A. Onat, A. Azmi Özler, D. Sansoy, V. Soydan, İ. ve ark. (1999) Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu.
17. Ögüt, H. (2004). A'dan Z'ye Türkiye Lezzet Rehberi, 2004:5-98. İstanbul
18. Onat, A. Yildirim, B. Erer, B. Başar, Ö. Çetinkaya, A. Ceyhan, K. ve ark. (2001).
19. Özdoğan, E. Özdoğan, O. Altunoglu, EG. Köksal, AR. (2015) Tıp 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Hba1c ve Obezite ile İlişkisi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 49(4):248.
20. Rafiei, M. Boshtam, M. Sarraf Zadehan, N. (1994). Lipid profiles in the Isfahan population: an Isfahan cardiovascular disease risk factor survey. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 5 (4), 766-777.
21. Şavkay, T. (1999). Medeniyet ve Coğrafya Değişmeleri Çerçevesinde Türk Mutfağı., *Eskimeyen Tatlar*, (s 136).
22. Soydemir, G. (2017). Beslenme ve diyet polikliniğine başvuran hastaların yeme tutum ve davranışları ile diyet algılarının değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
23. Toprak Mahsülleri Ofisi. (2013). Ekmek Tüketimiyle İlgili Tutum ve Davranışlar ile Ekmek İsrafi ve İsraf Üzerinde Etkili Olan Faktörler Araştırması.
24. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*,29(6):334-43.
25. Weinbrenner, T. Schröder, H. Ecurriol, V. Fito, M. Elosua, R. Vila, J. et al. (2006). Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 83(1):30-5.
26. Yılmaz, B. (2017). Özel bir tıp merkezi polikliniğine başvuran yetişkin bireylerin serum ferritin düzeyi, insülin direnciyle beslenme durumlarının değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
27. Yurdatapan, S. (2014). Türkiye'de ekmek sanayi ve ekmek tüketim eğilimleri: Edirne ili merkez ilçe örneği. Namık Kemal Üniversitesi.

Bölüm 24

Çocuk Diş Hekimliğinde Zirkon Kronlar

Fatma Nur KIZILAY¹

¹ Uzm. Dt. ; Nimet Bayraktar Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Pedodonti.
ftmnr_hrrl@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-6588-663X

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003'te hazırladığı rapora göre diş çürüğü dünya genelinde çocukların yaklaşık %60 ila %90'ını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmektedir. Çürüğün sonuçları dişlerde morfolojik değişikliklerden fonksiyon kaybına kadar çok sayıda olabilir. Örneğin kurunun tamamen harabiyeti (erken çocukluk çürükleri), çiğneme ve konuşma problemleri, sindirim sistemi bozuklukları gibi durumlar meydana gelebilmektedir. Daimi dişler sürene kadar, süt dişlerine uygulanacak restorasyonun ağızda bulunması ve fonksiyonunu kaybetmemesi beklenmektedir bu nedenle yapılacak restorasyon dayanıklı, estetik, tutucu ve kalıcı olması gerekmektedir. Amerika Çocuk Diş Hekimleri Akademisi (AAPD) birden fazla yüzey çürüğü bulunan dişlerin restorasyonlarında, gelişimsel kusurları olan, pulpotomi veya pulpektomi gibi endodontik tedavi uygulanan dişlerin restorasyonlarının kuronlarla yapılsını önermektedir. Yapılan çalışmalar materyallerin sağ kalım oranı, sekonder çürük oluşumu ve dayanıklılık açısından karşılaştırdıklarında en başarılı sonuçların prefabrik kuronlarla yapılan restorasyonlarda olduğunu bildirmektedir.

Bu başlık altında , bugün piyasada bulunan yeni ve en estetik pediatrik diş kronları olan zirkonyum kuronlar anlatılmıştır. Bu kuronlar, çürük, travma veya gelişimsel bozukluklar nedeniyle dental tedavi ihtiyacı olan bir çocuğun dişlerinin doğal görünümünü geri kazandırmak için yeni bir yaklaşımı ve başka bir alternatifini temsil etmektedir. Zirkonyum kuronların pahalı olmaları gibi dezavantajı olsa da pediatrik diş hekimliği alanında diğer restoratif materyallere ve kuronlara göre daha iyi klinik özellikleri ve en estetik materyal olmaları nedeniyle yüksek ebeveyn memnuniyeti göstermektedirler.

Anahtar Kelimeler: pedodonti, diş çürüğü, zirkon kuron, restorasyon, süt diş

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003'te hazırladığı rapora göre diş çürüğü dünya genelinde çocukların yaklaşık %60 ila %90'ını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmektedir ve bakıldığında çürüklerin en sık süt azı dişlerinde görüldüğü bildirilmektedir (Innes et al., 2015).

Diş çürüğü, karakteri esas olarak oral mikrofloranın metabolik ürünlerinin etkisi altında diş yapılarının tahrip edilmesiyle sonuçlanan, tek bir faktörden kaynaklanmayan, bulaşıcı, karmaşık bir hastalıktır (Kutsch, 2014; Viridi, 2015). Erken evrelerinde durdurulabilir, fakat çoğunlukla kendi kendini sınırlamaz ve uygun tedavi yapılmadığında, diş yok olana kadar ilerleyebilmektedir (Fejerskov & Kidd, 2009). Başlangıçta minerde belirir, daha sonra dentin tutulur. Daha sonra pulpa ve periodonsiyuma ilerler ve bu dokulara ilerlemesi genel sağlığı etkileyecek komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çürüğün sonuçları dişlerde morfolojik değişikliklerden fonksiyon kaybına kadar çok sayıda olabilir. Örneğin kuronun tamamen harabiyeti (erken çocukluk çürükleri), çiğneme ve konuşma problemleri, sindirim sistemi bozuklukları gibi durumlar meydana gelebilmektedir (Viridi, 2015). Yüksek çürük seviyesi olan çocukların antropometrik değerlerinin (boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ)) çürüklerin varlığı ile ilişkili olduğu ve tedavi edilmeyen diş çürüklerinin, çocukların büyüme ve gelişme yetenekleri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar gösterilmektedir (Alkarimi, Watt, Pikhart, Sheiham, & Tsakos, 2014).

Erken süt dişi kaybının en yaygın nedeninin diş çürüğü olduğu bildirilmektedir (Brothwell, 1997). Süt dişleri çocuğun büyüme ve gelişiminde konuşma, çiğneme, estetik ve kötü alışkanlıkların önlenmesi kadar kalıcı dişlerin yönlendirilmesi ve sürmesi açısından da çok önemli bir rol oynamaktadır (Barbería, Lucavechi, Cárdenas, & Maroto, 2007). Fizyolojik bir süreç olan süt dişlerinin dökülmesi ve daimi dişlerin sürmesi, süt dişlerinin erken kaybı, proksimal çürük lezyonları gibi faktörler nedeniyle bozulduğunda dişlerin mezial göçüne yol açarak ark uzunluğu kaybına neden olabilmekte ve bu da çapraşıklık olarak sonuçlanabilmektedir (Rao & Sarkar, 1999; Setia, Pandit, Srivastava, Gugnani, & Sekhon, 2013). Bu problemleri engellemenin en iyi yolu, normal dökülme süresine ulaşıncaya kadar süt dişlerini arkta korumaktır (Kırzioğlu & Özay Ertürk, 2004).

Daimi dişler sürene kadar, süt dişlerine uygulanacak restorasyonun ağızda bulunması ve fonksiyonunu kaybetmemesi beklenmektedir bu nedenle yapılacak restorasyon dayanıklı, estetik, tutucu ve kalıcı olması gerekmektedir (Yang & Mani, 2016). Günümüze kadar aşırı madde kaybı olan dişlere cam iyonomer simanlar (GIC), amalgam, kompomer ve kompozit uygulanmıştır. Yaygın kullanılan rezin restorasyon kullanımına bakıldığında hassasiyet, ikincil çürük

oluşumu, diş veya dolgu kırılması ve restorasyonda renk değişikliği gibi postoperatif başarısızlıklar izlenebilmektedir (Pei & Chen, 2022). Bu nedenle Amerika Çocuk Diş Hekimleri Akademisi (AAPD) birden fazla yüzey çürüğü bulunan dişlerin restorasyonlarında, gelişimsel kusurları olan, pulpotomi veya pulpektomi gibi endodontik tedavi uygulanan dişlerin restorasyonlarının kuronlarla yapılmasını önermektedir (Üstün & Koruyucu, 2021). Kullanılan her restoratif materyalin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar materyallerin sağ kalım oranı, sekonder çürük oluşumu ve dayanıklılık açısından karşılaştırdıklarında en başarılı sonuçların prefabrik kuronlarla yapılan restorasyonlarda olduğunu bildirmektedir (Roberts, Attari, & Sherriff, 2005).

Dişi tamamen kaplayan kuron restorasyonların tarihçesine baktığımızda,

- 1947’de ilk kez Rocky Mountain Company tarafından tanıtılmıştır.
- 1950 yılında Engel, paslanmaz çelik kuronları (PÇK) tanıtmış fakat asıl kullanımının yaygınlaşması William Humphrey ile olmuştur. 1970’lerin sonuna doğru ise PÇK’ların yer koruma amacıyla da kullanılabileceğine dair fikirler ortaya atılmıştır.
- 1979 yılında Webber strip kuronları ortaya çıkarmıştır.
- 1983 yılında Hartman estetik anterior kuronlar için venerlenmiş paslanmaz çelik kuronu geliştirmiştir.
- 1980’lerin sonuna doğru Cheng kuronlar ve Kinder kuronlar piyasaya çıkmıştır.
- 1990’ların başında Randy ve arkadaşları paslanmaz çelik kurona loop ekleterek paslanmaz çelik kuron üzerine band loop yer tutucuyu kullanmıştır.
- Yine 1990’lı yılların başlarında Norna Hall diş çürüğü temizlenmeden dişlerin paslanmaz çelik kuron ile restore edildiği bir teknik geliştirmiştir.
- Günümüze geldiğimizde ise daha iyi estetik ve materyal arayışı zirkonyum kuronları öne çıkarmıştır (Ozan & Mine, 2021).

Günümüzde süt dişlerinin tedavisinde en sık kullanılan kuron restorasyonları (Ozan & Mine, 2021);

- Paslanmaz çelik kuronlar
- Polikarbonat kuronlar
- Strip kuronlar
- Pediyatrik jaket kuronlar
- CAD/CAM sistemi ile oluşturulan kuronlar
- Zirkonyum kuronlardır

Çocuk diş hekimliğinde dışı tamamen kaplayan restorasyon yöntemleri arasında en yaygın kullanılan paslanmaz çelik kuronlar olarak bildirilmektedir (Seale & Randall, 2015). Paslanmaz çelik kronlar önceden şekillendirilmiş metal kuronlardır ve süt azı dişlerindeki birden fazla yüzey çürüklerinde veya yapısal olarak bozuk olan dişlerin tedavisinde önemli klinik başarı göstermiş restorasyon yöntemi olarak kabul edilmektedirler (Santamaria et al., 2018). Paslanmaz çelik kronların performansını diğer restorasyon yöntemleri ile kıyaslayan çalışmalar, paslanmaz çelik kronların daha uzun ömürlü olduklarını ve daha dayanıklı olduklarını göstermektedir. Ayrıca uygun maliyetleri ve yerleştirilmeleri esnasında teknik hassasiyetlerinin az olması da diğer avantajlarıdır (Einwag & Dünninger, 1996; Zafar & Siddiqi, 2020). Bu avantajlarına rağmen paslanmaz çelik kronların zayıf estetik görünüşleri en önemli dezavantajlarıdır. Tedavi planlaması esnasında birçok ebeveyn tarafından estetik olmadıkları için reddedilmektedirler (Hamrah et al., 2021; Taylor, 2017). Çocuklar arasında da diş renginde olan ve daha estetik görünen restorasyonlar amalgam gibi gümüş renginde restorasyonlara kıyasla daha fazla tercih edilmektedir (Espelid et al., 2006).

Zirkonya aşınmaya, korozyona ve yüksek sıcaklıklara karşı oldukça dirençli bir malzemedir. Zirkonyumun fiziksel özelliklerinin diğer seramiklere göre çok daha iyi olduğu bildirilmiştir. Zirkonyumun biyomateryal olarak kullanımı 1969 yılında Hellmer ve Driskell tarafından yapılan kalça protezi ile başlamaktadır ve sonrasında günümüzde estetik açıdan da çok iyi olan zirkonyanın mevcut olan en güçlü diş seramiği olarak kullanımına devam edilmiştir. Zirkonya genel olarak daimi dişlenme için restoratif bir materyal olarak kabul edilse de, süt dişleri için de nispeten yeni materyaller arasında öne çıkmaktadır (Garg, Panda, Shah, & Panchal, 2016; Ozan & Mine, 2021).

2010 yılında piyasaya sürülen zirkon kuronların estetik olarak hasta ve ebeveyn memnuniyeti diğer restorasyonlara göre çok daha yüksek olduğundan son derece popülerlik kazanmıştır (Walia, Salami, Bashiri, Hamoodi, & Rashid, 2014). Ayrıca zirkon kuronlar yüksek mukavemet gösterirler, biyoyumludurlar, pürüzsüz yüzeyleri nedeniyle diğer malzemelere kıyasla daha az plak birikimi göstermişlerdir ve böylece diş çevre dokuları tarafından kolay kabul edilebilir materyallerdir. Karşı çenede zirkon kuron ile temasta olan dişte diğer kaplama materyallerine göre süt ve daimi dişlerde daha az aşınmaya neden olmaktadır (Miyazaki, Nakamura, Matsumura, Ban, & Kobayashi, 2013; Townsend et al., 2014).

Zirkon kuronların diş mekanik tutunmalarının ayarlanması paslanmaz çelik kuronlara göre daha zordur ve kliniklerde mevcut olan renklerin sınırlı olması ve işlem süresinin uzaması gibi potansiyel dezavantajları bulunmaktadır. İşlem

süresinin uzayabilme durumu olduğundan klinikte diş hazırlığı yapılacaksa hastanın koopere olması gerekmektedir. Hastanın koopere olmadığı durumlarda ise sedasyon veya genel anestezi altında da işlem yapılabileceği bildirilmiştir (S. Cazaux, Hyon, Prud'homme, & Trutaud, 2017).

Zirkon kuronların, dişe daha iyi uyum sağlamak için daha fazla diş küçültmesi gerektirmektedir bu durumun diş kesimi sırasında pulpa açığa çıkması ve postoperatif komplikasyonlara sebep olabileceği bildirilmektedir (S. L. Cazaux, Hyon, Prud'Homme, & Trutaud, 2017; Clark, Wells, Harris, & Lou, 2016). Ayrıca marka çeşitliliği ve estetik taleplere rağmen, zirkonya kronlar diğer tedavi alternatifleriyle karşılaştırıldığında pahalı kabul edilmektedir. Tüm bunlar zirkon kuron için klinik sınırlamalar ve dezavantajları oluşturmaktadır (Clark et al., 2016; Walia et al., 2014).

Pediyatrik zirkon kaplamaların bazı endikasyonları ve kontrendikasyonları vardır.

Endikasyonları;

- Yer tutucu için bir abutment.
- Çok yüzeyle çürükler,
- Amelogenesis imperfecta gibi gelişim bozuklukları,
- Pulpotomi veya pulpektomi sonrası,
- Erken çocukluk çağı çürükleri,
- Yüksek çürük riski olan hastalar,
- Kesici kenar çürükleri,
- Kırık dişler,
- Yer tutucu için abutment görevi görebilmesi,
- Ön dişlerde renk değişikliğidir.

•

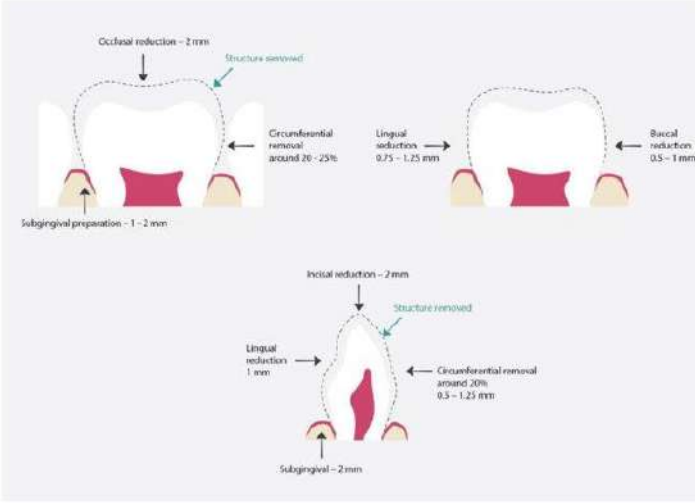
Kontrendikasyonları;

- Dişi çevreleyen diş eti iltihabı
- Dişlerin aşırı çapraşıklığıdır (ÇAPAN, 2023).

Preprasyon Tekniği

Diş kesiminden önce göz önüne alınması gereken bazı noktalar vardır. Yapıştırma simanı için yeterli boşluk sağlanmalı, kesimde dişe doğru açılar kazandırılmalıdır. Ayrıca subgingival kesimi bıçak sırtı şeklinde kesintisiz bitiş ile yapmak diş eti sağlığını korumaya ve plak birikimini önlemeye bariz bir şekilde yardımcı olmaktadır. Bu temel kurallar estetiği büyük ölçüde geliştirmektedir, kaplamanın kırılma riskini düşürmekte ve koltukta kalma

süresini kısaltmaktadır (ÇAPAN, 2023). Zirkonyum kuronlar için uygun preparasyon şeması Şekil 1’de gösterilmiştir (Khatri, 2017).



Şekil 1: Kesikli çizgi, yapıştırılacak kuron ve siman için yeterli alanı sağlayacak sert dokuda yapılması gereken preparasyonu göstermektedir.

İlk olarak yapılacak işlemleri çocuğa ve ebeveynlerine anlayabilecekleri şekilde anlatıp onaylarını almak gerekmektedir. Daha sonra;

- Lokal anestezi uygulanır ve diş izolasyonu sağlanır,
- İnsizal kenarda yaklaşık 1,5–2 mm kesim okluzal yüzeyde yaklaşık 2 mm kesim,
- Bukkal yüzeyde 0,5–1 mm civarında kesim, lingual yüzeyde 0,75–1,25 mm civarında kesim,
- Subgingival hazırlık bıçak sırtı olacak şekilde 1–2 mm,
- Karşı çenedeki dişle yeterli boşluk olup olmadığını görmek için oklüzyonun kontrol edilmesi,
- Kuron seçimi. Kuron komşu dişin kesici kenarıyla hizalayarak bakılır. Seçilen kuronun dişe pasif olarak oturması gerekmektedir. Herhangi bir dirençle karşılaşılıyor ise bir miktar daha o kısımdan kesim yapılır. Aksi takdirde rijit bir materyal olan kuron kırılabilir. Subgingival kısımda da diş etinde herhangi bir pozisyon değişikliği yapmadan pasif olarak oturmalıdır.
- Simantasyonda önce kanama kontrolü sağlanmalı ve kuron tükürük ve kandan arındırılmalıdır.

- Yapıştırma simanı olarak rezin siman veya dual cure rezin siman kullanılabilir.
- Fazla siman temizlenir (Khatri, 2017).

SONUÇ

Sonuç olarak, zirkonya kronlar pediatrik diş hekimliği alanında diğer restoratif materyallere ve kronlara göre umut verici nispeten yeni olup urk ve/veya travma nedeniyle tedavi ihtiyacı olan bir çocuğun dişlerinin doğal görünümünü geri kazandırmak için başka bir alternatifi temsil etmektedir. Olumlu klinik ve estetik özellikleri ile ebeveyn memnuniyeti açısından yüksek performans göstermektedirler. Süt dişleri için kullanılan diğer restoratif materyaller ve kaplama türlerine alternatif olarak düşünüldüğünde, özellikle ocuk hastalarda işlemin uzunluğu, materyalin maliyeti ve diş hekiminin becerileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, süt dişleri için diğer kron türleri veya restorasyonlarla karşılaştırıldığında süt dişlerinin zirkonya kron performansının çeşitli klinik yönlerini değerlendiren daha fazla randomize, uzun takip süreli klinik alışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Alkarimi, H. A., Watt, R. G., Pikhart, H., Sheiham, A., & Tsakos, G. (2014). Dental caries and growth in school-age children. *Pediatrics*, *133*(3), e616-e623.
2. Barbería, E., Lucavechi, T., Cárdenas, D., & Maroto, M. (2007). Free-end space maintainers: design, utilization and advantages. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *31*(1), 5-8.
3. Brothwell, D. J. (1997). Guidelines on the use of space maintainers following premature loss of primary teeth. *Journal (Canadian Dental Association)*, *63*(10), 753, 757-760, 764-756.
4. Cazaux, S., Hyon, I., Prud'homme, T., & Trutaud, S. (2017). Twenty-nine-month follow-up of a paediatric zirconia dental crown. *BMJ Case Rep* 14: 1-6. In.
5. Cazaux, S. L., Hyon, I., Prud'Homme, T., & Trutaud, S. D. (2017). Twenty-nine-month follow-up of a paediatric zirconia dental crown. *Case Reports*, 2017, bcr-2017-219891.
6. Clark, L., Wells, M. H., Harris, E. F., & Lou, J. (2016). Comparison of amount of primary tooth reduction required for anterior and posterior zirconia and stainless steel crowns. *Pediatric dentistry*, *38*(1), 42-46.
7. ÇAPAN, B. Ş. (2023). PEDIATRIC DENTAL CROWN RESTORATIONS AND APPLICATION TECHNIQUES. *INTERNATIONAL STUDIES IN HEALTH SCIENCES*, 155.
8. Einwag, J., & Dünninger, P. (1996). Stainless steel crown versus multisurface amalgam restorations: an 8-year longitudinal clinical study. *Quintessence International*, *27*(5).
9. Espelid, I., Cairns, J., Askildsen, J. E., Qvist, V., Gaarden, T., & Tveit, A. B. (2006). Preferences over dental restorative materials among young patients and dental professionals. *European journal of oral sciences*, *114*(1), 15-21.
10. Fejerskov, O., & Kidd, E. (2009). *Dental caries: the disease and its clinical management*: John Wiley & Sons.
11. Garg, V., Panda, A., Shah, J., & Panchal, P. (2016). Crowns in pediatric dentistry: A review. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, *4*(2), 41.
12. Hamrah, M. H., Mokhtari, S., Hosseini, Z., Khosrozadeh, M., Hosseini, S., Ghafary, E. S., & Hamrah, M. H. (2021). Evaluation of the Clinical, Child, and Parental Satisfaction with Zirconia Crowns in Maxillary Primary

- Incisors: A Systematic Review. *International journal of dentistry*, 2021, 1-6.
13. Innes, N. P., Ricketts, D., Chong, L. Y., Keightley, A. J., Lamont, T., & Santamaria, R. M. (2015). Preformed crowns for decayed primary molar teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).
14. Khatri, A. (2017). Esthetic zirconia crown in pedodontics. *International Journal of Pedodontic Rehabilitation*, 2(1), 31.
15. Kırzioğlu, Z., & Özey Ertürk, M. S. (2004). Success of reinforced fiber material space maintainers. *Journal of dentistry for children*, 71(2), 158-162.
16. Kutsch, V. K. (2014). Dental caries: an updated medical model of risk assessment. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 111(4), 280-285.
17. Miyazaki, T., Nakamura, T., Matsumura, H., Ban, S., & Kobayashi, T. (2013). Current status of zirconia restoration. *Journal of prosthodontic research*, 57(4), 236-261.
18. Ozan, Ü., & Mine, K. (2021). Crown Restorations Used in Pediatric Patients. *Journal of Advanced Research in Health Sciences*, 4(3), 113-123.
19. Pei, S.-L., & Chen, M.-H. (2022). Comparison of periodontal health of primary teeth restored with zirconia and stainless steel crowns: A systemic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*.
20. Rao, A., & Sarkar, S. (1999). Changes in the arch length following premature loss of deciduous molars. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 17(1), 29-32.
21. Roberts, J., Attari, N., & Sherriff, M. (2005). The survival of resin modified glass ionomer and stainless steel crown restorations in primary molars, placed in a specialist paediatric dental practice. *British dental journal*, 198(7), 427-431.
22. Santamaria, R. M., Innes, N., Machiulskiene, V., Schmoeckel, J., Alkilzy, M., & Splieth, C. H. (2018). Alternative caries management options for primary molars: 2.5-year outcomes of a randomised clinical trial. *Caries research*, 51(6), 605-614.
23. Seale, N. S., & Randall, R. (2015). The use of stainless steel crowns: a systematic literature review. *Pediatric dentistry*, 37(2), 145-160.
24. Setia, V., Pandit, I. K., Srivastava, N., Gugnani, N., & Sekhon, H. K. (2013). Space maintainers in dentistry: past to present. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(10), 2402.
25. Taylor, G. D. (2017). Aesthetic preformed crowns for primary teeth. *Evidence-Based Dentistry*, 18(2), 43-44.

26. Townsend, J. A., Knoell, P., Yu, Q., Zhang, J.-F., Wang, Y., Zhu, H., . . . Xu, X. (2014). In vitro fracture resistance of three commercially available zirconia crowns for primary molars. *Pediatric dentistry*, 36(5), 125E-129E.
27. Üstün, O., & Koruyucu, M. (2021). Çocuk Hastalarda Kullanılan Kuron Restorasyonlar. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 4(3), 113-123.
28. Viridi, M. (2015). *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry: BoD–Books on Demand*.
29. Walia, T., Salami, A., Bashiri, R., Hamoodi, O., & Rashid, F. (2014). A randomised controlled trial of three aesthetic full-coronal restorations in primary maxillary teeth. *Eur J Paediatr Dent*, 15(2), 113-118.
30. Yang, J. N. C., & Mani, G. (2016). Crowns for primary anterior teeth. *International Journal of Pedodontic Rehabilitation*, 1(2), 75.
31. Zafar, S., & Siddiqi, A. (2020). Biological responses to pediatric stainless steel crowns. *Journal of oral science*, 62(3), 245-249.

Bölüm 25

Okul Hemşireliği Uygulamaları Çerçevesi Ve Okul Sağlığı Uygulama Örneklerinin İncelenmesi

Ferdane KOÇOęLU¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Zübeyde Hanım Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği ABD. Niğde, Türkiye.
E-mail: ferdanetas@ohu.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7449-622X>

Özet

Okul sağlığı hizmetleri, öğrencilerin, ailelerinin ve okul personelinin sağlığının değerlendirilmesi, sağlıklı okul yaşamının sağlanması için yapılan çalışmaları kapsamaktadır. Bu çalışmalar sayesinde çocukların, ailelerin ve toplumun sağlığı geliştirilebilmektedir. Okul sağlığı hizmetlerinin amacı, toplumda okul çağında bulunan çocuk ve gençlerin en iyi bedensel, ruhsal ve sosyal yönden sağlığa kavuşmalarını sağlamaktır. Okul sağlığı hizmetlerini sunan okul sağlığı hemşireleri halk sağlığı hemşireliğinin alt dallarından biri olarak tanımlanmaktadır. Okullar halk sağlığı hemşiresinin toplum sağlığını geliştirmede anahtar bir role sahiptir. Okullarda yürütülen programlar mevcut ve gelecek toplumun sağlık düzeyini yükseltmede önemlidir. Öğrenciler ve aileleri toplumun önemli bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Okul döneminde sunulan sağlık hizmetleri ile riskli davranışların erken tanınması, önlenmesi ve koruyucu hizmetlerin sunumu sağlanabilmektedir. Bu derlemede okul hemşireliği uygulamaları çerçevesi ve uluslararası okul sağlığı temelli programlar incelenerek farklı okul sağlığı hizmetleri değerlendirilmiştir.

GİRİŞ

Öğrencilere olumlu sağlık davranışlarının kazandırılmasında uzun zaman geçirdikleri okul ortamları değerlendirilmelidir. Sağlık risklerinin erken tespiti ve uygun girişimlerin planlanması, gereken önlemlerin alınması konusunda okul idaresiyle iş birliğinin sağlanması okul sağlığı hemşiresinin görev yetki ve sorumlulukları arasındadır. Ayrıca okulda öğrencilere beslenme ve sigara/alkolün zararları gibi konularda doğru sağlık bilgilerinin aktarılması ve sağlık konusunda olumlu davranışların kazandırılması amacıyla sağlık eğitimini planlamakta okul hemşiresinin görevleri arasındadır (Hemşirelik Yönetmeliği, 2016). Özellikle yeme davranışlarına bağlı olarak karşılaşılan obezite ve riskli davranışlar arasında yer alan sigara kullanımı okul ortamında sunulacak sağlık hizmetlerinde öncelikli konular arasındadır. Bu nedenle bu derlemede özellikle obeziteye ve sigara kullanımını önlemeye yönelik programların incelenmesi amaçlanmıştır. Dünyada çocukluk çağı obezite prevalansının hızla arttığı ve uzun vadede daha ciddi sonuçlara neden olacağı belirtilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar çocuk ve ergenlere yönelik okul tabanlı, ev tabanlı ve klinik tabanlı çözümler olması gerektiğini önermiştir. Okul tabanlı müdahalelerinin etkisinin önemli olduğu fakat okul eğitiminin çocukluk obezitesine çözüm olarak değil, bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Dolayısıyla çözüm için ebeveynler, topluluk, politika yapıcılar, araştırmacılarında dahil olduğu programlara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Nga ve ark. 2019). Bu nedenle okul ve toplum temelli farklı ülke modellerini incelemek ve obezite ile

mücadele etmek önemli bir halk sağlığı sorumluluğudur. Ayrıca 6-18 yaş arası çocuklarla yapılan çalışmada çocukluk çağı obezitesinin okul ortamıyla ilgili olabileceği bu nedenle fiziksel aktivite dostu bir okul ortamının, daha düşük obezite riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Ip ve ark.2017).

Okul eğitimi ile çocukluk çağı obezitesi arasında yakın bir ilişki olduğunu belirten sistematik derlemede, obezitesinin önlenmesine ilişkin sınırlı kılavuzlar olduğu belirtilmektedir. Çalışmada okuldaki eğitimin, öğrencilerin sağlık ve beslenme konusunda bilinçlenmelerine katkıda bulunduğu, daha bilinçli yiyecek seçimleri yapmaları ve daha sağlıklı yaşam tarzlarını benimsemelerini sağladığı ifade edilmektedir. Ayrıca enerji alımını kontrol etme (okul beslenme programları aracılığıyla) veya enerji harcamasını en üst düzeye çıkarma çabaları (öğrencilere sınıf içinde veya dışında hareket etmeleri için daha fazla fırsat yaratarak) gibi müdahaleler de enerji dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Nga ve ark. 2019). İlkokul çocukları ve aileleri arasında diyet, fiziksel aktivite ve hareketsiz davranışları hedefleyen aile katımlı ve okul temelli müdahale çalışmalarının incelendiği sistematik derlemede, çocukluk çağı obezitesini önlemeye yönelik stratejiler belirlenmiştir. İncelenen çalışmalarda uygulanan stratejiler şu şekildedir; rol model olarak hareket eden ve müdahalenin uygulanmasına aktif olarak katılan öğretmenler, sağlıklı yiyecek ve içecek seçeneklerini destekleyen ve sağlıksız atıştırmalıkları sınırlandıran okul politikaları, okul bahçesindeki değişiklikler, teneffüs kuralları ve fiziksel aktiviteyi artırmak için beden eğitimi derslerinde ve velileri ödevler, toplantılar yoluyla müdahaleye dahil etmek, bilgilendirici materyal ve onları ev ortamını iyileştirmeye teşvik etmektir. Paydaşlarla iş birliğinin etkinliği arttırdığı yalnızca ebeveynler için eğitim oturumlarına ve materyallerine odaklanan programların daha az etkili olduğu belirtilmektedir (Lambrinou ve ark. 2020). Aynı sistematik derlemede çocukluk çağı obezite önleme girişimlerini tasarlayan diğer araştırmacılara yardımcı olması için şu tavsiyeler de bulunmaktadır;

- ✓ Müdahale tasarımında uygun bir teorik çerçevenin kullanılması,
- ✓ Müdahalelerin, hedeflenen nüfus grup(lar)ının ihtiyaçlarına göre uyarlanması,
- ✓ Müdahalenin kabul edilebilirliğini ve sürdürülebilirliğini artırmak için topluluk paydaşları, yerel politika ve medya ile işbirliğinin hedeflenmesi,
- ✓ Okul öğretmenlerinin rol model olması ve hedeflenen tüm davranışlarda aktif olarak yer almaları,
- ✓ Sağlıklı atıştırmalıkların ve suyun erişilebilirliğinin teşvik edilmesi, okul kafeteryasında/kantinde yalnızca sağlıklı yiyecek seçeneklerinin sağlanmasını izlemi

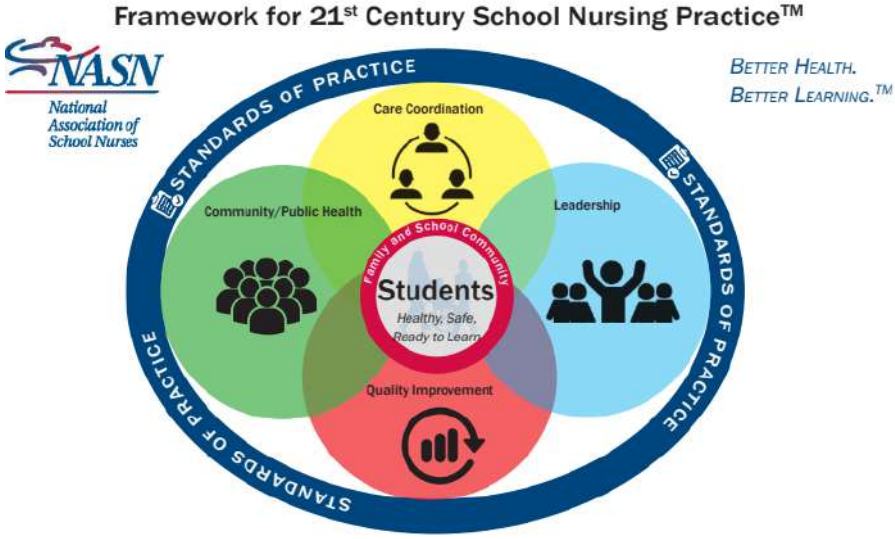
- ✓ Hedeflenen davranışları teşvik etmek için ev ortamının düzenlenmesi (sağlıklı gıda maddeleri/atıştırma almaları gibi)
- ✓ Okul bahçelerinin okul saatlerinden sonra da erişilebilir olması ve teneffüslerde fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi,
- ✓ Beden eğitimi öğretmeni/okul öğretmenleri, tüm sınıfın katılımını teşvik eden, rekabet içermeyen, eğlenceli aktivitelerin geliştirilmesi ve desteklenmesi
- ✓ Okul politikası ve çevresel değişiklikler, ebeveyn katılımına ve etkileşimli ekip faaliyetlerinin olması (Lambrinou ve ark. 2020).

21. YÜZYIL OKUL HEMŞİRELİĞİ UYGULAMALARI ÇERÇEVESİ

DAHA İYİ SAĞLIK, DAHA İYİ ÖĞRENME PROGRAMI (BETTER HEALTH BETTER LEARNING)

Ulusal Okul Hemşireleri Birliği (NASN), okul hemşireliği uygulamalarına rehberlik etmek ve okul hemşirelerinin paydaşlarına rollerini ifade etmelerine yardımcı olmak için 21. Yüzyıl Okul Hemşireliği Uygulamaları Çerçevesini geliştirdi. Çerçeve, öğrenme ve sağlık için işbirlikçi bir yaklaşım gerektiren ve daha önce geliştirilen uygulanan Bütün Okul, Bütün Toplum, Bütün Çocuk modeliyle uyumlandırılmıştır. Çerçevenin merkezinde öğrenciye odaklanılmaktadır. Çerçeve hiyerarşik olmayan beş ilkedен oluşmaktadır. Bunlar; bakım koordinasyonu, toplum/halk sağlığı, liderlik, kalite geliştirme ve uygulama standartlarıdır. İlkeler, her bir ilkenin kapsamına giren eylem ve faaliyet türlerini vurgulayan ilgili uygulama bileşenleri için bir şemsiye (benzer faaliyetleri bir araya getiren) sağlamaktadır. Herhangi bir öncelik göstermeleri amaçlanmadığı için uygulama bileşenleri alfabetik olarak listelenmiştir. NASN'ın "Daha İyi Sağlık, Daha İyi Öğrenme" sloganı, NASN'ın öğrenci sağlığını optimize etme misyonunu pekiştirmek için grafiğe dahil edilmiştir (NASN, 2020).

21. yüzyılda çalışan okul hemşiresine rehberlik eden bir dizi inanç ve varsayımı temsil eden çerçevenin bir kontrol listesi olması amaçlanmamıştır.



Kaynak: National Association of School Nurses (NASN) (2020).

Framework for 21st Century School Nursing Practice™: Clarifications and
Updated Definitions.

21. Yüzyıl Okul Hemşireliği Uygulamaları Çerçevesinin İlkeleri ve Uygulama Bileşenleri şu şekilde tanımlanmıştır.

Bakım Koordinasyonu; Bakım Koordinasyonu, sağlık hizmetlerinin sunumunda amaçlı ve kasıtlı olan öğrenci merkezli benzeri etkinlikleri bir araya getirme ilkesi için kullanılmaktadır. Bakım koordinasyonu ilkesi, kronik durum yönetiminin veya bireysel bakımın ötesindedir. İlkenin uygulama bileşenleri ise okul hemşiresi uygulaması, öğrencilerin bireysel öğrenci veya öğrenci popülasyonu düzeylerinde yaşayabilecekleri çeşitli sosyal, zihinsel ve sağlıkla ilgili endişelerini ele almaktadır. Uygulama bileşenleri şu şekilde sıralanmaktadır:

- Vaka Yönetimi
- Kronik Hastalık Yönetimi
- İşbirlikçi İletişim
- Doğrudan Bakım
- Eğitim
- Disiplinlerarası Ekipler
- Motivasyonel Görüşme/Danışmanlık
- Hemşirelik Delegasyonu
- Öğrenci Bakım Planları
- Öğrenci Merkezli Bakım

- Öğrencinin Kendini Güçlendirmesi
- Geçiş Planlaması

Toplum/Halk Sağlığı: Tüm okul hemşirelerinin rollerinin bir parçası olarak tanımlanmaktadır. Okul hemşiresi, okul popülasyonları içinde de hemşirelik hizmetleri sunmak için toplum/halk sağlığı bilgi ve becerilerini kullanmaktadır. Toplum/halk sağlığı uygulama bileşenleri;

- Bakıma erişim
- Kültürel yeterlilik
- Hastalık önleme
- Çevre sağlığı
- Sağlık eğitimi
- Sağlık eşitliği
- Sağlıklı İnsanlar
- Sağlığın teşviki ve geliştirilmesi
- Sosyal yardım
- Nüfusa dayalı bakım
- Risk azaltma,
- Tarama/sevk/takip
- Sağlığın sosyal belirleyicileri
- Sürveyans

Liderlik: Liderlik ilkesi, konumdan ziyade düşünceye odaklanmaktadır. Okul hemşiresi belirlenen uygulama bileşenlerini kullanarak okul içinde sağlık kültürü ve uygulamasına öncülük etmektedir. Liderlik için belirlenen uygulama bileşenleri:

- Savunuculuk
- Değişim temsilcisi
- Eğitim reformu
- Finansman ve Geri Ödeme
- Sağlık Hizmetleri Reformu
- Yaşam Boyu Öğrenen
- Uygulama Modelleri
- Teknoloji
- Politika Geliştirme ve Uygulama
- Profesyonellik
- Sistem düzeyinde liderlik

Kalite iyileştirme: Kalite İyileştirme (QI) ilkesi, veri toplayarak, tutarlı iyileştirme ve büyüme için çaba gösterilmesini ifade etmektedir. Okul hemşireliği uygulamasına rehberlik edecek kritik kanıt temelini oluşturmaktadır. Uygulama bileşenleri ise;

- Sürekli kalite iyileştirme
- Dokümantasyon/veri toplama
- Değerlendirme
- Anlamlı sağlık/akademik sonuçlar
- Performans değerlendirmesi
- Araştırma
- Tek tip veri seti,

Uygulama Standartları: Uygulama Standartları ilkesi, okul hemşiresinin tüm düşüncelerini, kararlarını ve eylemlerini destekler niteliktedir. Bu nedenle, Okul Hemşireliği Uygulamaları Çerçevesi'nin diğer dört ilkesini çevreleyerek tasvir edilmektedir. Uygulama Standartları, eleştirel düşünme modeline dayanan hemşirelik bakımı içerir. Bileşenleri:

- Klinik yeterlilik
- Klinik yönergeler
- Etik kod,
- Eleştirel düşünme,
- Kanıta dayalı uygulama
- NASN pozisyon beyanları
- Hemşire Uygulama Yasası
- Uygulama Kapsamı ve Standartları (NASN, 2020).

BESLENME VE FİZİKSEL AKTİVİTE PROGRAMI

21. Yüzyıl Okul Hemşireliği Uygulama Çerçevesinin ilkelerini nasıl kullanabileceklerini açıklamak için bir okulda beslenme ve fiziksel aktivite programı yürütülmüştür. Çerçevenin ilkeleri ve uygulama bileşenleri bu programla uygulamalı olarak açıklanmıştır (Bejster ve ark.2020). Program tasarım ve uygulamasında, okul hemşiresinin de katkılarıyla, okulun sağlıklı yaşam ekibi tarafından geliştirilen önceden belirlenmiş, kanıta dayalı “5-4-3-2-1 Go!” mesajını temel alan 5 haftalık, kanıta dayalı bir beslenme ve fiziksel aktivite programı oluşturmuştur. 5-4-3-2-1 Go! mesajı, çocuklar ve aileler için sağlıklı yaşam tarzlarını destekleyen beş davranışa odaklanmaktadır. Bunlar; en az *beş* porsiyon meyve ve sebze, *dört* porsiyon su, *üç* porsiyon az yağlı süt ürünü tüketmek, *iki* saatten az ekran başında vakit geçirmek ve günde en az *bir* saat

fiziksel aktiviteye katılmak şeklindedir. CLOCC, tüm aileye ulaşmak için ebeveynlere yönelik toplum temelli kampanyalar düzenlenmiş, okul ortamlarında ve toplum genelindeki daha büyük girişimlerin bir parçası olarak bu kampanyalar kullanılmıştır. Program düşük maliyetli olarak, minimum sınıf zamanı gerektirecek ve üç farklı bileşenden oluşacak şekilde tasarlanmıştır. Program öğretmenlere ve velilere yönelik eğitim, beş haftalık okul çapında mesajlaşma ve beş haftalık öğrencilerin etkinlikleri eve götürmesi şeklinde üç bileşenden oluşmaktadır. Çalışma ön test son test ve katılım oranlarına bakılarak değerlendirilmiştir.

21. Yüzyıl Okul Hemşireliği Uygulama Çerçevesinden 5 temel ilke ile “Beslenme ve Fiziksel Aktivite Mesajlaşma Programı” Alanında Yararlanılan Temel İlkeler şu şekildedir. *Liderlik* ilkesi; okul hemşirelerinin sağlıkla ilgili konularda liderlik etmesi, okul sağlık ekibine liderlik etmek veya bu ekipte görev almak ve böylece okul çapında obeziteyi önleme çabalarının ayrılmaz bir parçası olarak açıklanmaktadır. *Kalite geliştirme*; okul ortamında daha fazla beslenme ve fiziksel aktivite eğitimine duyulan ihtiyaç, okul sağlıklı yaşam ekibi tarafından yürütülen kapsamlı bir ihtiyaç değerlendirmesi ile tespit edilmiştir. Öğretmenlerle yapılan görüşmeler, öğretmen ve veli anketleri, program bileşenlerinin belirlenmesi ve uygulama engellerinin değerlendirilmesi ele almak *bakım koordinasyonu* ilkesi ile açıklanmaktadır. Okul hemşiresinin, ekibin bir üyesi olarak, sürecin, sonucun ve değerlendirme hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olması *kalite iyileştirme* ilkesiyle açıklanmaktadır. Kanıta dayalı olarak mesajın (“5-4-3-2-1 Go!”) geliştirilmesi *uygulama standartları ilkesi*, programın bileşenlerini tasarlamak, okula özgü ihtiyaçların belirlenmesi *toplum/nüfus sağlığı ilkesi* ve programın değerlendirme planının oluşturulması *kalite iyileştirme ilkesi* ile açıklanmaktadır. Bu projenin en önemli sonucu okul hemşiresinin rolünün tam olarak farkına varılmasının sağlanması olduğu belirtilmektedir. Öğrencilerin okulda geçirdikleri zamanın uzunluğu nedeniyle, okul temelli müdahalelerin çocukluk çağı obezitesiyle mücadelede önemli bir strateji olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca 21. Yüzyıl Okul Hemşireliği Uygulama Çerçevesi ilkelerini kullanan okul hemşirelerinin, tüm okul toplumuna ulaşan uygulanabilir, etkili, sürdürülebilir beslenme ve fiziksel aktivite programları tasarlamak, uygulamak ve değerlendirmek için okul toplumunun üyeleriyle iş birliği yapabileceği belirtilmektedir (Bejster ve ark.2020).

DUMANSIZ EVLERİ TEŞVİK ETMEK PROGRAMI (THE PROMOTION OF SMOKE-FREE HOMES)

Halka açık yerlerde sigara içmeyi yasaklayan politika ile halkı açık yerlerde dumana maruz kalmaktan korumak amaçlanmıştır. Fakat bu düzenlemeler, çocukların ebeveynlerinden pasif içiciliğe maruz kalmalarını azaltmak için yeterli olmamıştır. Ayrıca işyerinde ve halka açık yerlerde sigara içmeyi yasaklayan yönetmeliklerin çıkarılmasından bu yana, çocukların evde pasif içiciliğe maruz kaldığına dair artmış bir endişe üzerine bu proje geliştirilmiştir (Loke ve Mak, 2015)

Bandura'nın çocukluk dönemi sağlığı geliştirme modellerine dayalı olarak 'Dumansız Evlerin Teşviki konulu bir okul sağlığı projesi geliştirilmiştir. Çocuklar arasında sağlık riski taşıyan davranışları önlemenin, alışkanlık haline geldiğinde değiştirmekten daha kolay olduğu iddiası üzerine temellendirilmektedir. Sağlık davranışları ailelerin uygulamalarından ve okul ortamından etkilenmektedir. Sağlığın teşviğinin sosyal bir boyutunun olduğu ve okulların, ailelerin ve toplumun ortak çabasıyla başarıya ulaşabileceği düşüncesi projeye zemin hazırlamıştır. Bu sağlığı geliştirme projesi, okulun ev ve toplumla birlikte çalıştığı okul temelli bir yaklaşım kullanılarak oluşturulmuştur. Dumansız Evlerin Teşviki projesinin hedefleri şu şekilde sıralanmaktadır; (1) okul çağındaki çocuklara ulaşarak dumansız evler mesajını yaygınlaştırmak, (2) öğrencilerin dumansız evler konusundaki bilgi ve farkındalıklarını artırmak ve onları aile üyelerine ve arkadaşlarına bu kavramı tanıtmaya teşvik etmek, onlara sigarayı bırakmalarını ve evde sigara içmemelerini tavsiye etmek ve (3) halkın sigara ve pasif içicilik konusundaki bilgisini ve bir dumansız evlerin teşvikini sürdürme konusundaki kararlılığını artırmak (Loke ve Mak, 2015).

2010 yılında dumansız evlerin faydalarını okul çağındaki tüm çocuklara (6-18 yaş arası) ve dolaylı olarak ebeveynlerine tanıtmak amacıyla, toplum çapında okul sağlığı projesi başlatılmıştır. 1 yıl süren projede aile üyeleri için sigarasız bir yaşam üzerine sağlık konuşmaları, eğitim broşürleri, slogan ve görsel sanat yarışmaları ve sağlık fuarı gibi farklı programlara katılımları sağlanmıştır. Dumansız Evleri Teşvik Etmek projesi bir dizi faaliyetten oluşmaktadır. Bu faaliyetler; (1) öğrencilere dumansız evlerin faydaları hakkında ilk elden bilgi vermek için ilk ve orta dereceli okullarda sağlık konuşmaları yapılması; (2) öğrencilere ve ailelerine projenin faydaları ve dumansız bir evin nasıl oluşturulacağı hakkında eğitim broşürleri dağıtılması; (3) ilk ve orta dereceli okul öğrencilerinin dumansız bir evde yaşamının faydaları hakkındaki mesajı yaymaya teşvik etmek için bir slogan ve görsel sanatlar yarışması başlatılması; ve (4) 'Dumansız Evler' kurmaya ilişkin çeşitli etkinlikler ve ilgili eğitim konuşmalarının yer aldığı bir sağlık fuarı ve ödül töreni (Loke ve Mak, 2015)

Hong Kong'da yürütülen projeye yaklaşık 12.800 okul çağındaki çocuk katılmıştır. Öğrencilerin büyük çoğunluğu sigarasız ev konseptini arkadaşlarına ve ailelerine tanıtmayı kabul ederken aynı zamanda ilköğretim öğrencilerinin çoğunluğu sigara içmemeye söz vermiştir. Ayrıca sigarayı deneyenlerin yaklaşık %82'si sigarayı bırakmayı taahhüt etmiştir. Evde sigara içmeme politikasını benimsedikleri, eve 'Sigara İçilmez' levhası yerleştirdikleri, evde sigara içmeme politikasını ziyaretçilere bildirdikleri ve ziyaretçilerden evlerine girmeden önce yanan sigaraları atmalarını istemişlerdir. Sigara içilmeyen evlerin faydalarına ilişkin yürütülen proje sayesinde çok sayıda öğrenciye ve dolaylı olarak aile üyelerine ve ev ziyaretçilerine ulaşılmıştır. Bu projenin sonucu olarak, öğrencilere dolaylı olarak sigara içmenin hoş bir davranış olmadığı, sosyal bir norm olmadığı ve sağlıklı bir yaşam sürmeye zarar verdiği mesajı verildiği belirtilmektedir. Bu projenin, okul çağındaki çocukların ikinci ve üçüncü el sigara dumanının kurbanı olma riskini dolaylı olarak azaltmış ve gelecekte sigara tiryakisi olma ihtimallerini düşürerek ailelerin ve Hong Kong nüfusunun yaşam kalitesini artırmış olabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca sigara içmeyenlerin pasif içiciliğe maruz kalmasını azaltmak amacıyla kamuya açık yerlerde sigara içilmesini yasaklama politikasının yanı sıra, toplum ve halk sağlığı uzmanları, ebeveynlerinden birinin evde sigara içmesi durumunda maruz kalma riski yüksek olan çocukları da hedef alması gerektiği vurgulanmaktadır (Loke ve Mak, 2015).

KÖPRÜLER KURMA PROGRAMI (BUILDING BRIDGES FOR ASTHMA CARE PROGRAM)

Okul döneminde çocuklarda sık görülen kronik hastalıklar arasında yer alan astım ve diyabete yönelik geliştirilen programlar geliştirilmektedir. Kronik hastalıkların başarılı yönetimi için çocuklar, aileler, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve okullar arasında koordineli bir bakım gerekmektedir. Bu nedenle başarılı astım yönetimi için bakımın koordine edilmesine yönelik okul merkezli bir program olan Astım Bakımı için *Köprüler Kurma Programı* geliştirilmiş, uygulanmış ve değerlendirilmiştir (Cicutta ve ark. 2020). Programın uygulaması, Colorado ve Connecticut'taki iki büyük kentsel okul bölgesinden 28 okulda gerçekleştirilmiştir. Program beş aşamadan oluşmaktadır. Bunlar: (1) astımlı öğrencilerin belirlenmesi; (2) astım riskinin/kontrolünün değerlendirilmesi; (3) risk altındaki aile ve öğrencinin sürece dahil edilmesi; (4) sağlık hizmeti sağlayıcılarının katılımı da dahil olmak üzere vaka yönetimi ve bakım koordinasyonunun sağlanması ve (5) bir sonraki okul yılına hazırlıktır.

Aşama: Astımlı öğrencileri belirlenmesini sağlamaktadır. Programın uygulandığı bölgelerde farklılıklar olmakla birlikte yıllık olarak doldurulan sağlık formları incelenmiş ve velilere çocuklarının astımı olup olmadığı ve astım

ilaçları kullanıp kullanmadıkları hakkında sorular sorulmuştur. Ayrıca öğrencilerin astım durumu okulun elektronik akademik kayıtlarından belgelendirilmiştir.

Aşama: Astım riskini/kontrolünü değerlendirmektedir. 1. Aşamada astımı olduğu tespit edilen öğrenciler için veliler, gelecekte bir astım alevlenmesi yaşama riski düzeyini ve gelecek okul yılında astım yükünün artma potansiyelini belirlemek amacıyla okul yılının başlarında standartlaştırılmış bir Astım Giriş Formu doldurmuştur. Astım Giriş Formu, Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP, 2007) ve Ulusal Okul Hemşireliği Birliği (2014) astım bakım kılavuzlarını içermektedir. Risk durumunu belirlemek için kullanılan Astım Riski Göstergeleri (kriterleri) şu şekildedir. Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri;

- Son 12 ay içinde astım için iki veya daha fazla acil bakım/sağlık kurumuna başvuru,
- Son 12 ay içinde astım nedeniyle hastaneye yatış
- Son 12 ay içinde iki veya daha fazla prednizon veya sistemik kortikosteroid kürü
- Son okul yılında astım nedeniyle okula gidilemeyen >5 gün

Veya

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası ile belirtildiği gibi mevcut kontrolsüz astım:

- Gündüz semptomlarının haftada >2 gün yaşanması
- Ayda >2 kez gece uyanmaları
- Haftada >2 kez kullanılan hızlı rahatlatma inhaleri
- Astım nedeniyle aktivite düzeyini "sık sık" veya "her zaman" sınırlama

Astım Riski Göstergelerine göre değerlendirilen ve risk altında olduğu tespit edilen çocuklar, Köprüler Kurma Programına özgü vaka yönetimi ve bakım koordinasyonu kapsamına alınmıştır.

Aşama: Aileyi ve risk altındaki öğrenciyi programa dahil etmektir. Risk altındaki çocuklar ve aileleriyle, çocuğun risk durumunu, daha yakın izleme ve destek ihtiyacını açıklamak ve aktif iş birliğine dahil etmek için ekip üyeleri tarafından iletişime geçilmiştir. Veliden bilgilendirilmiş onam ve öğrenciden onay alınmıştır. Veli ile yapılan bir görüşmede (15-30 dakika), bakımı koordine etmek, öğrenme ihtiyaçlarını ve engellerini belirlemek ve vaka yönetimi faaliyetlerini planlamak için bilgi edinmek amacıyla standartlaştırılmış bir formu kullanılmıştır.

Aşama: Formundaki bilgiler, her öğrenci için vaka yönetimi faaliyetlerine yönelik bir plan geliştirmek için kullanılmıştır. Eğitim ve değerlendirmeler için öğrenciyle

okulda yılda en az üç kez yüz yüze ziyaret gerçekleştirilmiştir. Aynı şekilde veliler ile en az iki kez ziyaret gerçekleştirilmiştir. Çocukların yaşlarına uygun olarak geliştirilmiş kontrol listeleri ile değerlendirme yapılmıştır. Velilere ve öğrencilere verilen astım eğitiminin içeriğinde astımın tetikleyicilerinin yönetimi, ilaçlar, astım kontrolü ve sağlık çalışanlarıyla çalışma konularında kısa bilgiler verilmiştir. Okul hemşiresi, velileri ve öğrencinin sağlık personeli arasındaki iletişimi geliştirmek için öğrencinin Sağlık personeli ve ailesine üç mektup gönderildi. Bu mektuplarda, öğrencinin astım kontrolü düzeyi, okul devamsızlığı, reçeteli ilaçları kendisinin bildirdiği kullanımı ve mevcut bir rahatlatıcı (hızlı etkili bronkodilatör/kısa) ile bireyselleştirilmiş bir okul astım bakım planının varlığı hakkında bireyselleştirilmiş bilgiler sağlayan standart bir şablon kullanılmıştır. -okulda etkili β 2 agonisti) inhaler. Gerektiğinde sağlık personelinin bir randevu ayarlamak, bir okul astım bakım planını tamamlayıp sunmak ve/veya okul için ek bir rahatlatıcı inhaler sağlamak için aileyle iletişime geçmesini istenmiştir. Mektubun bir örneği veliye verilmiştir.

Aşama: Bir sonraki okul yılına hazırlık faaliyetlerini kapsamaktadır. Bir sonraki okul yılına devamlılığı kolaylaştırmak için, mayıs ayında köprüler kurmak programından katılımcıların ailelerine Okula Dönüş Astım Paketleri gönderilmiştir. Bu paketlerde okulda ilaç uygulamasına yönelik belgeler (okul astım bakım planı gibi) ve Astımla Okula Dönüş Kontrol Listesi yer almıştır. Kontrol listesi, sağlık uzmanından randevu alınması, okulda kullanılmak üzere bir rahatlatıcı inhaler talep edilmesi ve gerekli okul formlarının doldurulması dahil olmak üzere yaz boyunca tamamlanması gereken faaliyetleri tanımlıyordu (Cicutta ve ark. 2020).

Program uygulandığında, astımın kendi kendine yönetimini kolaylaştırmak, iletişimi ve astım bakım koordinasyonunu güçlendirmek için okul merkezli bir astım bakım programının uygulanmasının mümkün olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca okullarda astım bakımını uygulamak için okul hemşirelerinin önderliğindeki sağlık ekibinin desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Köprüler kurmak program faaliyetleri, sağlık çalışanları, okul hemşireleri, öğrenciler ve aileler arasında vaka yönetimi ve bakım koordinasyonunu destekleyen farklı iş birlikleri içeren bir programdır. Astım kontrolünü ve risk durumunu değerlendirmeyi, astım eğitimi vermeyi, klinik ekiple iletişim kurmayı, öğrenciler ve ailelerle takip ziyaretleri gerçekleştirmeyi ve aileleri kendi toplumlarındaki tıbbi ve sosyal hizmetlere yönlendirme faaliyetlerini içermektedir. Öğrenciler okul döneminde günlerinin büyük bir kısmını okulda geçirmektedirler. Uygulanan program sayesinde okul hemşireleri astım kontrolünün önemli göstergeleri olan gündüz semptomlarının sıklığını, rahatlatıcı inhalatörlerin gerekliliğini ve kullanımını, fiziksel aktiviteye müdahale düzeyini ve okul devamsızlığının sıklığını fark edebilmektedirler (Cicutta ve ark. 2020).

KAYNAKLAR

1. Bejster M, Cygan H, Stock J, Ashworth J. (2020). Engaging the School Community in a Nutrition and Physical Activity Program: The Role of the 21st-Century School Nurse. *NASN Sch Nurse*,35(5):260-265. doi: 10.1177/1942602X20912747.
2. Cicutta L. ve ark. (2020) Building Bridges for Asthma Care Program: A School-Centered Program Connecting Schools, Families, and Community Health-Care Providers. *J Sch Nurs*, 36(3): 168–180. doi: 10.1177/1059840518805824
3. Hemşirelik Yönetmeliği (2016). <https://www.saglik.gov.tr/TR,10533/hemsirelik-yonetmeli.html> (Erişim tarihi 01.08.2023)
4. Ip P. ve ark. (2017) Childhood Obesity and Physical Activity-Friendly School Environments. *J Pediatr*, 191:110-116. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.017.
5. Lambrinou CP. ve ark. (2020). Effective strategies for childhood obesity prevention via school based, family involved interventions: a critical review for the development of the Feel4Diabetes-study school based component. *BMC Endocr Disord*, 6;20(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s12902-020-0526-5.
6. Loke, A. Y., Mak, Y.W. (2015) A community-wide school health project for the promotion of smoke-free homes. *BMC Research Notes* ,(8), 724. doi: 10.1186/s13104-015-1555-4
7. National Association of School Nurses (NASN) (2020). Framework for 21st Century School Nursing Practice™: Clarifications and Updated Definitions. *NASN Sch Nurse*, 35(4):225-233. doi: 10.1177/1942602X20928372
8. Nga VT ve ark. (2019) School education and childhood obesity: A systemic review. *Diabetes Metab Syndr*, 13(4):2495-2501. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.014.

Bölüm 26

Beslenme Araştırmalarında Proteomik: İlkeler, Teknolojiler Ve Uygulamalar

Filiz YEŐİLIRMAK¹

1 Dr. Öğr. Üyesi; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, filizdede@gmail.com ORCID No: 0000-0001-6115-0051

ÖZET

İnsan genomu yaklaşık olarak 30,000 gen kodlamakta olup yine yaklaşık 100,000 fonksiyonel farklı proteininin ekspres edilmesinden sorumludur. Genome sekanslamanın ilerlemesi ile biyolojik sistemler tam olarak açıklanamamıştır. Proteomiks geniş ölçekli bir platform sunarak biyolojik sistemleri anlamayı kolaylaştırır. Protomik yaklaşımlar klinik, sağlık ve gıda teknolojisi gibi pek çok farklı alanda uygulanmakta olup son zamanlarda biyomarker geliştirmek ve ilaç hedefi tanımlama gibi alanlarda da kullanılmaktadır. Proteomik gıda, yem, sağlık ve tıp gibi farklı sektörlerde geniş bir uygulama potansiyeline sahiptir. Proteomik, gıda (güvenlik ve beslenme) ve diğer ilgili alanlarda geniş çaplı kullanımı nedeniyle parlak bir geleceğe sahiptir. Proteomik aynı zamanda farklı işlemlerin gıda proteinleri üzerindeki etkisini inceleyerek gıda ürünlerinin kalitesini artırmaya ve böylece gıda işleme hattını iyileştirmeye yardımcı olur. Günümüzde beslenme çalışmaları daha çok kişinin sağlığını diyet yoluyla geliştirme konusuna çevrilmiş durumdadır. Epidemiyolojik çalışmalar diyet ve kronik hastalıklar arasında yakından bir ilişki olduğunu göstermiştir. Moleküler düzeyde beslenme çalışmaları sağlık desteği, hastalık risklerini azaltma ve diyet ve yaşam tarzı değerlendirilmesi yoluyla performans geliştirme konularına ağırlık vermektedir. Yeni genomik, proteomik ve metabolomik teknikleri besinin genom ile moleküler, hücresel ve sitemik düzeyde fonksiyonel etkileşiminin araştırılması yoluyla bu etkileşim hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır. Beslenme bilimleri için proteomiksin potansiyel değeri son yıllarda anlaşılmaya başlanılmıştır. Bu bölümde beslenme bilimlerinde proteomiks genel kavram, teknik ve potansiyel kullanım alanları konusunda bilgiler verilmeye çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Proteomiks, Beslenme, Kütle Spektrometrisi, 2-DE, gıda

GİRİŞ

"Proteomik" terimi ilk olarak 1995 yılında ortaya atılmış ve bir hücre hattının, dokunun veya organizmanın total protein karakterizasyonu şeklinde tanımlanmış ve günümüze kadar analitik kimya, klinik gıda mikrobiyolojisi, biyoteknoloji ve gıda teknolojisi alanlarında geniş bir uygulama alanı bulmuştur. (Anderson ve Anderson 1996:443; Wilkins vd., 1996:19). Başlangıçta, bu terim iki boyutlu jel elektroforezi (2-DE) ve kütle spektrometresi kullanılarak bir organizmanın ifade edilen proteinlerini ayırmak ve tanımlamak için kullanılmıştır. Proteomiğin kapsamı son yıllarda önemli ölçüde genişlemiştir ve şu anda protein ekspresyon profillemesi, protein fonksiyonu, protein modifikasyonları, protein lokalizasyonu ve kompartmanlaşması ve protein-protein etkileşimleri ifadelerini içermektedir. Omiklerden biri olan proteomik, günümüzde gıda araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Raposo de Magalhães vd., 2020:122). Küresel olarak, gıda üretimi ve tüketiminde gıda trendleri büyük ölçüde değişmekte ve tüketiciler ne yediklerine büyük önem vermektedir. Tüketicilerin güvenli, besleyici, işlevsel, minimum işlem ve düşük katkı maddesi içeren gıdalara olan talebi artmaktadır. Bu nedenle, foodomics bilgisi bu segmentte büyük popülerlik kazanmaktadır. Foodomics, ileri omik yaklaşımların gıdaya uygulanması çalışmaları olarak tanımlanmaktadır (Cifuentes, 2017). Foodomics, gıda izlenebilirliğini, kalitesini, gıda güvenliğini araştırmak ve ayrıca gıdalarda yeni biyoaktif bileşenler bulmak için epigenetik, transkriptomik, metabolomik, proteomik, peptidomik ve/veya genomik çalışmaları içerir (Jagadeesh vd., 2017:213). Bu bağlamda proteomik, gıda ürünlerinin güvenilirliğini ve güvenliğini kanıtlamak için umut verici bir potansiyele sahiptir. Proteomikler, ürünün hammaddeden bitmiş ürüne kadar izlenmesinde ayrılmaz bir rol oynamaktadır. Ayrıca proteomik, kalite, izlenebilirlik, optimizasyon, depolama beslenme ve güvenlik gibi çeşitli alanlarda gıda endüstrisi için büyük bir potansiyele sahiptir.

Proteinler, gıdanın kökeni, özellikleri ve gıda üzerinde gerçekleştirilen işlemlerin bir göstergesi olarak hareket eder. Ayrıca, proteomik gıda kalitesini denetlemek için kullanılabilir ve bu da gıda üretiminde kullanılan süreçleri iyileştirerek geliştirilebilir (Creydt ve Fischer, 2020:1665). Bununla birlikte, yanlış iddialarda bulunmakta ve etikette yazılı ana bileşen yerine daha ucuz başka bir alternatif bileşen eklenerek yanlış etiketleme yapılmaktadır (Moore vd., 2012:118). Belirli bir ürünün yapımında etikette yazanın yerine farklı hayvan türleri kullanılmaktadır ki bu dini açıdan da önemli bir noktadır. Bu tür bir tağşiş gıda güvenliği açısından bir tehdittir çünkü yeniden yerleştirilen içerik tüketicide alerjiye ya da diğer sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Spink ve Moyer, 2011:157). Geleneksel yöntemlerle yapılan spesifik kimlik doğrulama zaman alıcı bir iştir ve ürünün %5'inden daha azındaki tağşişi tespit etmek için

uygulanamaz (Špoljarić vd., 2013:115). Bu bağlamda, proteomikler gıdalardaki taşıyıcı maddelerinin tespitinde etkili bir araçtır (Girolamo vd., 2014:13697). Ayrıca, gıdaların proteomik analizi daha hızlıdır ve peptit düzeyinde gıdaların derinlemesine analizini sağlar (Gallardo vd., 2013:135). Proteinler, gıdanın farklı özelliklerinin, bileşimlerinin ve orjinlerinin belirteçleri olarak kullanılır; bu nedenle, proteomik bilgisi bu amaç için kullanılır (Erban vd., 2021:104). Proteomik bilgisi, özellikle hayvansal bazlı ürünler (et ve süt ürünleri) için ürün izlenebilirliği, kimlik doğrulama ve gıdaların protein profili için uygulanmaktadır (Leitner vd., 2006:2424).

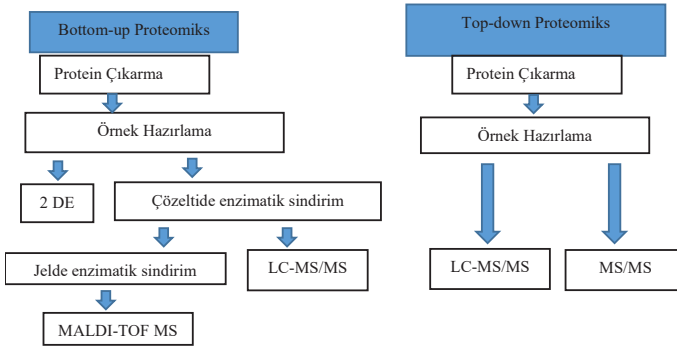
Proteomik yaklaşımlar ayrıca mikroorganizmaların proteomlarındaki varyasyonlarına dayalı olarak tanımlanmasına ve böylece gıdalardaki farklı patojen türlerinin tespit edilmesine yardımcı olur. HPLC ve MS/LC-MS gibi proteomik yöntemler, gıdalardaki toksinleri ve alerjenleri tespit etmek ve tanımlamak için kullanılabilir (Martinović vd., 2016:226; Sangeetha vd., 2020:105). Ayrıca, genetik iyileştirmelerle ve gıda üretiminin farklı süreçlerine bağlı olarak protein yapısındaki ve posttranslasyonel modifikasyonlardaki (PTM'ler) değişiklikleri inceleyerek ve üretim sürecini buna göre iyileştirerek yüksek kaliteli ürünler yapılabilir (Pedreschi vd., 2010:680). Ayrıca, çok sayıda protein ette hassasiyet, renk ve koku gelişiminde rol oynamaktadır (Jagadeesh vd., 2017:213; Zapata vd., 2009:956). Bu proteinler, gıda kalitesini artırmak için gıdalarda tanımlanabilir. Gıdaların protein profilinin çıkarılması, gıda kaynaklı patojenlerin tespiti ve protein belirteçlerinin tanımlanması için kütle spektrometresi (MALDI-TOF ve elektrosprey iyonizasyonu), HPLC ve jel elektroforezini içeren çoklu tekniklere dayalı proteomik bilgisi kullanılmıştır. Bu derleme, proteomik yaklaşımla ilgili çeşitli ileri gıda analizi tekniklerini kullanarak gıda kimlik doğrulaması, kalitesi ve güvenliğinde proteomik uygulamalarını kapsamaktadır.

PROTEOMİK

Temel olarak gıda sektöründe, proteomik tabanlı teknikler alerjen ve toksin tespitlerindeki varyasyonlara dayalı olarak gıda kaynaklı patojenleri tanımlayarak gıda güvenliği için gıda ürünlerinin kimlik doğrulamasında, proses doğrulama ve optimizasyonunda, fonksiyonel gıdalarda biyoaktif bileşiklerin tanımlanmasında ve et ve süt ürünlerinin kimliğini doğrulamak için türe özgü biyobelirteçlerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Proteomiks, proteinin yanı sıra proteinin gıdaların diğer bileşenleri ile etkileşimlerini tanımlamak için etkili bir yaklaşımdır. MALDI-TOF gibi kütle spektrometresi tabanlı yaklaşımlar, jel elektroforezi ve diğer jel tabanlı olmayan tekniklerle birlikte gıda ürünlerinin proteomik analizinde kullanılmaktadır. Proteomiğin çalışma prensibi aşağıdaki

önemli adımlardan oluşur: (i) protein ekstraksiyonu; (ii) protein veya peptit ayrıştırma ve miktar belirleme; (iii) protein tanımlama ve (iv) veri analizi ve yorumlama.

Protein ekstraksiyonu analiz için kullanılan numuneden yapılır. Karmaşık örnekler söz konusu olduğunda, kısmi saflaştırma, seçici zenginleştirme veya proteinlerin ayrıştırılması da yapılmaktadır (Pedreschi vd., 2010:680). Proteinlerin ayrıştırılması iki boyutlu jel elektroforez yöntemi kullanılarak yapılır. Bu ayırma yöntemlerinin her ikisi de bottom-up proteomik yaklaşımı oluşturur. İkinci yaklaşım ise top-down yaklaşımdır; burada sindirim aşaması yapılmaz ve parçalanmış proteinlerden elde edilen peptitler doğrudan kütle spektrometrisine tabi tutulur. Sonra proteinlerin ayrıştırılması ve sindirilmesi, miktar tayini ve proteinlerin tanımlanması LC-MS, MALDI-TOF MS veya MS/MS gibi teknikler ile kütle spektrometresi kullanılarak yapılır. Bununla birlikte, MALDI-TOF MS protein tanımlamasında kullanılır, MS/MS veya LC-MS/MS ise tanımlama, miktar belirleme ve protein karakterizasyonu için kullanılabilir. Hangi yaklaşımda 2D elektroforez kullanılır ve daha sonra kütle spektrometrik analizi takiben proteinin jel içi sindirimi yapılır, buna aynı zamanda peptit kütle parmak izi denir. Bu iki yaklaşım için de tanımlanan protein kütle spektrometresine tabi tutulduktan sonra veri tabanındaki protein ile eşleştirilir. İlgili proteinin veri tabanında bulunmaması durumunda, homolojik olarak en ilişkili protein eşleştirilir (Gallardo vd., 2013:135). Bottom-up ve top-down proteomik yaklaşımlar için iş akışları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bottom-up ve top-down proteomik yaklaşımlar için iş akışları.

Klasik bottom-up proteomiği genel olarak dört ana adımda gerçekleştirilmektedir. İlk olarak, iki boyutlu poliakrilamid ve elektroforez (2D-PAGE) gibi teknikler proteini biyolojik maddeden çıkarmak ve işlemek için kullanılır. İkinci olarak, proteinler genellikle tripsin ile sindirilerek peptitlere

dönüştürülür. Üçüncü olarak, kütle spektrometresi ile analiz edilmeden önce sıvı kromatografi (LC) ve 2D-PAGE birleşimi ile kompleks peptit karışımı izole edilebilir. Son olarak, proteinlerin karakterizasyonu ve posttranslasyonel modifikasyonları MS/MS veri tabanı araştırması ile takip edilir.

Örnek Hazırlama

Protein hazırlama, proteom analizinde kritik bir adımdır, çünkü proteinin izolasyonunun hem kalitesi hem de miktarı bulguların güvenilirliğini ve tekrar üretilebilirliğini belirler. Vücut sıvısı, doku örneği ya da hücreler gibi biyolojik örneğin kaynağı ve proteom analizinin amacı her ikisi birden protein izolasyon tekniğinin ne olacağını belirler. Örnek hazırlamanın asıl amacı işlem sırasında protein kaybını en aza indirmek suretiyle proteinleri çözündürerek 2-DE için uygun hale getirmektir. Çözünürleştirme işlemi çözünebilir proteinlerin doğal yük ve moleküler yapısını korurken, proteinlerin içinde ve arasında yer alan kovalent olmayan bağları kırmak için proteinin denatürasyonunu içerir.

Protein izolasyonu ve ayrılması için farklı teknikler mevcut olup hangisinin kullanılacağına ya kullanılan örnekten mümkün olduğu kadar çok proteini ayırmak yada belirli bir protein alt kümesini izole etmek amacı karar verir. Serum, plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısı gibi sıvı biyolojik numunelerden veya hücreler ve dokuların sulu ekstraktlarından proteinlerin analizi katı doku örneklerine göre genellikle daha az hazırlık adımı gerektirir.

Albüminler ve Ig gibi yüksek miktarda protein içeren plazma/serumda küçük protein bileşenlerinin analizini son derece zorlaştıran özel bir sorunla karşılaşılır. Bununla birlikte, 2D-PAGE öncesi düşük bolluğa sahip proteinlerin zenginleştirilmesi ve yüksek bolluğa sahip proteinlerin uzaklaştırılması için yeni affinite kolonları ticari olarak mevcuttur. Bazen de idrar örneklerinde olduğu gibi yüksek oranda tuzun varlığı ya da gözyaşı örneğinde olduğu gibi çok az protein konsantrasyonu bazı problemlere yol açabilir. Bu gibi durumlarda diyaliz yada örneğin TCA veya aseton kullanarak protein çöktürmeleriyle proteinin lizatının tuzdan arındırılması yöntemleri kullanılabilir.

Hücre ve Dokulardan Protein Hazırlığı

Bir doku örneğinden protein ekstraktı hazırlamanın ilk adımı mekanik parçalamadır. Bu son derece önemli bir aşamadır ve bu nedenle doku genellikle sıvı N₂ soğutmalı mortar, sonikasyon ya da cam/teflon homojenizatör ile muamele edilir (Thongboonkerd vd., 2004:11). Doku örneklerinin analizi ile ilgili temel sorun bir dokuda çeşitli miktarlarda bulunan farklı hücre tiplerinin neden olduğu heterojenliktir. Bireysel hücre tiplerinin immüno-afinite ayrımı tekniği ile zenginleştirilmesi için yöntemler mevcuttur. İzole edilen hücreler sonra direkt

olarak 2D-PAGE için kullanılabilir. Heterojen dokulardan homojen bir hücre popülasyonu elde etmek için kullanılan başka bir olası yaklaşım mikrodiseksiyon teknikleri ile sağlanmaktadır. Özellikle Lazer Yakalama Mikrodiseksiyon (LCM) yöntemi farklı hücre popülasyonunu izole etmek için yaygın olarak kullanılır (Craven vd., 2002:815). Teknik, hücrenin doğal morfolojisinin korunmasını mümkün kılar ve makromoleküller mitakibinde moleküler analiz için mikrodiseksiyondan sonra ekstrakte edilebilir (Rekhter ve Chen, 2001:103).

Lenfositler gibi dolaşımdaki hücreler veya süspansiyon kültürlerinden elde edilen hücreler santrifüjleme ile kolayca elde edilebilir, PBS veya izotonik sükröz çözeltisi ile yıkanabilir ve bir lizis tamponunda seyreltilirler (Gorg vd., 2000:1037). Yapışık hücreler için hücre tabakası PBS veya sükröz çözeltisi ile yıkanmadan önce ve ortamın uzaklaştırılması gerekir (Fuchs vd., 2005:95).

Proteom analizindeki en önemli amaçlardan biri, izole edilen proteinlerin hidroliz yoluyla moleküler kütlede değişiklik olmaksızın doğal fiziko-kimyasal özelliklerinin korunmasıdır. Bununla birlikte, genellikle proteinler çözündürme, ayırıştırma, denatürasyon ve indirgeme ihtiyacı duyarlar (Shaw ve Riederer, 2003:1408; Thongboonkerd vd., 2004:11). İzoelektrik odaklamaya (IEF) dayalı olarak ayırma kalitesini değiştirebilecek diğer teknik etkiler nükleik asitlerin, lipidlerin, tuzların, polisakaritlerin, iyonik deterjanların veya proteazların uzaklaştırma zorunluluğu ile ilişkilidir (Thongboonkerd vd., 2004:11). Nükleik asitler özellikle örnek viskozitesini artırarak arka plan lekelerine neden olabilir. Nükleik asitler elektrostatik etkileşimler yoluyla proteinlere bağlanır ve böylece odaklanmayı bozarken, yüksek molekül ağırlıklı nükleik asitler jel gözeneklerini tıkayabilir (Westermeier, 2001). Nükleik asitler örneğin proteaz içermeyen RNaz ve DNaz karışımı ile veya proteinlerin TCA veya aseton ile çökeltmesi yoluyla uzaklaştırılabilir (Gorg vd., 2003). Membran proteinleri lipidlerle kompleks oluşturduklarından özellikle standart ayırma teknikleriyle ayrılması zordur ve bu durum lipidlerin çözünürlüğünün azalmasına ve aynı zamanda yük ve moleküler ağırlıkta (Mr) değişikliklerin meydana gelmesine neden olurlar. Ayrıca, lipidlerin proteinlere bağlanması deterjanların çözünürleştirme etkinliğini düşürür. Bu sorun kısmen yüksek hızlı santrifüjleme adımı ve yeni geliştirilmiş ancak oldukça pahalı membran protein zenginleştirme kitleri ile aşılabilir (Gorg vd., 2003).

Polisakarit içeren numuneler jel gözeneklerini tıkayarak çökelmeye veya yatay çizgilenmeye neden olarak odaklanmanın uzun sürmesine sebebiyet verirler. Negatif yüklü polisakaritler elektrostatik etkileşimlerle proteinlere bağlanır (Westermeier, 2001). Proteinlerin TCA veya aseton ile çökeltmesi sadece lipidleri ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda polisakaritler ve nükleik asitleri de uzaklaştırır (Gorg vd., 2003). SDS negatif yükü nedeniyle protein hazırlama sürecine dahil edilmemelidir. Aynı zamanda ortaya çıkan protein

kompleksleri IEF sırasında ayrılmaz ve odaklanmaz (Westermeier, 2001). Son olarak, numunedeki proteolitik aktivite yapay protein spotlarına neden olabilir; bunun için hidrolizi en aza indirmek için numuneler her zaman soğuk tutulmalıdır (Gorg vd., 2003). Ek olarak, proteazlar ile numunenin TCA/aseton ile çökeltilmesi yoluyla yada veya proteaz inhibitörü kullanımı ile inaktive edilebilir (Thongboonkerd vd., 2004:11; Fuchs vd., 2005:95).

Örnek Fraksiyonlama

Bir örnekteki yüksek dinamik aralık ve ekspres edilen proteinlerin çeşitliliği proteinin karmaşıklığında azalma veya düşük bolluktaki proteinlerin veya ayrılması zor olan alkalın proteinlerin zenginleştirmesini gerektirebilir (Gorg vd., 2000:1037). Bu nedenle bir ön fraksiyonlama adımı genellikle ham numunedeki düşük konsantrasyonda bulunan proteinlerin daha yüksek veriminde elde edilmesini sağlar (Huber vd., 2003:962). Mevcut ön fraksiyonlama yöntemleri ya örnekteki proteinlerin fiziko-kimyasal özelliklerine ya da farklı alt hücrel kompartmanlara fraksiyonlamaya dayanmaktadır. Alt fraksiyonlama yüksek hızlı santrifüjleme, tamponların artan çözündürme gücü ile sıralı ekstraksiyon prosedürleri veya TCA ve aseton ile çökeltme yoluyla gerçekleştirilebilir. Serbest akışlı elektroforez veya her türlü kromatografi ve/veya protein komplekslerinin afinite saflaştırılması gibi diğer ayırma yöntemlerini kullanmak da mümkündür. Hücre kompartmanlarının izolasyonu belirli protein gruplarına odaklanmayı mümkün kılar. Çeşitli fraksiyonlama prosedürlerinin birleştirilmesiyle çözünürlükte daha fazla artış elde edilebilir.

İki Boyutlu Jel Elektroforezi

2D-PAGE proteinleri iki belirgin fiziko-kimyasal özelliklerine göre ayırır: belirli bir pH değerindeki net yük ve molekül ağırlığı. Birinci boyutta, biyolojik bir örnekten izole edilen proteinler izoelektrik odaklama (IEF) ile izoelektrik noktalarına göre doğrusal olarak ayrılır. Proteinleri Molekül ağırlıklarına göre ayıran ikinci boyut klasik SDS-PAGE kullanılarak gerçekleştirilir.

İki Boyutlu Jel Elektroforezi- Birinci Boyut

İmmobilize pH gradyanlarının kullanılmaya başlanması, IEF ile ayırma işlemlerinin tekrarlanabilirliğinde önemli bir artışa neden olmuştur ve dar pH aralıklarının kullanılmasına izin vermiştir. Bir protein molekülü üzerindeki net yük ortamın pH'sına bağlıdır ve bu net yükün nötr olduğu pH izoelektrik nokta (pI) olarak tanımlanır. İmmobilize pH gradyan kullanılan 2-DE yönteminde yüksek çözünürlük elde etmek için ana ve en kritik adımlardan biri örnek uygulamasıdır. Örnek uygulama için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir; bunlardan

rehidrasyon yüklemesi (jel içi) ve kap yüklemesi en yaygın olanlarıdır. Kap yükleme tekniği strip rehidrasyon adımına sahip yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Jel içi rehidrasyon yönteminin avantajı düşük protein konsantrasyonlarına sahip örneklerden yeterli miktarda protein elde edilebilmesidir. Standart geniş aralıklı (pH 3-10), immobilize pH gradyan striplerinin kullanılması, jel başına 1000-3000 protein spotunun ayrışmasını sağlar. Protein çözünürlüğünü artırmak için veya düşük konsantrasyonlu proteinlerin elde edilebilmesi için zoom jelleri olarak adlandırılan dar pH aralıklı jeller sıklıkla kullanılır.

İki Boyutlu Jel Elektroforezi- İkinci Boyut

Birinci boyuttan ikinci boyuta protein transferini artıran dengeleme adımından sonra, immobilize pH gradyan stripi SDS-PAGE yatay veya Laemmli'nin standart tampon sistemi ile dikey sistem çalıştırılır. Yatay ikinci boyut sistemi için jeller boyama işlemi sırasında jel boyutundaki değişiklikleri önleyen plastik bir desteğe sabitlenmiştir. Dikey SDS-PAGE sistemleri karşılaştırmalı proteom analizi çalışmalarında yüksek verimli uygulamalar için daha uygundur, çünkü tekrarlanabilirliği sağlayan birden fazla jelin paralel olarak çalıştırılmasına izin verir. Ayrıca, homojen veya gradyan çözücü jellerle çalışma imkanı sağlarlar. İkinci boyutta akrilamid gradyanının kullanılması belirli bir moleküler ağırlıktaki proteinlerin ayrıştırma çözünürlüğünü arttırırken esasen toplam aralık aralığı doğrusal jeller ile aynıdır.

Protein Tayin Yöntemleri

Organik Boyalar

Proteinlerin neredeyse arka plansız tespiti, iyi bir kantitatif doğrusallık ve MS ile uyumluluk sağladığı için çoğunlukla Coomassie brilliant mavisi ile boyanması hala çok popülerdir. Ayrıca, kullanımı kolay ve düşük maliyetli bir boyamadır, proteinlerle kimyasal tepkimeye girmez sadece kovalent olmayan kompleksler oluşturur. Jelin yıkanması ile boyanın, tamamı değil ama fazlası uzaklaşmış olur, bu yüzden mavi boyanın bağlanması ile proteinler görünür hale gelir.

Gümüş Boyama

Yüksek duyarlılığı nedeniyle gümüş boyama, 1 ng kadar küçük eser miktardaki proteinlerin görselleştirmek için kullanılır. Üç temel gümüş boyama prosedürü mevcuttur: (i) diamin veya amonyak gümüş boya; (ii) kimyasal olarak geliştirilmiş diamin olmayan tip; ve (iii) fotoredüksiyon gümüş boya. AgNO₃ prosedürünü sonraki proteaz kesimi ile uyumlu hale getirmek için

glutaraldehitin uzaklaştırılması gerekir, aksi takdirde proteinleri çapraz bağlar ve böylece kütle analizi için gerekli kesimi engeller. Gümüş boyaların dezavantajları düşük özgülük ve yöntemin karmaşık oluşudur bunların hepsi tekrarlanabilirliği azaltır.

Floresan Boyama

Nile redveya SYPRO red ve Orange gibi floresan boya ları tespit limiti yaklaşık 5 ng protein kadar olan yüksek hassasiyete izin vermesine rağmen Coomassie boyama kadar yaygın kullanıma sahip değildirler. Bunun nedeni, kullanımlarının daha zor olması, daha pahalı olmaları ve bir floresan tarayıcı ya da algılama için şarj bağlı cihaz kamerasına gereksinim duymalarıdır. Ancak SYPRO Red ve orange gibi floresan boyalar gümüş boyamadan daha iyi özgülük sunar ve aynı zamanda nükleik asitleri, lipidleri, lipopolisakkaritleri ve glikolipidleri de tespit eder. Gümüş boyama yöntemi ile karşılaştırıldığında floresan boyalar daha yüksek üretilebilirliğe sahiptir ve 2D jel profilinde özellikle düşük yoğunluklu protein spotlarının ölçümüne olanak verir. Dahası sonraki aşama olan peptit kütle profillemesinde daha iyi dizi kapsamı sağlarlar.

MS Yoluyla Protein Tanımlama: İlkeler ve Bileşenler

Temel İlkeler

MS ilk olarak 1940'larda nükleer izotopların saflaştırılması ve biriktirilmesi için ve petrolden uçucu ve düşük molekül ağırlıklı maddelerin analiz için kullanılmaya başlandı. 1946 yılında, time-of-flight (TOF) tekniği tanıtıldı ve dünyanın ticari olarak üretilen ilk kütle spektrometresi 1948'de kullanıma sunuldu. Bu kütle spektrometresi elektronik iyonizasyon tekniğine dayanıyordu ve maksimum kütle aralığı 300 Da ile sınırlı bir çözünürlüğe sahipti. 1950'lerde kuadrupol teknikleri ve GC'nin MS (GC-MS) ile birleştirilmesi geliştirilmiştir. Bu sırada maksimum kütlesi 1-2 kDa olan maddeleri analiz etmek mümkündü. 1980'lerin sonlarında, Karas ve Hillenkamp (1988:2299) ve Tanaka ve diğerleri (1988:151) lazer desorpsiyon/iyonizasyon tekniği ve TOF kütle analizörleri ile Matriksleri birleştiren bir yöntem icat ederek ilk büyük biyomoleküllerin kütlelerini ve yapılarını tanımladı ve tayin ettilerki bu matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon (MALDI)-TOF tekniğinin doğuşunu sağladı.

Proteom analizi için en yaygın kullanılan teknikler 2D-PAGE ve ardından protein tanımlaması için peptit kütle parmak izi (PMF) ile MALDI-TOF aracılığıyla MS'dir. Elde edilen peptit kütleleri protein veritabanında bulunan teorik peptit kütüphaneleri ile eşleştirilir. Yüksek verimli proteom analizi için

artan talep, otomatik kütle analizi ve protein tanımlama araçları halihazırda mevcuttur (Gorg vd., 2000:1037; Chamrad vd., 2003:1014).

MS genel olarak yüksek vakumda ayrıştırılması sağlanan iyonize bileşiklerin veya moleküllerin kütle-yük oran (m/z) farkını kullanır. Bir elektronun emilmesi veya salınması yoluyla analitin iyonizasyonu elde edilir. Bilinmeyen bir bileşiği tanımlama, yapısını belirleme ve 1 pg kadar düşük miktarlarda kimyasal özelliklerini belirleme becerisi, MS'i bir evrensel bir teknik olarak kabul ettirir. Heterojen karışımların analizi için kütle spektrometresi bir dedektör olarak GC (GC/MS) ile veya sıvı kromatografisi (LC/MS) ile birleştirilebilir.

Bir kütle spektrometresinin ana bileşenlerini iyonları üreten bir iyonlaştırıcı, iyonları ayıran bir kütle analizörü, kütle spektrumunu veren bir dedektör, veri işlemcisi ve vakum pompası oluşturur. Moleküller veya peptitler (iyonlar, atomlar veya fotonlar) üzerinde kullanılan mevcut çeşitli iyonizasyon ve desorpsiyon yöntemlerinin uygulanmasından sonra üretilen iyonlar m/z değerlerine bağlı olarak kütle analizörünün vakumuna gönderilir. Tablo 1 kütle spektrometresinin temel ve en sık kullanılan bileşenlerini listelemektedir.

Temelde, ayırım için nötral moleküller iyonlara ve ihtiyaç halinde gaz haline dönüştürülür. Peptid ve proteinler polar yapıda ve yüksek moleküler ağırlığa sahip oldukları için iyonlaştırıcının hem iyon hemde gaz fazına geçirmesi gerekmektedir. Bu nedenle ESI (elektrosprey iyonizasyon) ve MALDI (matriks yardımcı lazer desorpsiyon iyonizasyon) proteinlerle çalışmaya uygundur. ESI ile iyonlar atmosferik basınç altında oluşturulurken, MALDI'de atmosferik basınç veya vakum altında oluşturulabilir.

Tablo 1. Kütle Spektrometresinin genel komponentleri

İyon Kaynağı	Kütle-seçici Analizör	İyon detektörü
Elektron iyonizasyonu (EI, elektron bombardımanı iyonizasyonu)	Magnetic Sektör Analizörü	Faraday kupası
Kimyasal İyonizasyon (CI)	Elektrik Sektör	Mikrokanal plaka
Hızlı atom bombardımanı (FAB)	Kuadrupol Analizör	İkincil Elektron Çoğaltıcısı (SEM)
Elektrosprey iyonizasyon (ESI)	Elektrik iyon tuzağı	
Matriks-destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon (MALDI)	Uçuş Zamanlı (TOF)	

İyon Kaynakları

Biyoanaliz için özellikle peptid ve protein analizi için ağırlıklı olarak kullanılan iyon kaynakları, elektrosprey iyonizasyon (ESI) ve MALDI'dir.

Elektrosprey İyonizasyonu (ESI)

ESI yumuşak bir iyonizasyon yöntemidir ancak analitlerin düşük kaynama noktalı bir matrikste (örneğin asetonitril, metanol) çözünür olması gerekir. Analit-matriks karışım çözeltisi atmosferik basınç altında bir LC kapiler içinden güçlü yüklü bir alana püskürtülür. Kılcal ucu ile ön elektrot arasındaki yüksek voltaj ince nebülizasyon ve analit moleküllerinin iyonizasyonundan sorumludur. Bu moleküller çözücüden gelen bir veya daha fazla proton (veya Na⁺, K⁺) ile yüklenir, yüklenme analitin yüzeyine bağlıdır ve bu nedenle ikincil veya üçüncül yapısını temsil eder. Bu durumda yarı moleküler iyonlar da üretilir ve parçalanma bastırılır. ESI polar ve büyük biyomolekülleri, buharlaştırılması ve iyonize etmesi zor polimerik yapıları ve metal kompleksleri analiz etmek için uygulanabilir bir yöntemdir. ESI ayrıca katlanmış veya katlanmamış proteinlerin izlenmesini de mümkün kılar (Hamdan vd., 2001:121).

Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon.

MALDI yöntemi proteinler gibi bozulmamış biyomoleküllerin tek boyutlu veya 2D jel elektroforez ayırıştırmasından sonra analiz edilmesi ve bunların sekans veya moleküler ağırlık bilgilerinin toplanması için kullanılan yumuşak, darbeli bir lazer-iyonizasyon yöntemidir. Tanaka, Hillenkamp ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen ve analitin uygun bir organik Matriks içine gömülmesi ve 1-15 ns süreli lazer atımı (genellikle bir N₂ lazer) ile örnek yükleme plakası üzerine yerleştirilen bir matriks-analit yüzeyinden malzeme aşındıran bir yöntemdir. Bu teknik, ularaviyole ışınlarını absorblama özelliğine sahip matriksin kullanılması prensibine dayanır. Lazer enerjisi spot yüzeyinden dışarı fırlatılan matrikste küçük organik molekülleri tarafından emilir. Vakuma desorpsiyon sonrasında, fotoiyonize radikal matriks molekülleri proton transferi yoluyla analit moleküllerini iyonize edebilir. Protonlanmış analit molekülleri elektrostatik alanda kütle analizörüne doğru hızlandırılır. Yüksek hassasiyeti ve analitin minimum parçalanması nedeniyle MALDI, büyük biyomoleküller (proteinler, oligonükleotitler, DNA, RNA), 500 kDa'ya (hatta 1000 kDa'ya) kadar büyük sentetik polimerler ve polar bileşenler için tercih edilen bir yöntemdir (Rehm, 2002; Marvin vd., 2003:11).

Proteinlerin Veya Peptitlerin Matriks Destekli Lazer İle Analizi

MS öncesinde karmaşık protein karışımlarını saflaştırılması için farklı teknikler mevcuttur. En yaygın kullanılanlar arasında LC ve GC bulunmaktadır. Ters fazlı bir nanokolon numune saflaştırma işlemi için oldukça etkili ve hızlı bir yöntem oluşturur. Burada analit molekülleri, kolona örnek yüklendikten sonra

yıkama adımları ile doğrudan MALDI hedefi üzerine bir matriks çözeltisi ile elüe edilir.

SELDI (yüzeyi geliştirilmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon) sırasında, karmaşık protein karışımları protein biyoçipleri üzerinde kromatografik olarak ayrılır. Çipe bağlı proteinler eş-kristalizasyon için Matriks ile kaplanır ve daha sonra MALDI'ye benzer bir yöntemle m/z değerlerine göre ayrıştırılır. Çip üzerindeki örneklerin zenginleştirilmesi için ters fazlı veya hidrofobik etkileşim ve iyon değiştirici matriksler dahil olmak üzere birçok farklı kromatografik yöntem mevcuttur. İmmobilize metal afinitesi kromatografisi bile kullanılabilir. Dahası, yüzey reseptör ligandları, DNA (DNA bağlayan proteinleri zenginleştirmek için) veya antikolar ile kaplanabilir. Bir protein çip sistemi ile antikor-antijen bağlanma ve peptit haritalama çalışmaları gerçekleştirilebilir. SELDI düşük molekül ağırlıklı bileşikler (20 kDa'nın altında) için uygundur ve 2D-PAGE'e bir eklenti olarak görülebilir. Serum, idrar veya dokudan toplanan örnekler genellikle SELDI tarafından analizlenir çünkü burada tuz ve deterjanlar analizi engellemez. SELDI'nin ana avantajı şu gibi görünmektedir; örneğin patolojik bir durumla ilişkili karakteristik bir protein modelini tanımlamak için büyük bir numune setinin patern analizine kolayca izin verir.

MALDI en sık TOF kütle analizörleri veya daha yakın zamanda geliştirilen ve daha hassas olan tandem MS (TOF/TOF veya MS/MS) ile birleştirilir; ikincisi de sıklıkla ESI ile birleştirilir. İki kütle analizörünün kullanıldığı MS/MS tekniği ilgilenilen biyomolekülün kimyasal doğası ve/veya yapısı hakkında detaylı bir analiz için imkan sağlar. MALDI-TOF analizörleri ayrıca kaynak sonrası bozunma yoluyla devam eden parçalanma üzerinden analit hakkında daha fazla bilgi edinme imkanı da sağlar. Bu en sık proteinlerin veya peptitlerin fosforilasyonu gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonları incelemek için, aynı zamanda peptit parçalarının dizi analizi (parçalanma analizi ve yapısal TOF) için kullanılır.

MALDI-TOF analizinin güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği büyük oranda kalite güvence tedbirlerine bağlıdır. Tespit yöntemleri oldukça hassas oldukları için herhangi bir kontaminasyon analiz için ciddi sorunlara neden olur. Numunelerin toz, deri, saç veya nefes ile kontaminasyonunun tamamen önlenmesi gerekir. Bu durumu önlemek için pudrasız lateks eldiven giyilmesi temiz bir ortamda çalışılması tavsiye edilir.

Örnek Hazırlama Ve Matriks.

2D-PAGE tarafından tanımlanan protein spotları jelden çıkarılır, yıkanır ve enzimatik olarak (genellikle tripsin ile) veya kimyasal olarak (örneğin siyanojen bromür) kesilir. Eksizyon manuel olarak elle veya çeşitli tedarikçiler tarafından

sağlanan robotik bir sistemle otomatik olarak yapılabilir. Coomassie boyalı jeller kullanıldığında çıkarılan spotlar, renklenmenin giderilmesi ve kütle analizi sırasında ekstra pikleri önlemek için yıkanmalıdır. Yıkama işlemi genellikle NH_4HCO_3 ve asetonitril ile yapılır, sonra asetonitril ile küçültülür ve vakumlu santrifüjde kurutulur. Kurutulmuş spotlar -20°C 'de birkaç ay saklanabilir veya doğrudan işlenebilir.

Triptik sindirim yöntemi kullanılırken, kütle spektrumundan maskelenmesi gereken m/z değerleri 842.50, 1045.56 ve 2211.10 olan otolitik olarak tripsinden türetilmiş peptitlerin varlığı bilinmelidir. Kurutulmuş protein spotu jel içi sindiriminden sonra salınan peptitlerin ekstrakte edilmesi gerekir, bunun için asidik bir çözelti çoğunlukla %1 trifloroasetik asit kullanılır. Sonraki MALDI-TOF analizi için, peptitleri içeren örnek daha sonra özel bir matriks kullanılarak plaka üzerine tespit edilir. MALDI analizi için doğru matriksin seçilmesi çok önemlidir, çünkü Matriks moleküllerinin kristalleri içine gömülü analit, spesifik lazerin dalga boyundaki enerjisini absorblar ve peptid moleküllerini de beraberinde taşıyarak gaz fazda iyon haline geçerler. MALDI-MS analizi için sıklıkla uygulanan matriksler Tablo 2'de verilmiştir. Sinapinik asit ve α -siyano-4-hidrosinamik asit sırasıyla, protein ve peptid analizi için en çok kullanılan matrikslerdir. 2,5-Dihidroksi benzoik asit de peptid haritalandırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

Tablo 2. MALDI MS Analizinde sıklıkla kullanılan matriksler

Matriks	Molekül
Sinamik asit (4-hydroxy-a-cyanocinnamic acid, HCCA)	Peptidler, Proteinler, Oligosakkaritler
Sinapinik asit (SA; 3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid)	Proteinler, Polimerler, Glikoproteinler
Gentisik asit (2,5-dihydroxy-benzoic acid, DHB)	Peptidler, Proteinler, Lipitler Nükleik asitler, Oligosakkaritler
Ferulik asit	Peptidler, Proteinler
Dithranol	Sentetik polimerler, Lipitler

Farklı Matriksler seyreltilmiş aseton veya 0,1% trifloroasetik asit içeren asetonitril içinde çözülebilir. Örneğin proteinleri veya oligosakkaritleri analiz ederken benzoik ve sinamik asit matriksleri kullanılır. Analit moleküllerinin gömülü olduğu matriks lazer enerjisini emerek analit moleküllerinin uçurulması ve iyonlaştırılmasını sağlar. Artefaktları önlemek için matriks ile analit arasında veya analit moleküllerinin kendi aralarında kimyasal reaksiyon olmamalıdır. Böylece analit molekülleri de ayrışmaya karşı korunur. Çözücü buharlaştırıldığında, matriks ile analit ve arasında co-kristalleşme oluşur.

MALDI plakasına örnek yüklenmeden önce plakanın çok iyi bir şekilde temizlenmiş olması gerekmektedir. Numuneleri özel metal plaka üzerine yerleştirmek için kullanılan farklı yöntemler vardır. En yaygın olanı tercihen MALDI-TOF MS için kullanılan tuzları ve tamponları çok iyi tolere eden dried droplet yöntemidir. Bu durumda ya önceden karıştırılmış bir matris/protein çözeltisi kullanılır (final protein konsantrasyonu 1-10 mM) veya iki bileşen doymuş matris çözeltisinden başlayarak birbiri ardına spotlanır. Metal plaka üzerine bir damlacık yerleştirilir, oda sıcaklığında kurutulur ve tortu % 0,1 trifloroasetik asit çözeltisi ile yıkanır. Diğer yöntemler hızlı buharlaştırma yöntemi, çok adımlı perfüzyon kromatografisi ve tek adımlı perfüzyon kromatografisidir.

Düşük derişimlerdeki tampon ve tuz gibi örnek kontaminasyonlarına karşı toleransı olduğu için her durumda MALDI, ESI'ya göre daha avantajlıdır. MALDI-TOF kütle spektrometre, 400 ile 350 000 Da moleköl ağırlığındaki proteinler, peptitler, oligosakkaritler ve oligonikleotitler gibi biyomoleküllerin dedeksiyonu ve tanımlanmasında kullanılabilir. TOF analizinde iyonların tümüne aynı miktarda enerji verilir ve bir dedektöre doğru hızlanmaları sağlanır. Ancak iyonlar aynı enerjiye sahip olmalarına rağmen farklı kütlelere sahip oldukları için dedektöre ulaşma zamanları farklıdır. En küçük iyonlar hızlarının fazla olmasından dolayı dedektöre ilk ulaşırken daha büyük olan iyonlar daha büyük olan kütleleri yüzünden dedektöre daha geç ulaşmaktadırlar.

Peptit Kütle Parmak İzi.

Analiz öncesi kütleleri bilinen protein parçalarından oluşan bir test serisi ile dahili ya da harici kalibrasyon yapmak gereklidir. MALDI-TOF kütle spektrometresinin kalibrasyonu örnek plakasına yüklenen ve moleköl ağırlıkları bilinen beş peptit karışımı ile yapılır (dış kalibrasyon). Bu amaçla, adrenokortikotropik hormon (ACTH) 18-19, (Glu1)-fibrinopeptit B (Glu-Fib), substance P, renin-14 ve anjiyotensin 1 peptitleri kullanılır. Ayrıca kesim için kullanılan enzimin otolitik peptitlerinin kullanıldığı iç kalibrasyon yöntemleri seçilir, örneğin tripsin m/z değeri 842.50, 1045.56 ve 2211.10 olan fragmanlar 20 ppm'e kadar kütle doğruluğu sağlar. Kalibrasyonda kullanılan peptidler ve kütleleri Tablo 3 'de verilmiştir.

Tablo 3. MALDI-TOF kütle spektrometresinin kalibrasyonunda kullanılan peptitlerin kütleleri

Peptidin adı	Kütlesi (Da)
ACTH 18-19	2465.1989
Glu-Fib	1570.6774
Substance P	1347.7360
Renin-14	1758.9326
Anjiyotensin 1	1286.6853

Analitin elde edilen PMF'si ile bir veritabanı araması gerçekleştirilebilir. Bunun için; MSDB, NCBIInr (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), PIR (<http://pir.georgetown.edu/>) veya SwissProt (<http://us.expasy.org/sprot/>) gibi farklı veri tabanları ve MasCot (www.matrixscience.com), Prospector veya ProFound (prowl.rockefeller.edu).gibi farklı arama motorları kullanılır.

Bu farklı arama motorları ile çok uygun otomasyon adımları mümkündür. Elde edilen PMF'nin doğrulama prosedürleri kullanılan dahili algoritmalara bağlı olarak arama motorları arasında farklılık göstermektedir. Parametre ayarları örnek türlerin taksonomisine, hidroliz için kullanılan enzime ve kütle doğruluğuna göre ayarlanmalıdır. Ayrıca da birden fazla kaçırılmış kırılım tavsiye edilmez. Her PMF analizi aynı proteinin iki farklı jelden alınan en az iki ayrı kesim sonucuna dayanmalıdır. Veritabanı aramasında nihai protein tanımlaması için en özlü kriter eşleşme için anlamlılık düzeyi ile birlikte skorudur. Kullanılan veritabanına ve taksonomiye bağlı olarak bu parametreler farklılık gösterebilir. İkinci olarak tahmin edilen moleküler kütle ile önerilen proteinin pI değeri eşleşmesi ve jeldeki lokasyonuna karşılık gelen bilinen kütlesi ve pI değeri dikkate alınabilir. Son olarak, sekans ile eşleşen toplam peptit sayısı, sekans kapsama yüzdesi ve kütle doğruluğu hatası, proteinin en yüksek olasılıkla doğru olarak tanımlanmış olup olmadığına karar vermede yol gösterici olmalıdır.

PMF yoluyla proteinin analizi ve tanımlanmasından sonra klasik Edman degradasyonu ile peptidleri sekanslamak ya da post-source decay yoluyla peptit sekans analizi doğrulama elde edilebilir. Bununla birlikte, güvenilir sonuçlar elde etmek her iki yöntem de PMF'ye göre daha yüksek protein miktarlarına ihtiyaç duyar.

BESLENME ARAŞTIRMALARINDA PROTEOMİK

1990'lı yılların ortalarından bu yana proteomik bilimi ilerleyen biyoinformatik ve hesaplama alanlarıyla tamamen entegre hale gelmiştir. Gen/protein ifade kalıplarını anlamaya yönelik bu güçlü yaklaşımın önemi özellikle ilaç keşfi (Petricoin vd., 2002:683), tıbbi mikrobiyoloji (Washburn ve Yates, 2000:292) ve

tümörlerin karakterizasyonu da dahil olmak üzere patoloji (Mariani, 2003:23; Rai ve Chan, 2004:286) gibi alanlarda kanıtlanmıştır.

Gıda Kimlik Doğrulaması ve Proteomik Yaklaşımlar

Tüketicilerin gıda kimlik doğrulaması ve gerçek gıda etiketlemeye ilişkin talepleri sağlık, beslenme ve dini kaygılar nedeniyle daha trend hale gelmektedir (Meijer vd., 2021:45). Bununla birlikte, artan gıda talebi, tağşiş ve yanlış etiketleme gıda zincirinde endişe kaynağıdır ve gıda kalitesinin izlenmesi zor hale gelmiştir. MS'deki son gelişmeler gıda ürünlerindeki türlerin geçerliliğini ve izlenebilirliğini değerlendirmek için hızlı, uyarlanabilir ve yüksek verimli olan proteomik yöntemleri son zamanların en çok kullanılan yöntemi yapmıştır. (Piñeiro vd., 2003:127). Bu nedenle, proteomiks kütle spektroskopik teknikler (LC-MS, tandem kütle spektrometrisi ve MALDI-TOF MS) yardımıyla gıdalarda tağşiş tespiti, miktar tayini ve türe özgü protein belirteç tanımlanması ve saptanması ve gıdada farklı süreçlerin protein belirteçleri yoluyla gıda ürünlerinde tanımlama gibi birçok çalışmanın bir parçası olarak kullanılmıştır. Bu proteomik tabanlı teknikler ürün izlenebilirliği ve özgünlüğü için süt ve süt ürünlerine et ve bitki bazlı gıdalara uygulanmıştır (Ortea vd., 2016:212). Hem türe özgü peptit parmak izlerinin tanımlanması için hem de ve gerçek örneklerde belirli tanısal peptitlerin tespiti Referans örneklerde MS kullanılır (Carrera vd., 2007:3070).

Gıdalarda Protein-Protein Çapraz Bağlanması ve Proteomik Yaklaşımlar

Protein-protein çapraz bağlanması, molekül içi protein polipeptitleri veya molekül içi protein polipeptitleri içindeki amino asit rezidü arasında kovalent bağ olarak tanımlanabilir. Genel olarak Gıda proteininde oluşabilecek çapraz bağlama üç kategoriye ayrılır: (1) ham maddede işlenmeden önce bulunan doğal olanlar; (2) enzimatik veya kimyasal olabilen çapraz bağlama reaktifleri tarafından kasıtlı olarak eklenenler ve (3) UV maruziyeti, ısıl işlem, pH ve kurutma değişiklikleri gibi çevresel bozulmalar yada işlenerek oluşturulanlar. Çapraz bağlama gıdanın besin değerlerini ve işlevsel özellikleri etkiler. Proteomik, belirli bir zamanda belirli koşullar altında ifade edilen proteinlerin karakterizasyonunu ve tespitini içerir. Tipik uygulamalar, proteinin birincil yapısının tanımlanmasını (Ishihama vd., 2005:1265), protein ve peptit analizini, protein kantitasyonunu ve posttranslasyondaki modifikasyonların karakterizasyonunu içerir.

Süt Ve Süt Ürünleri

Süt, vücuda sağladığı besin maddelerine bağlı olarak insanlar için yaşam boyu önemlidir (Roncada vd., 2012:4259). Bu nedenle süt kalitesi, sütün özellikleri ve besin değerlerinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Süt proteinleri süte işlevsel ve yapısal özellikler kazandırmada kilit rol oynar. Son yirmi yılda, süt analizinde biyobelirteçleri kategorize etmek için proteomik temel bir araştırma haline gelmiştir. Dolayısıyla türe özgü süt protein belirteçleri ve aynı zamanda süt üzerinde farklı işlemlerin uygulandığını gösteren proteinin belirteçleri tanımlanmasında kullanılan güvenilir ve zaman kazandıran ESI MS ve MALDI-TOF gibi spektroskopik tekniklerin uygulandığı proteomik methodunun gıda kimlik doğrulaması ve izlenebilirliği konularında etkili olduğu kanıtlanmıştır

Bazen keçi peynirine inek sütü karıştırılarak tağşiş yapılabilen ve bu da peynirin kalitesini etkilemektedir (Agregán vd., 2021:3832). Keçi peynirinde inek sütü varlığının belirlenmesi için inek sütünün γ 2- ve γ 3-kazein bantlarının IEF jelinde tanımlanmasına dayalı bir referans test uygulanmış (Ortea vd., 2016:212) ve inek kazeinlerinin tanımlanması kanıtlanmıştır (H.K. Mayer, 2005:595; Špoljarić vd., 2013:115). Ancak proteinlerin tespiti yalnızca en az 5% inek sütü içeren örneklerde mümkündür. Bu nedenle, ESI MS ve MALDI-TOF gibi MS tabanlı yöntemler bu tür örnekler için uygulanabilir ve analiz daha hızlı yapılır. MALDI-TOF MS sığır sütünün manda sütü ile karıştırılması tespiti için kullanılabilir. Keçi sütünün inek veya manda sütü ile %0,5'e kadar karışımı MALDI-TOF MS ile mümkündür. MALDI-TOF çiğ sütün UHT süt ile karıştırılmasının belirlenmesinde de kullanılır. Abd El-Salam (2014) HPLC-bağlantılı MS ve MALDI-TOF kullanımının süt kontaminantlarının ve tağşiş maddelerinin tespiti ve miktarının belirlenmesi konusundaki çalışmalarını derlemiştir. Bazen yağsız süt tozu, soya ve bezelye proteinleri ile karıştırılır ve bu tür bir tağşiş MS/MS tekniği ile de tespit edilebilir.

Et

Sürekli artan nüfus ile birlikte küresel et üretimi ve tüketimi artmış ve bu kadar yüksek bir talebin karşılanması imkansız hala gelmiştir. Bu nedenle, etin bitki bazlı proteinle veya başka bir türün daha ucuz etiyile karıştırılması günümüzde genellikle yapılmaktadır. Proteomik teknikler, bu tür hilelerin tespit edilmesi, miktarının belirlenmesi ve etin kaynağının bulunması için hızlı, güvenilir ve etkili bir yol olmuştur. Montowska ve Pospiech tarafından sığır, tavuk, ördek ve kaz türleri incelenmiş ve Protein paternleri arasındaki farklılıklar bulunmuştur (Montowska ve Pospiech 2012:2879, 2013:1461). İşlenmiş ete eklenen soya fasulyesi proteinleri 2D LC-MS/MS tabanlı bir yöntem kullanılarak

tanımlanmıştır (Leitner vd., 2006:2424). Tüm et numuneleri soya fasulyesi proteini ile karıştırılmıştır ve Glysin G4proteinin A4 alt birimi tespit edilmiştir. Bu nedenle, bu protein etin soya fasulyesi proteinleri ile karıştırılmasının bir protein belirteci olarak hareket edebilir. Sentandreu ve arkadaşları (2010) etteki tavuk karışımını tanımlamak için LC-MS/MS kullanan proteomik tabanlı bir teknik bildirmiştir. İki farklı domuz ırkının et proteomu çalışılmış ve proteinler kütle spektrometresi ile tanımlanmıştır, sonuçta 1125 protein tanımlandı ve her iki ırkta da farklı 63 protein bulunmuştur. Etin türe özgü peptitlerinin/proteinlerinin tanımlanmasında Proteomiklerin değerli bir araç olduğu kanıtlanmıştır, böylece etin izlenebilirliğine ve etin diğer kaynaklardan ve türlerden gelen proteinlerle hilesinin tespitine yardımcı olduğu bulunmuştur (Hollung ve ark., 2009; Murgiano ve ark., 2010). Proteomik yöntemler, helal etin dini açıdan doğrulanması için de yardımcı olmuştur (El Sheikha vd., 2017:281; Hossain vd., 2020:285) çünkü hile bazen farklı türlerin etlerini karıştırarak veya farklı türlerin etlerini satarak yapılmaktadır.

Genetik olarak güvenlik yönleri değiştirilmiş organizmalar (GDO'lar)

Proteomik teknikler LC-MS ve 2DE kullanılarak gıda maddelerinin GDO'lu ya da GDO'suz oluşu bulunmuştur. Luo ve arkadaşları (2009:829) göreceli ve mutlak kantitasyon (iTRAQ) etiketlemesi için jel içermeyen izobarik etiketlerle birleştirilmiş bir proteomik yaklaşımı kullanmıştır ve yabani tip pirinç ve GM arasında farklı protein ekspresyon farklılıklarını göstermiştir. Etiketsiz bir LC-MS iş akışı Mora ve arkadaşları (2013:2016) tarafından GD ve GD olmayan domates çeşitlerindeki proteinlerin göreceli miktar tayini için gösterilmiştir. 2-DE ve iTRAQ, mısır tohumlarında GM mısır ve transgenik olmayan mısır proteomlarındaki farklılıkları ölçmek için kullanılmıştır (Tan ve ark., 2017). Sonuç olarak 148 farklı şekilde ekspres edilen proteinin 106'sı GD olmayan mısırdaki ve 42 protein GD mısırdaki daha yüksekti. Dahası, Liu ve arkadaşları (2018), GD ile modifiye edilmiş ve doğal genotipik soya fasulyelerindeki (GD olmayan) proteomik profilleri analiz etmek için iTRAQ yaklaşımını kullanmıştır. Onlar çalışmalarında, GDO'suz soya fasulyesi türlerinde protein ekspresyonlarındaki farklılığın daha yüksek ve farklı olduğunu buldular. Bu nedenle, omik ve proteomik tabanlı teknikler genetiği değiştirilmiş gıdaların tanımlanmasında işlevsel bir rol oynamaktadır (Jain vd., 2019:471).

Alerjen Tespiti

Alerjenler vücut tepkilerini aydınlatan ajanlardır. Alerjen histaminleri, immüoglobulin-IgE'yi sitokinleri ve alerjiye neden olan diğer vücut tepkilerini artırır (Jagadeesh vd., 2017:213). Alerjinin tedavisi olmadığı için alerjisi olan

kişinin alacağı tek önlem bu gıdalardan kaçınmaktır. Bu nedenle gıda alerjenleri, gıda güvenliğinde de büyük bir sorun teşkil etmektedir. Gıdalardaki alerjenler proteomik tabanlı yöntemlerle tespit edilebilir. Carrera ve meslektaşları (Carrera vd., 2012:3211) Parvalbumin balık alerjenini tanımlamak için MS/MS (LIT) kütle spektrometresi tekniklerini kullanmıştır. Jel bazlı veya nongel bazlı tandem kütle spektrometresi ile birleştirilmiş HPLC kütle spektrometrik yöntemlerle alerjenlerin tanımlanması da mümkündür. Altı ana gıda alerjeni madde vardır. Yer fıstığı, soya ve buğdayda bulunan üç bitki bazlı gıda alerjenleri gıda aşırı duyarlılığının yüzde doksanını teşkil eder (Natarajan vd., 2006:3114; Šotkovský vd., 2008:1667). Alerjenomikte, 2-DE kullanılarak IgE-reaktif proteinlerini immünoablota alerjik hastaların serumu kullanılarak yapılır (Akagawa vd., 2007:6863). Yer fıstığı alerjenlerinin (Ara H 3 ve izoalerjenleri) proteolitik prosesi proteomik temelli teknikler kullanılarak çalışılmıştır. (Piersma vd., 2005:744). İşlenmiş yer fıstığı Alerjenler proteomik tabanlı bir yöntem kullanılarak tanımlanmıştır (Chassaing vd., 2007:4461). Houston ve meslektaşları etiketsiz bir proteomik yöntem kullanarak soya fasulyesinde 10 farklı alerjenin miktarları bulunmuştur. Farklı gıda ürünlerinin özgünlüğünü değerlendiren proteomik yaklaşımlar Tablo 3'te sunulmuştur.

Alerjenlerin tanımlanması için uygulanan proteomik yöntemler genellikle HPLC-MS/MS (jel içermemesi durumunda) veya 2D immünoablota ve MS (jel bazlı durumda). gibi kütle spektrometrik tekniklerle birlikte jel bazlı veya jel içermeyen yöntemler olabilir. Farklı gıdalardaki alerjenlerin tanımlanması için birkaç jel tabanlı proteomik çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda alerjenleri tespit etmek ve tanımlamak için 2-DE kullanılmıştır. Picariello ve arkadaşları (2015:3579) içindeki alerjenlerin tespiti için buğday birası üzerinde çalışmışlardır. Apostolovic ve arkadaşları (2014:1308) alerjenleri bulmak için işlenmiş sığır etini immüno-proteomiks ile inceledi. Ayrıca, Hettinga ve arkadaşları (2015) alerjik ve alerjik olmayan annelerin anne sütü proteomlarını incelemiştir. Goliáš ve arkadaşları (2013:8851) pirinçteki alerjen tespiti ve Tomm ve arkadaşları (2013:159) balıktaki alerjen tespiti çalışmıştır.

Tablo 3. Farklı gıda ürünlerinin özgünlüğünü değerlendiren proteomik yaklaşımlar

Besin	Teknik	Analiz Amacı	Hedef	Referans
Süt ve süt ürünleri	-IEF -MALDI-TOF MS protein/peptid	-Süt Hilesi -Süt Hilesi -Süt tozuna bezelye ve soya proteinleri hilesi -Peynir hilesi	-Kazeinler -Düşük MW proteinler (<25KDa)	-Girolamo vd., 2014 -Sassi vd., (2015)
Et	-2-DE -2-DE DIGE -MALDI-TOF MS Peptid profilleme -MS/MS DDA	-Et türlerinin farklılaştırılması (sığır, domuz eti, tavuk, hindi, ördek ve kaz) -İki Norveç ırkının farklılaşması -Tür tanımlama (32 memeli) -Et karışımlarında tavuk eti tespiti	-Miyozin hafif zincirleri -Kaslarda suda çözünür Proteinler Kolajen -Miyozin hafif zinciri 3	Montowska ve Pospiech (2012), Montowska ve Pospiech (2013).
Şarap	MALDI-TOF MS parmak izi	-Beyaz şarap çeşitlerinin ayrıştırılması -Hrvat beyaz şaraplarının sınıflandırılması	Şarap protein ve peptidleri Kazeinler	Rešetar vd., (2016), Cereda vd., (2010)
Bal	-MALDI-TOF MS -Protein profilleme 2-DE	-Coğrafi köken -Çiçek kökeni	Suda-çözünür bal proteinleri	Wang vd., (2009), Di Girolamo vd., (2012)

SONUÇ

Beslenme uzmanları besin maddelerinin moleküler düzeydeki etkisini anlamaya çalıştıkları için zorlu sorunlarla karşı karşıyadır, beslenme biliminin ilerlemelere ayak uydurabilmesi için genomik çağ sonrası biyolojinin diğer dalları ile multidisipliner çalışmalar yapması gerekmektedir. Proteomiks, gıda ürünlerinin depolanması sırasında güvenlik ve kalite değişikliklerini sınıflandırmak için kullanılan potansiyel analitik yaklaşımdır. Proteomiks, gıda ürünlerinde özgünlüğün, hile edici maddelerin ve toksisitenin belirlenmesi gibi çeşitli uygulamalara sahiptir. Sonuç olarak, proteomik uygulamaları yüksek kaliteli güvenli gıda maddesi sağlamaya yardımcı olabilecek ve hala gelişmekte olan bir teknolojidir.

REFERANSLAR

Kitaplar

1. Cifuentes, A. (2017). Foodomics, foodome and modern food analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 96, 1.
2. Gorg A, Boguth G, Drews O, Kopf A, Luck C, Reid G & Weiss W (2003) *Two-dimensional Electrophoresis with Immobilized pH Gradients for Proteome Analysis, A Laboratory Manual*. Munich: Technical University of Munich.
3. Petricoin EF, Zoon KC, Kohn EC, Barrett JC & Liotta LA (2002) Clinical proteomics: translating benchside promise into bedside reality. *Nat Rev Drug Discov* 1, 683–695.
4. Rehm H (2002) *Der Experimentator: Proteinbiochemie/Proteomics*. Stuttgart: Spektrum Akademischer Verlag
5. Westermeier R (2001) *Electrophoresis in Practice*, 3rd ed.

Dergiler

6. Akagawa, M., Handoyo, T., Ishii, T., Kumazawa, S., Morita, N., & Suyama, K. (2007). Proteomic analysis of wheat flour allergens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(17), 6863–6870.
7. Agregán, R., Echegaray, N., López-Pedrouso, M., Kharabsheh, R., Franco, D., & Lorenzo, J. M. (2021). Proteomic advances in milk and dairy products. *Molecules*, 26(13), 3832.
8. Anderson, N. and Anderson, N. (1996). Twenty years of two-dimensional electrophoresis: past, present and future. *Electrophoresis*, 17(3):443–453.
9. Apostolovic, D., Tran, T. A. T., Hamsten, C., Starkhammar, M., Cirkovic Velickovic, T., & van Hage, M. (2014). Immunoproteomics of processed beef proteins reveal novel galactose- α -1,3-galactose-containing allergens. *Allergy*, 69(10), 1308–1315.
10. Carbonaro, M. (2004). Proteomics: Present and future in food quality evaluation. *Trends in Food Science & Technology*, 15(3–4), 209–216.
11. Carrera, M., Canas, B., Pineiro, C., Vazquez, J., & Gallardo, J. M. (2007). De novo mass spectrometry sequencing and characterization of species-specific peptides from nucleoside diphosphate kinase B for the classification of commercial fish species belonging to the family Merlucciidae. *Journal of Proteome Research*, 6(8), 3070–3080.
12. Carrera, M., Cañas, B., & Gallardo, J. M. (2012). Rapid direct detection of the major fish allergen, parvalbumin, by selected MS/MS ion monitoring mass spectrometry. *Journal of Proteomics*, 75(11), 3211–3220.

13. Chamrad DC, Koerting G, Gobom J, Thiele H, Klose J, Meyer HE & Blueggel M (2003) Interpretation of mass spectrometry data for highthroughput proteomics. *Anal Bioanal Chem* 376, 1014–1022.
14. Chassaigne, H., Nørgaard, J. V., & van Hengel, A. J. (2007). Proteomics-based approach to detect and identify major allergens in processed peanuts by capillary LC-Q-TOF (MS/MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(11), 4461–4473.
15. Creydt, M., & Fischer, M. (2020). Food authentication in real life: How to link nontargeted approaches with routine analytics? *Electrophoresis*, 41(20), 1665–1679.
16. Craven RA, Totty N, Harnden P, Selby PJ & Banks RE (2002) Laser capture microdissection and two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis: evaluation of tissue preparation and sample limitations. *Am J Pathol* 160, 815–822.
17. Di Girolamo, F., Masotti, A., Salvatori, G., Scapaticci, M., Muraca, M., & Putignani, L. (2014). A sensitive and effective proteomic approach to identify she-donkey's and goat's milk adulterations by MALDI-TOF MS fingerprinting. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(8), 13697–13719.
18. El Sheikha, A. F., Mokhtar, N. F. K., Amie, C., Lamasudin, D. U., Isa, N. M., & Mustafa, S. (2017). Authentication technologies using DNA-based approaches for meats and halal meats determination. *Food Biotechnology*, 31(4), 281–315.
19. Erban, T., Shcherbachenko, E., Talacko, P., & Harant, K. (2021). A single honey proteome dataset for identifying adulteration by foreign amylases and mining various protein markers natural to honey. *Journal of Proteomics*, 239, 104–157.
20. Fuchs D, De Pascual-Teresa S, Rimbach G, Virgili F, Ambra R, Turner R, Daniel H & Wenzel U (2005) Proteome analysis for identification of target proteins of genistein in primary human endothelial cells stressed with oxidized LDL or homocysteine. *Eur J Nutr* 44, 95–104.
21. Gallardo, J. M., Ortea, I., & Carrera, M. (2013). Proteomics and its applications for food authentication and food-technology research. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 52, 135–141.
22. Goliáš, J., Humlová, Z., Halada, P., Hábová, V., Janatková, I., & Tučková, L. (2013). Identification of rice proteins recognized by the IgE antibodies of patients with food allergies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(37), 8851–8860.

23. Gorg A, Obermaier C, Boguth G, Harder A, Scheibe B, Wildgruber R & Weiss W (2000) The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis* 21, 1037–1053.
24. Hamdan M, Galvani M & Righetti PG (2001) Monitoring 2-D gel-induced modifications of proteins by MALDI-TOF mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev* 20, 121–141.
25. Hettinga, K. A., Reina, F. M., Boeren, S., Zhang, L., Koppelman, G. H., Postma, D. S., Vervoort, J. J. M., & Wijga, A. H. (2015). Difference in the breast milk proteome between allergic and non-allergic mothers. *PLoS One*, 10(3), e0122234.
26. Hollung, K., Grove, H., Færgestad, E. M., Sidhu, M. S., & Berg, P. (2009). Comparison of muscle proteome profiles in pure breeds of Norwegian Landrace and Duroc at three different ages. *Meat Science*, 81(3), 487–492.
27. Hossain, M. M., Uddin, S. M. K., Sultana, S., Wahab, Y. A., Sagadevan, S., Johan, M. R., & Ali, M. E. (2020). Authentication of Halal and Kosher meat and meat products: Analytical approaches, current progresses and future prospects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(2), 285–310.
28. Huber LA, Pfaller K & Vietor I (2003) Organelle proteomics: implications for subcellular fractionation in proteomics. *Circ Res* 92, 962–968.
29. Ishihama, Y., Oda, Y., Tabata, T., Sato, T., Nagasu, T., Rappsilber, J., & Mann, M. (2005). Exponentially modified protein abundance index (emPAI) for estimation of absolute protein amount in proteomics by the number of sequenced peptides per protein* s. *Molecular & Cellular Proteomics*, 4(9), 1265–1272.
30. Jagadeesh, D. S., Kannegundla, U., & Reddy, R. K. (2017). Application of proteomic tools in food quality and safety. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 5(5), 213–225.
31. Jain, S., Rustagi, A., Kumar, D., Yusuf, M. A., Shekhar, S., & Sarin, N. B. (2019). Meeting the challenge of developing food crops with improved nutritional quality and food safety: Leveraging proteomics and related omics techniques. *Biotechnology Letters*, 41(4), 471–481.
32. Karas M & Hillenkamp F (1988) Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 Daltons. *Anal Chem* 60, 2299–2301.
33. Leitner, A., Castro-Rubio, F., Marina, M. L., & Lindner, W. (2006). Identification of marker proteins for the adulteration of meat products with soybean proteins by multidimensional liquid Chromatography– Tandem mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*, 5(9), 2424–2430.

34. Liu, W., Xu, W., Li, L., Dong, M., Wan, Y., He, X., Huang, K., & Jin, W. (2018). iTRAQ-based quantitative tissue proteomic analysis of differentially expressed proteins (DEPs) in non-transgenic and transgenic soybean seeds. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10.
35. Luo, J., Ning, T., Sun, Y., Zhu, J., Zhu, Y., Lin, Q., & Yang, D. (2009). Proteomic analysis of rice endosperm cells in response to expression of hGM-CSF. *Journal of Proteome Research*, 8(2), 829–837.
36. Mariani SM (2003) Clinical proteomics: new promises for early cancer detection. *MedGenMed* 5, 23.
37. Martinović, T., Andjelković, U., Gajdošik, M. Š., Rešetar, D., & Josić, D. (2016). Foodborne pathogens and their toxins. *Journal of Proteomics*, 147, 226–235.
38. Marvin LF, Roberts MA & Fay LB (2003) Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 337, 11–21.
39. Mayer, H. K. (2005). Milk species identification in cheese varieties using electrophoretic, chromatographic and PCR techniques. *International Dairy Journal*, 15(6–9), 595–604.
40. Meijer, G. W., Detzel, P., Grunert, K. G., Robert, M. C., & Stancu, V. (2021). Towards effective labelling of foods. An international perspective on safety and nutrition. *Trends in Food Science & Technology*, 118, 45–56.
41. Montowska, M., & Pospiech, E. (2012). Myosin light chain isoforms retain their species-specific electrophoretic mobility after processing, which enables differentiation between six species: 2DE analysis of minced meat and meat products made from beef, pork and poultry. *Proteomics*, 12(18), 2879–2889.
42. Montowska, M., & Pospiech, E. (2013). Species-specific expression of various proteins in meat tissue: Proteomic analysis of raw and cooked meat and meat products made from beef, pork and selected poultry species. *Food Chemistry*, 136(3–4), 1461–1469.
43. Moore, J. C., Spink, J., & Lipp, M. (2012). Development and application of a database of food ingredient fraud and economically motivated adulteration from 1980 to 2010. *Journal of Food Science*, 77(4), R118–R126.
44. Mora, L., Bramley, P. M., & Fraser, P. D. (2013). Development and optimisation of a label-free quantitative proteomic procedure and its application in the assessment of genetically modified tomato fruit. *Proteomics*, 13(12–13), 2016–2030.

45. Murgiano, L., D'Alessandro, A., Egidi, M. G., Crisa, A., Prosperini, G., Timperio, A. M., & Zolla, L. (2010). Proteomics and transcriptomics investigation on longissimus muscles in Large White and Casertana pig breeds. *Journal of Proteome Research*, 9(12), 6450–6466.
46. Natarajan, S. S., Xu, C., Bae, H., Caperna, T. J., & Garrett, W. M. (2006). Characterization of storage proteins in wild (*Glycine soja*) and cultivated (*Glycine max*) soybean seeds using proteomic analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(8), 3114–3120.
47. Ortea, I., O'Connor, G., & Maquet, A. (2016). Review on proteomics for food authentication. *Journal of Proteomics*, 147, 212–225.
48. Pedreschi, R., Hertog, M., Lilley, K. S., & Nicolai, B. (2010). Proteomics for the food industry: Opportunities and challenges. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(7), 680–692.
49. Picariello, G., Mamone, G., Cutignano, A., Fontana, A., Zurlo, L., Addeo, F., & Ferranti, P. (2015). Proteomics, peptidomics, and immunogenic potential of wheat beer (Weissbier). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(13), 3579–3586.
50. Piersma, S. R., Gaspari, M., Hefle, S. L., & Koppelman, S. J. (2005). Proteolytic processing of the peanut allergen Ara h 3. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49(8), 744–755.
51. Piñeiro, C., Barros-Velázquez, J., Vázquez, J., Figueras, A., & Gallardo, J. M. (2003). Proteomics as a tool for the investigation of seafood and other marine products. *Journal of Proteome Research*, 2(2), 127–135.
52. Rai AJ & Chan DW (2004) Cancer proteomics: serum diagnostics for tumor marker discovery. *Ann N Y Acad Sci* 1022, 286–294.
53. Raposo de Magalhães, C. S. F., Cerqueira, M. A. C., Schrama, D., Moreira, M. J. V., Boonanuntanasarn, S., & Rodrigues, P. M. L. (2020). A Proteomics and other Omics approach in the context of farmed fish welfare and biomarker discovery. *Reviews in Aquaculture*, 12(1), 122–144.
54. Rekhter MD & Chen J (2001) Molecular analysis of complex tissues is facilitated by laser capture microdissection: critical role of upstream tissue processing. *Cell Biochem Biophys* 35, 103–113.
55. Roncada, P., Piras, C., Soggiu, A., Turk, R., Urbani, A., & Bonizzi, L. (2012). Farm animal milk proteomics. *Journal of Proteomics*, 75(14), 4259–4274.
56. Sangeetha, J., Shettar, A. K., Thangadurai, D., Dandin, C. J., Hospet, R., Sheth, B. P., Islam, S., Al-Tawaha, A. R. M. S., Kordrostami, M., & Mafakheri, M. (2020). Whole protein analysis using LC-MS/MS for food

- authentication. In Nollet, L. M., & Ötleş, S., (Eds.). *Proteomics for food authentication* (pp. 105–120).
57. Sentandreu, M. A., Fraser, P. D., Halket, J., Patel, R., & Bramley, P. M. (2010). A proteomic-based approach for detection of chicken in meat mixes. *Journal of Proteome Research*, 9(7), 3374–3383.
58. Shaw MM & Riederer BM (2003) Sample preparation for two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics* 3, 1408–1417.
59. Šotkovský, P., Hubálek, M., Hernychová, L., Novák, P., Havranová, M., Šetinová, I., Kitanovičová, A., Fuchs, M., Stulík, J., & Tučková, L. (2008). Proteomic analysis of wheat proteins recognized by IgE antibodies of allergic patients. *Proteomics*, 8(8), 1677–1691.
60. Spink, J., & Moyer, D. C. (2011). Defining the public health threat of food fraud. *Journal of Food Science*, 76(9), R157–R163.
61. Špoljarić, J., Mikulec, N., Plavljanić, D., Radeljević, B., Havranek, J., & Antunac, N. (2013). Proving the adulteration of ewe and goat cheeses with cow milk using the reference method of isoelectric focusing of γ -casein. *Mljekarstvo/Dairy*, 63(3), 115–121.
62. Tan, Y., Tong, Z., Yang, Q., Sun, Y., Jin, X., Peng, C., Guo, A., & Wang, X. (2017). Proteomic analysis of phytase transgenic and non-transgenic maize seeds. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11.
63. Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y & Yoshida T (1988) Protein and polymer analyses up to m/z 100,000 by laser ionization time of flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2, 151–153.
64. Thongboonkerd V, Klein E & Klein JB, Wasinger, V., Cordwell, S., Cerpa-Poljak, A., Yan, J., Gooley, A., (2004) Sample preparation for 2-D proteomic analysis. *Contrib Nephrol* 141, 11–24.
65. Tomm, J. M., Van Do, T., Simon, J. C., Treudler, R., von Bergen, M., & Averbek, M. (2013). Identification of new potential allergens from Nile perch (*Lates niloticus*) and cod (*Gadus morhua*). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 23(3), 159–167.
66. Washburn MP & Yates JR 3rd (2000) Analysis of the microbial proteome. *Curr Opin Microbiol* 3, 292–297.
67. Weinheim: Wiley-VCH. Wilkins, M., Duncan, M., Harris, R., Williams, K., and Humphery-Smith, I. (1995). Progress with gene-product mapping of the mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis*, 16(7):1090–1094.
68. Wilkins, M., Sanchez, J., Gooley, A., Appel, R., Humphery-Smith, I., Hochstrasser, D., and Williams, K. (1996). Progress with proteome

- projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol.Genet.Eng Rev.*, 13:19–50.
- 69.Zapata, I., Zerby, H. N., & Wick, M. (2009). Functional proteomic analysis predicts beef tenderness and the tenderness differential. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(11), 956–4963.

Bölüm 27

Vestibüler Disfonksiyon

Sena Gizem GENÇ¹

Pakize Nurgöl ŐEN²

1 Arş. Gör.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Faköltesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, senagizemgenc@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3224-829X

2 Arş. Gör.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Faköltesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, pakizesen@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0738-6191

Özet

Vestibüler sistem, merkezi sinir sistemi, oküler sistem ve kas-iskelet sistemi (postüral kontrol) ile birlikte çalışarak dengeyi koruyan bir sistemdir. Vestibüler disfonksiyon, iç kulağın vestibüler sisteme, merkezi sinir sistemine veya her ikisine birden bağlı olarak vücudun denge sisteminde meydana gelen bir rahatsızlıktır. Periferik ve merkezi vestibüler disfonksiyonun semptomları örtüşebilir ve kapsamlı bir fizik muayene genellikle ikisini ayırt etmeye yardımcı olabilmektedir. Vestibüler bozukluklar genellikle akut olarak ortaya çıkar ve akut periferik vestibüler disfonksiyonun en yaygın şekli benign paroksizmal pozisyonel vertigodur (BPPV). Vestibüler disfonksiyonun semptomları çeşitli şikayetleri içermektedir; baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma, baş hareketine tahammülsüzlük, spontan nistagmus, kararsız yürüyüş ve postüral dengesizlik. Hastanın hangi tip vestibüler disfonksiyona sahip olduğunu belirlemek, terapötik yaklaşımı ve tedaviye başlamanın aciliyetini belirlediği için çok önemlidir. Periferik vestibüler hipofonksiyonun tedavi yaklaşımında egzersiz önceliklidir. Hastalığın akut fazındaki hastalarda ilaç tedavisi gerekebilir, ancak periferik hipofonksiyon için uzun süreli ilaç kullanımı etkisizdir. Santral vestibüler hipofonksiyon ise, oluşum sebebine bağlı olarak, tedavi süresince ilaç tedavisi gerektirebilir. Son zamanlarda sıklıkla uygulanan vestibüler rehabilitasyonda, değerlendirme sırasında belirlenen işlev bozuklukları ve fonksiyonel sınırlamaları ele almak için tipik olarak 4 farklı egzersiz bileşeninin bir kombinasyonunu içeren egzersizler kullanılmaktadır: bakış stabilitesini desteklemek için egzersizler (gaze stabilite egzersizleri), alışmak için egzersizler optokinetik egzersizler (habitüasyon egzersizleri), denge ve yürümeyi geliştirmek için egzersizler (denge ve yürüyüş eğitimi) ve dayanıklılık için yürüme egzersizleridir.

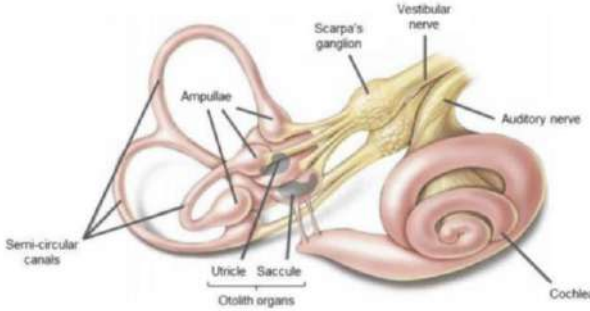
Anahtar Kelimeler: Periferik Vestibüler Hipofonksiyon; Santral Vestibüler Hipofonksiyon; Vestibüler Disfonksiyon; Vestibüler Rehabilitasyon; Vestibüler Sistem.

GİRİŞ

Vestibüler sistem, merkezi sinir sistemi, oküler sistem ve kas-iskelet sistemi (postüral kontrol) ile birlikte çalışarak dengeyi koruyan bir sistemdir. Vestibüler sistemde, baş hareketi ile görsel stabilitenin korunmasını sağlayan vestibülospinal refleks (VSR) ve kas kasılmaları yoluyla postüral kontrolü sağlayan vestibülo-oküler refleks (VOR) olmak üzere iki önemli refleks vardır (1, 2).

Hareketin algılanmasında iki otolitik organ (utrikülüs ve sakkulus) ve üç semisirküler kanal rol oynar. Utrikulus ve sakkulus lineer ivmeyi algımlarken, yarım daire kanalları (anterior, posterior ve yatay) rotasyonel (veya açısız) ivmeyi algımlar (3).

Her bir kanal içindeki hareket hissi, kupula olarak bilinen jelatinimsi bir bölgeye uzanan tüylü hücreler (stereocilia) tarafından çevrilir. Otolitik organlar ayrıca konuma bağlı olarak hareket algımlama için stereocilia'ya bağlıdır. Sakkulus dikey hareketi algımlarken utrikülüs yatay hareketi algımlar. Otolitlerden ve semisirküler kanallardan gelen afferent sinirler, impulsları vestibüler çekirdeklere ve vestibülokoklear sinir ve disinaptik/polisinaptik yollar yoluyla pontomedüller retiküler formasyona iletir. Burada oryantasyonu sağlayarak postüral refleksleri modüle ederler (3).



Şekil.1. Periferik Vestibüler Rehabilitasyon (4)

Vestibüler sistem, benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), Menière hastalığı (MD), vestibüler nörit (VN) ve travma sonrası vestibüler işlev bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli periferik vestibüler disfonksiyonlardan etkilenebilir. Kronik diziness semptomları anksiyete ve depresyon semptomlarına yol açabilir (5).

Vestibüler Disfonksiyon

Vestibüler disfonksiyon vücudun denge sisteminin bozulmasıdır. Bu bozukluğun etiyojileri, ilgili anatomiye dayalı olarak geniş bir şekilde periferik ve merkezi nedenler olarak kategorize edilir. Periferik ve merkezi vestibüler disfonksiyonun semptomları örtüşebilir ve kapsamlı bir fizik muayene genellikle ikisini ayırt etmeye yardımcı olabilir. Vestibüler bozukluklar genellikle akut olarak ortaya çıkar ve akut periferik vestibüler disfonksiyonun en yaygın şekli bening paroksizmal pozisyonel vertigodur (BPPV) (6).

Vestibüler disfonksiyonun semptomları çeşitli şikayetleri içerir: baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma, baş hareketine tahammülsüzlük, spontan nistagmus, kararsız yürüyüş ve postüral dengesizlik. Bu semptomların her birinin prevalansı değişir ve vestibüler disfonksiyon için patognomonik olan tek bir semptom yoktur. Bu semptomların bir küme olarak sunulması, vestibüler disfonksiyon için klinik şüphe düzeyini yükseltmelidir. Periferik ve santral vestibüler disfonksiyonu ayırt etmenin en iyi yolu tam bir öykü ve fizik muayenedir.

Hastanın hangi tip vestibüler disfonksiyona sahip olduğunu belirlemek, terapötik yaklaşımı ve tedaviye başlamanın aciliyetini belirlediği için çok önemlidir. Periferik vestibüler bozuklukların tedavisinin temel dayanağı semptomatik tedavidir, ancak iskemik inmenin neden olduğu merkezi vestibüler disfonksiyonun tedavisi acil intravenöz trombolitik tedaviyi ve girişimsel pıhtı toplamayı içerebilir. Multipl skleroz gibi demiyelinizan bozuklukların erken teşhisi esastır, böylece semptomların hızla azalmasını ve gelişmesini önlemek için tedaviye başlanabilir (8).

Etyoloji

Vestibüler disfonksiyonun etiyojisi, akut veya kronik olarak ortaya çıkabilen periferik ve merkezi nedenlere ayrılabilir. "Periferik" terimi, membranöz labirent ve üst ve alt vestibüler sinirler gibi vestibüler sistemin patolojisine atıfta bulunur. "Merkezi" terimi ise merkezi sinir sistemi patolojisine karşılık gelir. Akut vestibüler sendrom, vertigo, mide bulantısı, kusma, baş hareketlerine tahammülsüzlük, dengesiz yürüyüş ve postüral dengesizlik gibi bir dizi semptomla karakterizedir. Paroksizmal pozisyonel vertigo vakaları dışında, akut vestibüler sendrom kriterlerini karşılamak için semptomların en az 24 saat devam etmesi gerekir (7).

Epidemioloji

Vestibüler disfonksiyonda genellikle ilk şikâyet dizziness. 40 yaş ve üzerindeki hastalarda dizziness şikâyeti yaygın olarak görülür. Vestibüler disfonksiyonun, inme ve demiyelinizan hastalıklarla bağlantısı güçlüdür.

Vestibüler bozukluğu olan hastaların %25'i inme geçirmiştir. Vestibüler disfonksiyonu olan hastalarda vertigo ve yürüme dengesizliği nedeniyle düşme riski daha yüksektir. Düşmeler, yaşlarda önemli morbidite veya mortalite nedenini oluşturur (9).

Genel olarak 1 yıllık vestibüler disfonksiyon insidansı %4,9 iken, yaşam boyu insidansı %7,4'tür. Kadın cinsiyeti, 40 yaş üstü, düşük eğitim düzeyi, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar vestibüler disfonksiyon riskini artıran faktörlerdendir (10).

Fiziksel değerlendirme

Öykü ve fizik muayene, vestibüler disfonksiyonun etiolojisini belirlemede ve tanıyı klinik belirtilere göre daraltmada ilk adımdır. Dizziness veya vertigoyu senkop veya presenkoptan ayırmak da önemlidir. Vertigoyu presenkoptan ayırt etmek için "dizziness" teriminin özellikle hasta tarafından tanımlanması gerekir. Gerçekten dizzinessı olan hasta klasik dönme hissi yerine sallanma veya eğilme hissi yaşayabilir. Hastalar semptomlarını dengesizlik veya oryantasyon bozukluğu gibi muğlak terimlerle de tanımlayabilirler, ancak sallanma, senkop öncesine işaret eden sersemlik veya baygınlık hissi ile karıştırılmamalıdır (11).

Semptomların zaman içinde ilerleyişini sorgulamak da önemlidir. Vertigo genellikle sürekli değildir ancak vestibüler etioloji ile kronikleşebilir. Çünkü merkezi sinir sistemi adaptasyonu sağlar ve vertigo hissinin günler veya haftalar içinde azalmasına neden olur. Hasta aylarca süren sürekli baş dönmesi veya baş dönmesi öyküsü anlatırsa, çok yüksek ihtimalle periferik değildir. Öte yandan, kulak çınlaması öyküsü, Ménière hastalığı gibi hem işitme hem de denge organlarını etkileyen periferik bir nedeni gösterebilir. Klinik öykünün en önemli kısmı, semptomatik epizotların uzunluğu olup potansiyel olarak en olası periferik nedeni belirler (12).

Bir dakikadan kısa süren tekrarlayan ataklar genellikle BPPV'dir. Birkaç dakikadan birkaç saate kadar süren tek bir vertigo epizodu, vestibüler migrene veya labirentin veya beyin sapının vasküler alanlarıyla ilgili geçici iskemik атаğa bağlı olabilir. Dakikalar ile saatler süren tekrarlayan ataklar, özellikle kulak çınlaması ve işitme kaybının eşlik ettiği durumlarda, Ménière hastalığı ile ilişkilidir. Günlerce süren baş dönmesi nöbetleri, vestibüler nöronit, labirentit, multipl skleroz ve beyin sapı veya serebellum enfeksiyonu veya enfarktüsü ile ortaya çıkabilir (13).

Vertigo ile ilişkili semptomlar da etiolojiyi belirlemede yardımcıdır. Vertigo, diplopi, dizartri, halsizlik veya uyuşukluk ile başvuran hastalar, akut iskemik inme gibi merkezi sinir sistemi etiolojileri ve multipl skleroz gibi demiyelinizan bozukluklar açısından değerlendirilmelidir. Bu nörolojik semptomlar vertigodan

önce gelebilir, eşlik edebilir veya sonrasında oluşabilir. Ménière hastalığına genellikle düşük frekanslı sensörinöral işitme kaybı ve kulakta basınç hissine ek olarak kulak çınlaması eşlik eder. Baş ağrısı, fotofobi ve fonofobi belirtileri vertigolu migreni düşündürür (14).

Genellikle vertigo şikâyeti olan hastaların fizik muayenesinde nistagmus da görülür. Nistagmusun şiddeti ve paterni, periferik bozuklukların merkezi bozukluklardan ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Bazı hastalar otolitik organ disfonksiyonuna bağlı olarak eğilme ve hatta baş aşağı olma hissi olan tilt illüzyonu ile başvururlar. Bu periferik disfonksiyon, lezyonun yan tarafına düşme eğiliminde olan lateral itme hareketine de neden olabilir. Nistagmuslu hastalar, özellikle bilateral vestibüler zayıflığı olanlar, vestibüloküler refleks bozulmasına bağlı olarak baş hareket ettiğinde zayıf görsel fiksasyon ile ileri geri hareketin görsel yanılsaması olan osilopsiyi tanımlayabilir. Bazı hastalar, genellikle yere itilme veya çekilme hissi yaşadıkları düşme nöbetleri geçirebilir. Bu olaylar sırasında presenkop veya bilinç kaybı olmaz. Düşme atakları, bozulmuş bir vestibülospinal refleksin aracılık ettiği postüral kaslardaki tonus kaybından kaynaklanır. Ménière hastalığı ve aminoglikozit toksisitesinin düşme atakları oluşturduğu bildirilmektedir (11, 15).

Klinik olarak belirgin olan herhangi bir nistagmus ayrıntılı olarak incelenmelidir çünkü etiyojinin vestibüler organlarda mı yoksa merkezi sinir sisteminde mi yer alan periferik bir patoloji olup olmadığı hakkında önemli tanısal bilgiler sağlayabilir ve lateraliteyi gösterebilir (16). Ek olarak, Dix-Hallpike ve baş impuls testi (HIT), eğrilik sapması, HINTS (HIT+eğrilik sapması) değerlendirmesi ve oküler tilt reaksiyonu ve görsel fiksasyonun gözlemlenmesi gibi spesifik fizik muayene manevraları yapılmalıdır. Bu testler periferik ve santral etiyojileri ayırt etmeye yardımcı olur. Rinne ve Weber testleri de tek taraflı sensörinöral işitme kaybının belirlenmesi ile vestibüler lezyonun periferik bir etiyojiye bağlı olduğuna dair bir ipucu sağlar (16, 17).

Objektif Değerlendirme

Vestibüler disfonksiyonu olan hastaların objektif değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), videonistagmografi (VNG) veya elektronistagmografi (ENG), vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri/beyin sapı işitsel uyarılmışları tepkiler /işitsel beyin sapı tepkileri (BAEP/BAER/ABR) içerebilir. Ekonomik nedenler ve düşük verim nedeniyle bu testler her zaman kullanılmaz (18, 19).

Elektronistagmografi ve videonistagmografi (elektrookülografi ve videookülografi), VOR fonksiyonunu ölçmek için yapılan daha yaygın testler

arasındadır. ENG, nistagmusu ölçmek için yüzey elektrotlarını kullanır. VNG de aynı amaç için fakat kamera kullanılarak uygulanır (7). İçeriğindeki kalorik test yatay yarım daire biçimli kanalda bir konveksiyon akımına neden olmak için dış işitsel kanalın ılık ve soğuk su veya hava ile yıkanmasını içerir. Üretilen nistagmusun miktarı ve simetrisi, periferik vestibüler lezyonların lateralitesini ve ciddiyetini gösterir (20).

VEMP testi, klinisyen tarafından gerçekleştirilen test dizisinin bir parçasını da oluşturabilir. Servikal ve oküler olmak üzere iki tip VEMP testi vardır. Servikal VEMP, kulağa impuls sesi vermeyi ve gevşeme tepkisinin hangi eşiklerde meydana geldiğini belirlemek için ipsilateral sternokleidomastoid kasın gevşemesini kaydetmeyi içerir. Oküler VEMP testi için İSE, kayıt elektrotu kontralateral alt oblik kas üzerine yerleştirilir ve prensip aynı kalır. Bu yanıtlar için daha düşük eşikler, üçüncü bir pencere fenomenini gösterebilir (21).

Beynin manyetik rezonans görüntülemesi, HIT, eğrilik sapması, HINTS, Dix-Hallpike manevrası ve görsel fiksasyon gibi öykü ve fizik muayene testleri merkezi bir neden belirlediğinde yapılır. İnme veya nörolojik belirti ve semptomlar için risk faktörleri olan hastalarda akut iskemik inmeyi değerlendirmek için nörogörüntüleme yapılmalıdır (7).

Tedavi

Periferik vestibüler hipofonksiyonun tedavi yaklaşımında egzersiz önceliklidir. Hastalığın akut fazındaki hastalarda ilaç tedavisi gerekebilir, ancak periferik hipofonksiyon için uzun süreli ilaç kullanımı etkisizdir (22).

Santral vestibüler hipofonksiyon, oluşum sebebine bağlı olarak, tedavi süresince ilaç tedavisi gerektirebilir. Serebrovasküler olay ve travmalardan sonra meydana gelen bakış stabilitesi ve baş dönmesi gibi zorluklara karşı vestibüler rehabilitasyonun etkin olduğu görülse de daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Vestibüler egzersizlerin, multipl skleroz ve Meniere hastalığı olan hastalarda remisyon aşamasında alevlenmeyi takiben de fayda sağladığı gösterilmiştir. Merkezi vestibüler bozukluklar için vestibüler rehabilitasyon egzersizlerinin kısa vadede etkinliği görülmesine rağmen uzun vade için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (1).

Vestibüler rehabilitasyonda, değerlendirme sırasında belirlenen işlev bozuklukları ve fonksiyonel sınırlamaları ele almak için tipik olarak 4 farklı egzersiz bileşeninin bir kombinasyonunu içeren egzersizler kullanılmaktadır: bakış stabilitesini desteklemek için egzersizler (gaze stabilize egzersizleri), alışmak için egzersizler optokinetik egzersizler (habitüasyon egzersizleri), denge ve yürümeyi geliştirmek için egzersizler (denge ve yürüyüş eğitimi) ve dayanıklılık için yürüme egzersizleridir (22).

Yürüme sırasında baş, gövde ve pelvis hareketlerini koordine etmek için bakış stabilizasyonuna gereksinim vardır. Bakış stabilizasyon egzersizlerinin postüral stabiliteyi artırdığı, günlük yaşam aktivitelerine katılımı iyileştirdiği, dengeyi artırıp düşme riskini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca özellikle unilateral vestibüler disfonksiyonu olan bireylerde semptomları önemli ölçüde azaltarak engellilik algısını azalttığı görülmüştür. VOR adaptasyon egzersizlerinin baş hareketleri üzerinde etkisi olduğu, bunun sonucunda genel denge algısının iyileştiği ve stabilite sınırlarını artırdığı gözlenmiştir (23).

Okülomotor ve bakış stabilizasyon egzersizlerinin hasta tarafından öğrenilmesi kolaydır. Bu nedenle, verilen denetimli egzersiz programının ardından evde, bağımsız olarak veya telerehabilitasyonla minimum denetimle yapılabilir. Evde eğitim programlarının içeriği, iyileşmenin hızlı ve eksiksiz olması için haftada yedi gün, günde en az iki defa olacak şekilde düzenlenebilir (24).

Kontraendike Durumlar

Stabil olmayan lezyonlar vestibüler rehabilitasyon tedavisi için kontrendikedir ve devam eden labirent patolojisi olanlar tipik olarak tedaviden çok az fayda görürler. Spontan vertigo atakları olan hastalar ve spontan dengesizlikten mustarip olanlar genellikle çok az fayda görürler (3).

Vestibüler baskılayıcı ilaçlar (antiemetikler, antidepressanlar, anksiyolitikler) kısmi kontrendikasyon olarak testten önce 48 saat alınmamalıdır. Son olarak, BPPV tedavisinde birçok bakış sabitleme egzersizi ve kanalit yeniden konumlandırma manevraları için gereken servikal hareket açıklığı nedeniyle, servikal patolojisi veya vasküler patolojileri olan kişiler kontrendikedir (22).

Özel Durumlar

Akut dönem: Akut vestibüler lezyondan sonraki ilk birkaç saatte hasta bulantı veya kusma yaşayabilir. Yeterli ilaç tedavisi ile bu durum giderilebilir. Bulantı veya kusma geçtikten sonra hasta sessizce yatar ve tavandaki hedefe bakarken başını çok yavaş bir şekilde çevirir. Hasta oturabiliyorsa birkaç temel egzersize başlanabilir (23).

Mide bulantısı: Egzersizler sırasında mide bulantısı veya kusma meydana geldiğinde, hastaların mide bulantısı engelleyici hale gelinceye kadar programlarında önceki egzersizi yapmaya devam etmeleri önerilir. Bu noktada programı durdurmalı ve bir sonraki programlanan saatte yeniden başlamalıdır. Semptomların bu şekilde ele alınmadığı durumlarda eş zamanlı antiemetik ilaç kullanılır. Bu yaklaşım aynı zamanda egzersizlerin, egzersiz aktivitesinin ardından uzun süreli şiddetlenen baş dönmesini tetiklediği ve dolayısıyla günlük

rutinleri bozduğu durumlarda da kullanılır. Bu durumda eş zamanlı vestibüler baskılayıcıların uygulanması gerekebilir (23).

Gözlük: İyi görsel girdiler tavsiye edilirken, gözlükler baş salınımı sırasında baş dönmesini şiddetlendirebilir. Mevcut yazarlar bu gibi durumlarda egzersiz sırasında gözlük takılmamasını önermektedir (23).

Güvenlik endişeleri: Ortam, hastanın egzersizleri güvenli bir şekilde ve bir terapistin sürekli denetimi olmadan yapmasına olanak tanıyacak şekilde değiştirilmelidir. Bu nedenle çok dengesiz olan veya düşme korkusu olan hastalar, tavana bağlı bir emniyet kemeri takarken, paralel çubuklar arasında dururken, bir duvara veya köşeye yakın dururken veya önünde bir sandalye veya masa varken hareket alıştırmaları yapmalıdır (23).

KAYNAKLAR

1. Mucha A, Collins MW, Elbin RJ, Furman JM, Troutman-Enseki C, DeWolf RM, et al. A Brief Vestibular/Ocular Motor Screening (VOMS) assessment to evaluate concussions: preliminary findings. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2479-86.
2. Edwards C, Franklin E. Vestibular Rehabilitation. *StatPearls. Treasure Island (FL)2023.*
3. You P, Instrum R, Parnes L. Benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(1):116-23.
4. B A. Profesyonel Latin Dansçılarında cVEMP ve oVEMP Yanıtlarının Sağlıklı Erişkinler ile Karşılaştırılması. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi.* 2022(4):179-85.
5. Heffernan A, Abdelmalek M, Nunez DA. Virtual and augmented reality in the vestibular rehabilitation of peripheral vestibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17843.
6. Palmeri R, Kumar A. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *StatPearls. Treasure Island (FL)2023.*
7. Dougherty JM, Carney M, Hohman MH, Emmady PD. Vestibular Dysfunction. *StatPearls. Treasure Island (FL)2023.*
8. Choi JY, Lee SH, Kim JS. Central vertigo. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(1):81-9.
9. Lin HW, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1858-61.
10. Furman JM, Raz Y, Whitney SL. Geriatric vestibulopathy assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(5):386-91.
11. Young P, Castillo-Bustamante M, Almiron CJ, Bruetman JE, Finn BC, Ricardo MA, et al. [Approach to patients with vertigo]. *Medicina (B Aires).* 2018;78(6):410-6.
12. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA, Jr., Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(7):765-75.
13. Tusa RJ, Gore R. Dizziness and vertigo: emergencies and management. *Neurol Clin.* 2012;30(1):61-74, vii-viii.
14. Xu KX, Chen TS, Wang W, Li SS, Wen C, Liu Q, et al. [The characteristic of vestibular ocular reflex in patients with vestibular migraine]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;31(14):1075-7.

15. Gleich O, Strutz J, Schmid K. [Endolymph homeostasis and Meniere's disease: fundamentals, pathological changes, aminoglycosides]. *HNO*. 2008;56(12):1243-52.
16. Traccis S, Zoroddu GF, Zecca MT, Cau T, Solinas MA, Masuri R. Evaluating patients with vertigo: bedside examination. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 1:S16-9.
17. Huh YE, Kim JS. Bedside evaluation of dizzy patients. *J Clin Neurol*. 2013;9(4):203-13.
18. Suo LM, Si NN, Jin L, Zhang L, Sun SF, Song YH, et al. [Evaluation of curative effect of VNG and VEMP in patients with severe sudden hearing loss]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(14):1102-5.
19. Bosner S, Schwarm S, Grevenrath P, Schmidt L, Horner K, Beidatsch D, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):33.
20. Munakomi S, Lui F. Caloric Reflex Test. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
21. Fife TD, Satya-Murti S, Burkard RF, Carey JP. Vestibular evoked myogenic potential testing: Payment policy review for clinicians and payers. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(2):129-34.
22. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, Cass SP, Clendaniel RA, Fife TD, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline: FROM THE AMERICAN PHYSICAL THERAPY ASSOCIATION NEUROLOGY SECTION. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(2):124-55.
23. Han BI, Song HS, Kim JS. Vestibular rehabilitation therapy: review of indications, mechanisms, and key exercises. *J Clin Neurol*. 2011;7(4):184-96.
24. Krebs DE, Gill-Body KM, Riley PO, Parker SW. Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109(4):735-41.

Bölüm 28

Kedilerde Asetaminofen Zehirlenmesi ve Tedavisi

Süleyman KOZAT¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Van/Turkey,
E-mail: skozat@gmail.com GSM: +90533 552 5466.

ÖZET

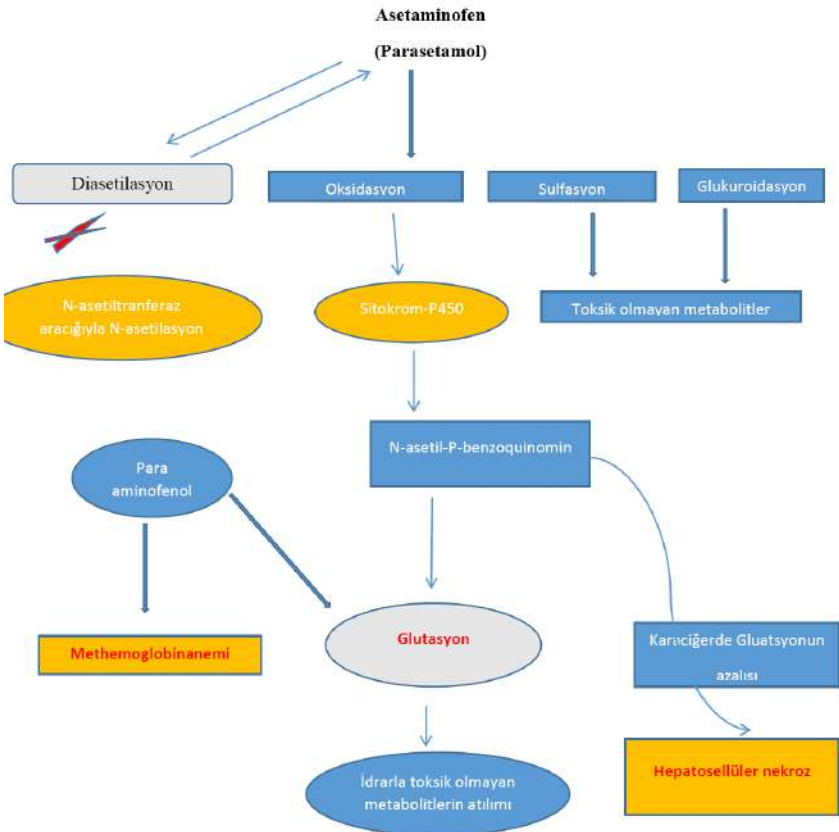
Giriş

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) beşeri ve veteriner hekimlikte en yaygın kullanılan ilaç sınıfını teşkil etmektedir (Pothiappan ve ark., 2014; Sidhu ve ark., 2021; Sidhu ve ark., 2021). Asetaminofen (parasetamol) çok yaygın, kolayca bulunabilen narkotik olmayan ve p-aminofenolün sentetik bir nonopiat türevi olup; antipiretik ve analjezik etkilere sahip bir NSAID ilaçtır (Betto ve ark., 2012). Asetaminofen, siklooksijenazı (COX) inhibe ederek farmakolojik etki sağlar (Sidhu ve ark., 2021). Memelilerde asetaminofen, karaciğerde glukuronik asit ile konjugasyon yoluyla toksik olmayan ürünlere biyolojik olarak dönüşerek böbrekler tarafından atılır. Asetaminofen'in küçük bir kısmı, sitokrom P-450 enzim aracılığıyla metabolize edilir ve oldukça toksik olan bir metabolit olan N-asetil-para-benzokinonimin (NAPQI) üretilir. Yüksek dozda asetaminofen uygulanmasında, glukuronidasyon ve sülfatlama yolları doymuş hale gelir ve N-asetil-para-benzokinonimin (NAPQI) üretimi artarak toksikasyon oluşur (Aronson ve Drobatz, 1996). NAPQI, hücrel proteinlere ve zarlara bağlanarak -özellikle hepatositler- olmak üzere hücrel hasara ve ölüme yol açar. Kedilerde glukuronil transferazların az bulunması ve glukuronidlerin birçok toksik bileşikle konjugasyonu yavaş gerçekleştiğinden dolayı asetaminofenin toksik etkilerine karşı son derece hassastır. Ayrıca kedilerde glukuronid konjugasyon yolunun eksikliğinden dolayı daha fazla ilacın sülfatlara konjuge olmasına neden olur. Ancak kedilerde sülfatlanma yolu da diğer türlere göre daha düşüktür. Bu nedenlerden dolayı kedilerde asetaminofen tedavi edici olarak pek kullanılmaz. Parasetamol' un tablet, kapsül, sıvı süspansiyon ve toz preparatları (genellikle su ile karıştırılmak üzere) olmak üzere birçok formülasyonu mevcuttur (Pothiappan ve ark., 2014). Çoğu türde, kedi hariç, uygulanan asetaminofenin çoğunluğu idrarla bir glukuronid ve daha az ölçüde bir sülfat konjugatı olarak atılır. Daha küçük miktarlar, birincil aromatik aminler veya değişmemiş asetaminofen olarak atılır (Aronson ve Drobatz, 1996).

Toksik mekanizmaları

Parasetamol olarak da bilinen asetaminofen (N-acetyl-p-aminophenol; APAP), dünyada en yaygın kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaç olup ve terapötik dozlarda güvenlidir. APAP'ın aşırı dozlarda uygulandığında hem insanlarda hem de hayvanlarda hepatik nekroz ve böbrek yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir (Betto ve ark., 2012). Karaciğer hasarı yokluğunda bile böbrek hasarı ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Böbrek yetmezliği APAP doz aşımı olan hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (İlbey ve ark., 2009). Kediler parasetamole karşı çok hassastır. Özellikle methemoglobinemi (kanda yüksek methemoglobin seviyeleri; oksijeni bağlayamayan oksitlenmiş bir hemoglobin

formu), hemolitik anemi, Heinz cisim oluşumu ve hepatik nekroza neden olabilirler. Tüm türlerde parasetamol karaciğerde glukuronidasyon, sülfatlama ve oksidasyon yoluyla metabolize edilir (Şekil 1). Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize edilir. Burada sülfat ve glukronid ile konjuge olarak inaktif bileşiklere çevrilir ve sonra böbreklerden atılır. İdrarla parasetamolün % 2-4'ü değişmemiş olarak, % 85-90'ı ise glukronid veya sülfat bileşikleri olarak idrarla atılır. Terapotik dozun yaklaşık % 4-6'sı kadar küçük bir kısmı hepatik CYP-450 enzim sistemi yoluyla metabolize edilir. Parasetamolün toksik etkileri alkilleyici bir metaboliti olan NAPQI'ya bağlıdır. Toksikitede parasetamolden daha çok NAPQI sorumludur (Bertolini ve ark., 2006). Bununla birlikte, glukuronidasyon yolunun son adımını katalize eden enzim olan düşük glukuronil transferaz seviyelerine sahip olduklarından, kedilerin glukuronik asit ile konjuge olma yetenekleri kısıtlıdır. Bu nedenle parasetamolün toksik olmayan metabolitlere metabolize edilmesi konusunda sınırlı yetenekleri vardır.



Şekil 1. Kediler asetaminofen in atılımı ve toksikasyon mekanizması

Toksik Metabolit

APAP'ın başlıca toksisitesi, hem karaciğerde hem de ekstrahepatik dokularda ilaç metabolizmasının sonucudur. Reaktif oksijen türleri (ROS), hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri hücrelerde çeşitli mekanizmalarla üretilir; Bunlardan biri ilaç metabolizmasıdır (İlbey ve ark., 2009). Oksidasyon yolu, N-asetil-p-benzokininimin (NAPQI) adı verilen oldukça reaktif bir bileşik üretir (Betto ve ark., 2012). Normalde bu bileşik glutatyon ile konjuge edilir ve daha sonra toksik olmayan metabolitlere metabolize edilir. Düşük dozda kedilerin düşük glutatyon konsantrasyonlarına sahip olmasına rağmen etkili ve verimli bir detoksifikasyon yoludur. Daha yüksek dozda parasetamol uygulanması durumunda glukuronidasyon ve sülfatlama yolları doymuş ve oksidasyon yolu aktivitesi artar. Bu durum karaciğerde glutatyon tükenmesine neden olan NAPQI üretiminin artmasına neden olur. NAPQI daha sonra karaciğerde hücre ölümüne neden olan hücresel moleküller ve proteinlerle bağlanır. APAP kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarı serbest radikalleri içerebilir. Birkaç çalışma, APAP'ın doku lipid peroksidasyonu, enzim inaktivasyonu ve hücresel enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidan savunma sistemlerinde ve glutatyon (GSH) durumundaki değişiklikler dahil olmak üzere oksidatif hasarı indükleyebileceğini göstermiştir (İlbey ve ark., 2009; Kapiotis ve ark.,1997). Nefrotoksite, yaygın olarak kullanılan bir analjezik ve antipiretik ilaç olan asetaminofenin (APAP) önemli bir komplikasyonudur. APAP'ın neden olduğu böbrek hasarı için spesifik bir tedavi yoktur. Reaktif oksijen metabolitlerinin veya serbest radikallerin APAP toksisitesinin temel araçları olduğu bildirilmiştir (İlbey ve ark., 2009; Yayla, 2014).

Toksik Doz

Asetaminofen (APAP), terapötik aralıkta 4 g'a kadar güvenle kullanılan en çok kullanılan analjezik ve antipiretik ajanlardan biridir. APAP doz aşımı (intihar veya kaza sonucu) ani gelişen karaciğer yetmezliğine yol açabilir (Betto ve ark., 2012). Köpek ve kedilerde aşırı doz asetaminofen öncelikle methemoglobinemi ve hemolize neden olur. Köpekler için belirli bir dozda asetaminofen reçete edebileceği durumlar vardır. Köpeklerde asetaminofen dozu 100 mg/kg'ı geçmediği sürece akut toksisitenin klinik belirtileri genellikle görülmez. Ancak kediler asetaminofen toksikasyonuna karşı daha duyarlıdır. Çünkü kedilerde glukuronil transferaz yetersizliğinden dolayı asetaminofen in glukuronidasyon için sınırlı kapasiteye sahiptirler. Bu nedenle kediler, köpeklere göre asetaminofen toksisitesine 7 ila 10 kat daha duyarlıdır (Özkan, 2017). Kedilerde parasetamolün toksik dozu 50–00 mg/kg'dır. Deneysel bir çalışmada, 90 mg/kg verilen kedilerde, yuttuktan sonraki 4 saat içinde methemoglobin oluşumunda

hızlı bir artış görüldüğü ve araştırmadaki bir kedinin tedavi görmeden 24 saat içinde öldüğü bildirilmiştir. Dozlamadan 1 saat sonra SAME ile tedavi edilen ikinci bir kedinin 36 saatlik sürede sıkıntılarının devam ettiği ve destekleyici bakıma yanıt alınmadığı için ötenazi yapıldığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada, kedilerde 60 mg/kg'lık bir doz 4 saatte %22'lik bir methemoglobinemi üretirken, 120 mg/kg'lık bir doz % 45'lik bir konsantrasyon üretmektedir.

Klinik Bulgular

Kedilerde parasetamol zehirlenmesi genellikle anoreksi, donukluk, yüz ve pençe ödemi, müköz membranlarda renk bulanıklığı ve solunum sıkıntısı gibi klinik belirtiler görülür (Sidhu ve ark., 2021).

Tedavi

Asetaminofen zehirlenme durumunda, toksik maddenin en kısa sürede vücuttan dışarı atılması gerekir. Bunun için vakaya gastrointestinal lavaj, mide yıkaması ve ağızdan aktif karbon verilmesi tedavileri uygulanır. Ancak toksik maddenin kana karışması durumunda en uygun antidotun uygulanmalıdır (Karaca, 2020).

Asetilsistein (N-acetylsistein, NAC)

Oral veya intravenöz olarak uygulanan N-Asetilsistein (NAC), APAP zehirlenmesi için tercih edilen bir panzehirdir. NAC tedavisi insanlarda APAP kaynaklı hepatoselüler hasarı önleyebilmesine veya tersine çevirebilmesine rağmen, APAP kaynaklı böbrek hasarına karşı koruyucu değildir. Hem klinik hem de deneysel çalışmaların sonuçları, NAC'nin APAP'nin neden olduğu nefrotoksitesiteyi önlemede veya tersine çevirmede her zaman etkili olmayabileceğinden, diğer bileşiklerin APAP'nin neden olduğu böbrek hasarına karşı potansiyel etkinlikleri açısından değerlendirilmesinin önemli olduğunu göstermektedir (İlbey ve ark., 2009). Asetilsistein (önceden N-acetylsistein, NAC) parasetamol zehirlenmesinde en yaygın kullanılan antidot asetilsisteindir. Asetilsistein parasetamol toksisitesini üç ana mekanizma ile azaltabilir (Bates, 2013; Rajesh ve ark., 2017).

- ✓ Asetilsistein, glutatyonun bir öncüsüdür ve kırmızı kan hücreleri ve karaciğerde glutatyon sentezi için bir substrat oluşturmak üzere metabolize edilir.
- ✓ Asetilsistein, atılabilen bir asetilsistein konjugatı oluşturmak için reaktif metabolit NAPQI üzerinde doğrudan etki eder (bu reaksiyon yavaş olmasına rağmen).

- ✓ Asetilsistein, sülfat oluşturmak için karaciğerde oksitlenir ve böylece sülfatlama yolunun kapasitesini artırır.
- ✓ Hücre membran fonksiyonu ve glutatyon için önemli fosfolipid üretiminde rol oynayan S- adenosilmetiyonin, sülfür donörü olarak kullanılabilir (Webb ve ark., 2003; Gülersoy ve ark., 2021).

Asetilsistein uygulamasının kedilerde parasetamolün yarı ömrünü yarı yarıya azalttığı bildirilmiştir. Bu amaçla %10-20'lik N-asetil sistein solusyonu 140 mg/kg dozda intravenöz veya oral yol ile kullanılabilir. Bu dozu takiben 70 mg/kg doz, 5-7 kür şeklinde intravenöz veya oral yol ile tekrar edilmelidir (Pothiappan ve ark., 2014).

S-adenosil-metionin (SAME)

S-adenosil-metiyonin (SAME) methemoglobin'i hemoglobine indirgeyen bir glutatyon öncüsüdür. Farelerde, SAME parasetamol toksisitesini önemli ölçüde azalttığı ve karaciğer toksisitesini azaltmada asetilsisteinden daha güçlü olduğu belirtilmektedir. Parasetamol alımından 1 saat sonra S-adenosil-metiyonin (SAME) uygulamasının oksidasyonu ve Heinz vücut oluşumunu azaltarak koruma sağladığı ve ancak kedilerde 4 saat sonra tedavi sınırlı fayda sağlayabileceği söylenmektedir (McConkey, 2008).

Askorbik asit

Reaksiyon yavaş gerçekleşse de, methemoglobin'i hemoglobine indirmek için askorbik asit verilebilir. NAPQI'yi proteinlere bağlanmadan önce temizleyebileceğini ve muhtemelen onu tekrar parasetamole indirgeyebileceğini gösteren bazı kanıtlar var. Askorbik asit normalde diğer antidotlarla kombinasyon halinde verilir (Hjelle ve Grauer, 1986). Bu amaçla derialtı 30-40 mg/kg dozunda her 6 saatte bir en az 36 saat süresince uygulanmalıdır.

Metionin

Metionin glutatyonun bir öncüsü olup parasetamol zehirlenmesinde kullanılmaktadır. Özellikle asetilsisteinin bulunmadığı durumlarda veya asetilsistein tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır. Melatoninin (MLT) serbest radikal ortadan kaldırma aktiviteye sahip olup ve lipid peroksidasyonu azaltmaktadır (Bellés ve ark., 2007).

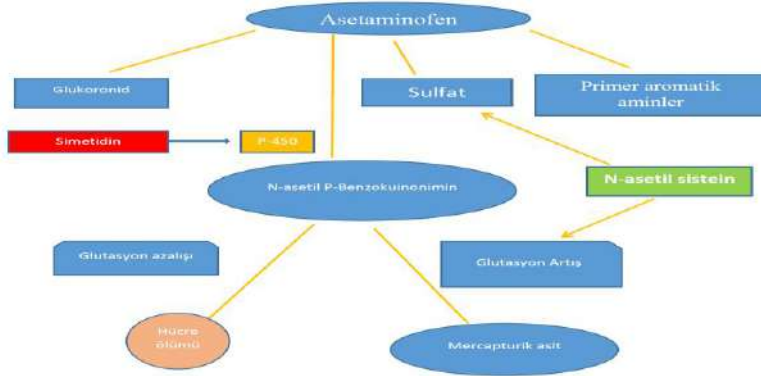
Metilen mavisi

Metilen mavisi (metiltiyoninyum klorür) şiddetli methemoglobinemi vakalarında, kedilerde metilen mavisi kullanılmıştır. Bu ilaç, methemoglobinin tekrar hemoglobine indirgenmesini artırır. Metilen mavisinin kendisi özellikle

kedilerde methemoglobinemi ve hemolitik anemiye neden olabilsede, doğru dozlarda kullanılması güvenlidir.

Simetidin

Simetidin, karaciğerde güçlü bir sitokrom P450 metabolizması inhibitörüdür ve teorik olarak uygulama oksidasyon yolunun inhibisyonu ile sonuçlanabilir, ancak etkinliği kedilerde parasetamol zehirlenmesi vakaları için değerlendirilmemiştir. Asetaminofen dozu artırılırsa, glukuronid ve sülfat yolları doymuş hale gelebilir (Aronson ve Drobatz, 1996). Sonuç olarak, karaciğerdeki mikrozomal sitokrom p-450 oksidaz sistemi tarafından artan miktarda asetaminofen etki eder ve reaktif bir elektrofilik metabolize N-asetil p-benzokininimin oluşumuna yol açar.(Cullison, 1984.) Karaciğerde glutasyon varsa, reaktif metabolize glutasyonu bağlayacak ve idrarla atılabilen toksik olmayan bir konjugat olan merkapturik aside dönüştürülecektir (Aronson ve Drobatz, 1996) (Şekil 2).



Şekil 2. Asetaminofen metabolizması, asetil sistein ve simetidin lokal etkileri (Aronson ve Drobatz, 1996).

Kaynaklar

1. Allen, A.L (2003). The diagnosis of Acetaminophen toxicosis in a cat. *Can Vet J.* 44 (2003) June: 509-510.
2. Aronson, L.R., Drobotz, K. (1996). Acetaminophen toxicosis in 17 cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 6 (2), 65-69.
3. Bates, N. (2013). Paracetamol poisoning in cats. *Keeping cats safe*, 263-267.
4. Bellés, M., Linares, V., Luisa Albina, M., Sirvent, J., Sánchez, D.J., Domingo, J.L. (2007). Melatonin reduces uranium induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Pineal Research*, 43(1), 87-95.
5. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12: 250-275
6. Betto MR, Lazarotto LF, Watanabe TT, Driemeier D, Leite CE, Campos MM. (2012). Effects of treatment with enalapril on hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385(9), 933-943.
7. Betto MRB, Lazarotto LF, Watanabe TTN, Driemeier D, Leite CE, Campos MM (2021). Effects of treatment with enalapril on hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2012) 385:933–943.
8. Cullison RF. (1984) Acetaminophen toxicosis in small animals: clinical signs, mode of action, and treatment. *Compend Contin Educ Pratt Vet* 6:315-319.
9. Gülersoy E, Balıkçı C, Sevinç M. (2021). Veteriner Hekimlikte OTC İlaçlar. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(2), 203-210.
10. Hjelle JJ and Grauer GF. (1986). Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 188: 742–746.
11. Yayla, N. (2014). Ratlarda parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine *Nigella Sativa* L. Etanol Ekstresinin Etkilerinin Araştırılması (Doctoral Dissertation).
12. İlbey, YÖ., Ozbek, E., Cekmen, M., Somay, A., Ozcan, L., Otüntemur, A., Mete, F. (2009). Melatonin prevents acetaminophen-induced nephrotoxicity in rats. *International Urology and Nephrology*, 41(3), 695-702.
13. Kapiotis, S., Sengoelge, G., Hermann, M., Held, I., Seelos, C., Gmeiner, B.M.K. (1997). Paracetamol catalyzes myeloperoxidase-initiated lipid oxidation in LDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(11), 2855-2860.

- 14.Karaca, O. (2020). Antidotlar. Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi, 1 (özel sayı), 58-62.
- 15.McConkey, S.E. (2008). The mechanism of acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. A Thesis of Doctor.
- 16.Özkan, B. (2017). Acetaminophen Toxicosis in a cat. Journal of Istanbul Veterinary Sciences, 1(1), 1-4.
- 17.Pothiappan P, Muthuramalingam T., Sureshkumar R., Selvakumar G., Thangapandian M., Rao G.D. (2014). Paracetamol poisoning in a cat and its treatment. Anim. Sci. Res., 43 (5) 388 – 389.
- 18.Rajesh, J. B., Mahendran, K., Bhanuprakash, A. G., Lekshmanan, A., Choudhary, S. S., Dixit, S. K. (2017). Paracetamol toxicity in a cat. International Journal of Livestock Research, 7(2), 212-4.
- 19.Sidhu S, Singh R, Saini N. (2021). Acetaminophen toxicity in a cat and its treatment. Indian J. Vet. Med. 41(1); 75-77.

Bölüm 29

Sağlık İşletmelerinde Stratejik Yönetim

Sabiha SEVİNÇ ALTAŞ¹

¹ Sakarya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik Programı
sabihas@sakarya.edu.tr ORCID:0000-0003-2556-0357

ÖZET

Sağlık alanındaki gelişmeler çok hızlıdır. Bu hızın insan hayatı söz konusu olduğundan katkısı çok büyüktür. Fakat sağlık işletmelerinin bu gelişmeleri çok iyi takip ederek uygulamaları gerekmektedir. Acımasız rekabet ortamında hastane yönetiminin mücadele edebilmesi için ve hastalara katkı sağlayabilmek için stratejik yönetim sürecini başarılı bir şekilde uygulayabilmesi gerekmektedir. Stratejik yönetim ile işletmenin durumu analiz edilerek, ulaşılmak istenen standartlar için yol belirlenir. Sadece hastane boyutunda değil ülke olarak sağlık planlaması yapılır. Sağlık işletmeleri de bu hedefe ulaşmak için strateji belirlerler. Bu alışma da stratejik yönetimin sağlık işletmeleri için önemi vurgulanmaktadır. Stratejik yönetim süreci temelde, planlama, uygulama ve değerlendirme adımlarından oluşmaktadır. Sağlık işletmesinin güçlü ve zayıf yönlerini belirlerken yapacağı çevre analizi çok önemlidir. Bu değerlendirmelerin ardından uygun yöntemleri kullanarak yönelim stratejisi, rekabet stratejisi, uyum sağlama stratejisi, pazara giriş stratejisi veya uygulama stratejilerinden birini tercih etmelidir.

Anahtar Kelimeler: Strateji, Stratejik yönetim, Sağlık işletmeleri

GİRİŞ

Sağlık işletmelerinde stratejik yönetim süreçlerine teoride ve pratikte odaklanma çok eski bir tarihe dayanmamaktadır. Birçok sektörde olduğu gibi 19. Yüzyılın sonlarında sağlık sektöründe de rekabet arttığından bu zor koşullarda sağlık kurumları var olmaya çalışmıştır. Kuşkusuz bu koşullar sağlık işletmelerini acımasız rekabet koşullarına adapte olabilmek için çeşitli yollar aramaya itmiştir. Hem iç hem de dış çevrenin analiz edilmesiyle yeni stratejiler geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bu stratejilerin uygulanması ve ardından yapılan denetlemeler yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bir sağlık işletmesi öncelikle amacına odaklanmalıdır ve onu bu amacı gerçekleştirmeye götüreceği yolları belirlemelidir. Belirlemiş olduğu strateji ile zayıf yönlerini kuvvetlendirmek, güçlü taraflarını daha da geliştirerek rekabet avantajı oluşturmaktadır. Karşısına çıkacak fırsatları ve tehditleri de dikkatle karşıladığında amacına ulaşmış olacaktır.

Bir örgütün amacına ulaşmasında takip ettiği yola strateji denir (Aktan,2005). Stratejik yönetim ise giderek değişen ve zorlaşan çevre koşullarına işletmeyi uyumlu hale getirmek için organizasyonun ne yapacağına vereceği kararlardan oluşan bir süreçtir (Güçlü, 2003).

Stratejik yönetimin gelişim evreleri incelendiğinde 1960'lar ve 70'ler stratejik planlama üzerinde durulan yıllardır. 1980'li yıllarda teknoloji konusunda yaşanan hızlı gelişmeler, küreselleşmenin oluşması ile rekabet kurallarını da etkileyerek değiştirmiştir. Bu koşullar kuşkusuz stratejik planlamayı da zorlaştırmıştır. Bu koşullar, daha esnek daha yaratıcı stratejiler istemektedir. Dolayısı ile planlamadan stratejik yönetime doğru bir genişleme, bir kayma yaşanmıştır. 1980 ve 90'ların sonlarına bakıldığında sağlık kurumlarının çoğu da stratejik yönetimi öğrenmek mecburiyetinde kalmıştır (Kandemir, Uğurluoğlu,2017). Tüm bunların sonucu, birçok stratejik yönetim aracının uyarlanarak ve geliştirilerek kamu ve özel sağlık işletmelerinde kullanılmıştır (Ginter vd., 2013).

Sağlık hizmetlerinde stratejik yönetim konusunun yapısı ve gelişimi yönetim literatüründe henüz tartışılmamıştır. Sağlık birçok ülkede politikalar hükümetler tarafından belirlenir ve bu durum stratejik yönetime olan ilgiyi azaltabilir. Her ülkenin yaşadığı rekabet düzeyi farklıdır. Ayrıca bazı ülkelerde sağlık hizmetleri devlet tarafından sunulduğundan stratejik yönetim çalışmaları çok geç öğrenilmiştir. Fakat rekabetin eksik olması stratejik yönetim uygulamalarının göz ardı edildiğini düşündürmemelidir. Özellikle sağlık hizmetlerinin özellikleri gözden geçirildiğinde stratejik düşünme becerilerine diğer alanlardan daha çok ihtiyaç duyulacağı görülmektedir (Köseoğlu vd., 2015).

Sağlık kurumlarında maliyetler diğer sektörlere göre çok fazladır. İnsan hayatı söz konusudur. Sürekli yenilikler gelişmeler takip edilmelidir. Bunlara ilaveten

belirsizliklerin de olması sağlık yöneticilerinin işini zorlaştırmaktadır. Stratejik kararların verilmesi zorlaşmaktadır. Aynı zamanda engel gibi görülmesine rağmen bu koşullar stratejik yönetimin ilerlemesi için bir temel olabilir. Bu zorluklar aşılmaya çalışılırken sağlık yöneticileri risk altında kararlar alarak mecburen farklı stratejiler geliştirmişlerdir. İlâveten inovasyon ve değişim ile rekabet avantajı elde edebilmek için bilgi oluşturmak ve bu bilgiyi stratejik olarak kullanma kabiliyetine erişmişler ve bunun önemini anlamışlardır (Kandemir, Uğurluoğlu,2017).

STRATEJİK YÖNETİM

Stratejik yönetim bir işletmenin çevresiyle tam bir uyum içinde olmasını sağlayan sürekli, yinelenen bir süreçtir (Kavuncubaşı, 2000). Bir işletmenin uzun dönem performansını ortaya koyan yönetsel kararlar ve faaliyetler setidir (Tengilimoğlu vd., 2012). İç ve dış çevrenin incelenmesi, strateji oluşturma (stratejik veya uzun dönemli planlama), stratejinin uygulanması ve değerlendirme, kontrol süreçlerinden oluşmaktadır. Bu yüzden stratejik yönetim çalışması dış fırsatların ve işletmenin zayıf ve güçlü yanlarını ortaya çıkaran tehditlerin üzerinde durmaktadır (Wheelen, Hunger, 2002).

Stockport (2000:45) stratejik yönetimin önemini aşağıdaki yaşanmış hikaye ile özetlemektedir:

“Şimdiye kadar, hiç üst yöneticilik görevine yeni atanan biri hakkındaki hikayeyi duymuş muydunuz? Yeni atanan yöneticiye yerine geldiği önceki yönetici tarafından üç mektup verilir. Ve bu üç mektubu bir kriz ile karşılaştığında teker teker açmasını ister. Atanmasından kısa bir süre sonra yönetici bir kriz ile karşılaşır ve ilk zarfı açarak içerisinde bir tavsiye bulunan bir kağıt bulur. Bu kağıdın üzerinde şöyle denmektedir; “Kendinden önceki yöneticiyi suçla”. Bu tavsiyeye uyar bu şekilde ilk krizi atlattır. İki sene sonra daha büyük bir kriz ile karşılaşır ve ikinci zarfı açarak içindeki tavsiyeyi okur; “yeni bir stratejik planlama sistemini uygula” demektedir. Tavsiyeyi tutar, bu krizde kolayca atlatılmıştır. Ancak beş yıl sonra yeni bir krizle daha yüz yüze gelir ve emin adımlarla gider üçüncü ve son zarfı açar ve içerisindeki son tavsiyeyi okur; Üç Zarf Hazırla.”

Bu hikaye iş hayatında krizlerin kaçınılmaz olduğunu, değişimin gerekliliğini ders niteliğinde göstermektedir. Özellikle üst kademe yöneticilerin bunlara baş etmede kendilerini geliştirmeleri gerektiği, stratejik yönetim kabiliyetlerini hızla geliştirmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır.

Stratejik yönetim sadece geleceğin planlanması anlamına gelmemektedir. İşletmeler dinamik bir çevrede hayatlarını sürdürmektedir. İşletmenin çevresinin

sürekli değiştiği düşünüldüğünde planlar bir defaya mahsus değişmez kalıplar haline getirilmez (Hatiboğlu, 1986:44).

STRATEJİK YÖNETİM SÜRECİ

Stratejik yönetim temelde, planlama, uygulama ve değerlendirme adımlarından oluşmaktadır. İlk olarak amaçlar doğrultusunda stratejiler geliştirmek esastır. Sonrasında bu stratejiler uygulamaya konmalıdır. Son olarak kontrol süreci de tamamlanarak üç aşamalı stratejik yönetim süreci tamamlanmış olmaktadır (Dinçer, 2004).

İşletmenin misyon ve vizyonunun belirlenmesinin ardından bunu gerçekleştirmeye yarayacak amaç ve hedefler tespit edilmektedir. Amaç ve hedeflerin belirlenmesinde iç ve dış çevre koşulları analizi etkili olmaktadır. Stratejilerin belirlenmesinin ardından uygulamaya konur.

Bryson (1990) stratejik planlama ve örgütsel planlama arasındaki farkları açıklamıştır. İkisinin de organizasyon üzerine odaklanmak ve performans artışını sağlamak gibi ortak noktaları bulunmaktadır. Fakat örgütsel planlama özel amaçlar ile hedefler üzerinde odaklanıp böylece bu yapıları cari bütçe ile çalışma programına dönüşmesiyle uğraşmaktadır. Stratejik planlama ise daha ziyade çevre değerlendirmeleri üzerinde durmaktadır. Stratejik planlama üzerinde çalışanlar, örgüt vizyonu ve bunun oluşturulması konusunda çabalamaya daha gönüllüdür. Stratejik planlama eylem odaklı çalışmaktadır. Tutarlı, uygulanabilir ve gelecek üzerine odaklı olduklarından bu konu da öngöründe de başarılıdır. Örgütsel planlama yapan çalışanlar ise arzu ettikleri geleceği tasarlayarak faaliyetlerini bu doğrultuda yürütmektedir (Soylu, İleri, 2010).

Stratejik planlama yapma esnasında hastane bilgi sistemi bilgi yönetimini desteklemektedir. Stratejik bilginin amaçlarını tanımlanırken hastane amaçlarıyla uyumlu olmalıdır. Hastanenin bilgi işleyişinin bilgisayar tabanlı olarak mevcut durumunu sunmaktır. Hastanenin mevcut durumu değerlendirmek ve açıkların belirlenmesi sağlanır. Gerekli eylem çağrısının belirlenmesi ve hedef durumu tanımlanır. Geçiş stratejisi için gerçekleştirilecek taktik projeler belirlenir (Brigl,2000).

İzleme ve değerlendirme süreci, kurumsal öğrenmeyi ve buna bağlı olarak faaliyetlerin sürekli olarak iyileştirilmesini sağlar. İzleme ve değerlendirme faaliyetleri sonucunda elde edilen bilgiler kullanılarak stratejik plan gözden geçirilir, hedeflenen ve ulaşılan sonuçlar karşılaştırılır. Bu karşılaştırma sonucunda gerekli görülen durumlarda stratejik planın güncellenmesi kararı verilebilir. Stratejik planın izleme ve değerlendirmeye tabi tutulması gerek planın başarılı olarak uygulanması gerekse hesap verme sorumluluğu ilkesinin tesis

edilmesi açısından vazgeçilmez bir husustur. Değerlendirme ise devam eden ya da tamamlanmış faaliyetlerin amaç ve hedeflere ulaşmayı ne ölçüde sağladığı ve karar alma sürecine ne ölçüde katkıda bulunduğunu belirlemek amacıyla yapılan ayrıntılı bir incelemedir. Değerlendirme ile stratejik planda yer alan amaç, hedef ve performans göstergelerinin ilgililik, etkililik, etkinlik ve sürdürülebilirliği analiz edilir (DPT Kamu Kurumları İçin Stratejik Planlama Klavuzu,2018).

Bir işletmede strateji oluşturmaya başlamadan evvel olası fırsat ve tehditleri belirlemek için dış çevre araştırılmalıdır. Örgütün kendi güçlü ve zayıf yönlerini görmek için de iç çevre incelenmelidir. Fisk (1994)'e göre çevresel analiz sürecinde toplanan bilgiler; tıbbi teknoloji, devletin sağlık politikası, sağlık ekonomisi, rekabet koşulları ve rakip kurumlar, toplumsal ve demografik değişimler, epidemiyolojik sorunlardan oluşmaktadır (Kavuncubaşı, 2000).

Swot analizi, işletmenin iç ve dış çevresinin analizi, işletmenin geleceğini belirleyen stratejik faktörlerin oluşturulması anlamına gelmektedir. Çünkü fırsat ve tehditlerin öngörülmesi ve örgütün güçlü ve zayıf yönlerinin ortaya konulması iyi bir strateji oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Swot güçlü yönler (Strengths), zayıflıklar (weaknesses), fırsatlar (opportunities) ve tehditler (threats) sözcüklerinden oluşmuştur.

SAĞLIK İŞLETMELERİNDE STRATEJİK EĞİLİMLER

Ginter ve arkadaşları (1998), strateji geliştirme sürecinde beş strateji tespit etmişlerdir. Stratejik yönetim sürecinde yöneticiler bu beş eğilimi sırasıyla kararlaştırmalıdır (Kavuncubaşı, 2000; Tengilimoğlu, 2012).

1-Yönelim Stratejileri: Yönelim stratejileri en genel strateji olmakla beraber işletmenin asli eğilimini oluşturmaktadır. Bu sayede sağlık kurumunun misyonu ve vizyonu belirlenmektedir. Misyon ile biz kimiz? Niçin varız? gibi soruların cevabı verilmektedir. Vizyon ise geleceğe yönelik kurumun ne olmalıyız? sorusunun cevabını vermektedir. Yani vizyon işletmenin gelecekteki hayalidir. Stratejik amaçlar, örgütün misyon ve vizyonunu gerçekleştirmesi için takip ettiklerinin tamamı ve sonucudur.

2-Uyum Sağlama Stratejileri: Uyum sağlama stratejileri, yönelim stratejilerine nazaran daha spesifiktir. Örgütün misyonunu, vizyonunu, amaç ve hedeflerin gerçekleştirilmesi için oluşturulan stratejilerden meydana gelmektedir. Kendi içinde üç ana gruba ayrılmaktadır. Birincisi büyüme stratejileri; işletmeler tarafından en sık kullanılan stratejidir. Burada halihazırda eylemlerin operasyonların büyümesi, ilerlemesi ve gelişmesi için yollar aranmaktadır (Schermerhorn, 2007). Büyüme stratejisini tercih eden işletme amacını

gerçekleştirmek için çeşitlendirme, dikey büyüme, Pazar geliştirme, ürün geliştirme ya da pazara nüfuz etme yollarından birini seçecektir. İkincisi küçülme stratejisi; işletmenin tamamında ya da bir kısmında yapılan faaliyetlerin daraltılması ya da küçültülmesidir. Bazen geçici bazen de kalıcı olmaktadır. Bu yolun örgüt için daha sağlıklı olduğu düşünülmekte, tecrit etme, tasfiye, hasat toplama ve tasarruf sağlama yoluyla gerçekleştirilmektedir. Üçüncü dengeyi koruma stratejisi; mevcut çevre koşulları uygun olduğunda tercih edilir. Örneğin bir hastane, ürün/hizmet geliştirme stratejisini benimseyerek uygulamaktadır. Olumlu sonuçlar vermeye devam ediyorsa birkaç küçük değişiklikle devam edilebilir. Bu strateji de iş geliştirme ve durumu koruma yoluyla oluşturulabilir.

3-Pazara Giriş Stratejileri: Büyüme stratejileri kuşkusuz yeni bir pazara girmeyi gerektirmektedir. Bunun nasıl gerçekleştirileceği konusunda yöneticilere önemli rol düşmektedir. Satın alma, işbirliği ya da geliştirme yoluyla tercih yapılabilir. Satın alma; ele geçirme, lisans anlaşması ya da sermaye yatırım girişimi şeklinde gerçekleşebilir. Bir sağlık kurumu başka bir sağlık kurumunun bir bölümünü, belirli bir ürün ya da hizmetini satın alarak büyüme ya da yeni bir pazara girmeyi uygulayabilir. Lisans anlaşması, patent hakkı ile korunan bir ürünün üretilmesine ya da pazarlanmasına izin veren bir işbirliği şeklindedir. Bir sağlık işletmesinin çok fazla risk almadan potansiyeli olan küçük işletmelerin büyümesine katkıda bulunması sermaye yatırım girişimi olarak kabul edilmektedir. İşbirliği stratejileri; birleşme, ittifak ve ortak girişim ile gerçekleşmektedir. Birleşme ya da merger iki ya da daha fazla işletmenin bir anlaşma yaparak yeni bir örgüt oluşturmalarıdır. İttifak ya da alliance, tek bir işletmenin gerçekleştirmesinin mümkün olmadığı konularda mevcut organizasyonlar arasında yapılan gevşek bir işbirliğidir. Ortak girişim ya da joint venture, iki ya da daha fazla işletmenin kendi özel kimliklerini ve otonomilerini koruyarak, bağımsız kişiliği, riskleri ve her üyenin payı olduğu bağımsız bir işletme kurmalarıdır (Kavuncubaşı, 2000; Tengilimoğlu vd, 2012). Geliştirme stratejileri, bütünüyle sağlık işletmelerinin kendi öz kaynaklarını kullanarak yeni ürün ya da hizmet oluşturmalarıdır. İç geliştirme ve iç yatırım yoluyla olmaktadır.

4-Rekabet Stratejileri: Stratejik duruş ve pozisyon stratejileri ile gerçekleştirilmektedir. Stratejik duruş sağlık hizmetlerinde oldukça kabul görmüş bir yöntemdir. Miles ve SNOW tarafından özellikle sağlık hizmetleri düşünülmeksizin geliştirilmiştir. Örgütler kendi pazar bölümlerinde ya da sektörlerinde stratejik duruşlarını belirleyebilir. Savunmacı, analizci ya da atılgan yol izleme tercihi ile gerçekleştirilir. Bunu dışında kalan örgütler reaktör olarak

ifade edilmişlerdir. Gerçek bir stratejisi olmayan, planı olmayan, hem çevrede tutarsız hem de kararsız örgütleri içermektedir.

Pozisyon stratejilerinin öncülüğü Michael Porter tarafından yapılmıştır. Rekabet ortamında kullanılmak üzere üç jenerik strateji geliştirmiştir. Maliyet liderliği, farklılaşma ve odaklanma stratejileridir. Maliyet liderliği stratejisi, ürün ya da hizmetlerin rakiplere oranla daha az maliyetle üretilmesi, pazara daha düşük fiyatla sunulmasını içermektedir. Kuşkusuz Pazar payının artırılması hedeflenmektedir. Farklılaştırma stratejisi; örgütün ürün ya da hizmetlerinin pazarda benzersiz olmasıdır. Sağlık kurumlarında bu kalite ve imaj ile gerçekleştirilebilir. Kendi kalitesinin farklılığını topluma benimsetme bir farklılaşma stratejisi örneğidir. Rakiplerin kullanmadığı yeni bir teknoloji ile yapılan bir ameliyat farklılaşma stratejisi örneğidir.

Odaklanma stratejisi ise pazarın tamamı yerine belirli müşteri gruplarının ihtiyaçlarını gidermeyi hedeflemektedir. Örneğin yüksek gelir gruplarına odaklanılabilir. Bu pazar dilimine ya da dilimlerine daha fazla hizmet edilebileceği düşünülmektedir.

Porter tarafından geliştirilen maliyet liderliği ve farklılaşma stratejisi tüm pazara yönelik stratejilerdir. Oysa odaklanma stratejisi bir ya da birkaç pazara yönelmektedir. Bir sağlık işletmesi, ürün farklılaştırma ya da maliyet liderliğini belirli pazar dilimlerinde de uygulayabilir.

5-Uygulama Stratejileri:İşlevsel stratejiler ve örgüt çapında uygulanan stratejiler olarak incelenmektedir. İşlevsel stratejiler, pazarlama, bilgi sistemleri, finans ve insan kaynakları ile ilişkilidir. Örgüt çapında uygulanan stratejiler, kültür, örgütsel yapı, örgütün yetenekleri ve donatımı ile etik ve sosyal sorumluluk alanlarından oluşmaktadır (Tengilimoğlu vd., 2012).

KAYNAKLAR

- Aktan, C. C. (2005). Değişim Çağında Yönetim. İstanbul: Sistem Yayıncılık.
- Brigl, B., Ammenwerth, E., Dujat, C., Gräber, S., Große, A., Häber, A., ... & Winter, A. (2005). Preparing strategic information management plans for hospitals: a practical guideline: SIM plans for hospitals: a guideline. *International journal of medical informatics*, 74(1), 51-65.
- Dinçer, Ö. (2013). Stratejik Yönetim Ve İşletme Politikası, Alfa Yayım, İstanbul, 9.
- Ginter P. M., Duncan W. J. And Swayne L. E. (2013) Strategic Management Of Health Care Organizations (7th Edition). John Wiley & Sons Ltd, New York.
- Güçlü, N. (2003). Stratejik Yönetim. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 23 (2), 61-85.
- Hatiboğlu, Z. (1986). İşletmelerde Stratejik Yönetim. İstanbul: İrfan Yayıncılık
- Kamu İdaresi İçin Stratejik Planlama Klavuzu, (20108).T.C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı
- Kandemir, A., & Uğurluoğlu, Ö. (2017). Sağlık Kurumları Yönetimi Literatüründe Stratejik Yönetim Üzerine Yürütülen Çalışmaların İçerik Analizi İle İncelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 20(1), 49-68.
- Kavuncubaşı, Ş., & Yıldırım, S. (2000). Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi.
- Köseoğlu M.A., Akdeve E., Gedik İ. And Bertsch A. (2015) A Bibliometric Analysis Of Strategic Management Articles İn Healthcare Management Literature: Past, Present And Future. *International Journal Of Healthcare Management* 8(1): 27-33.
- Schermerhorn,J.R.,Jr.,(2007),Management 9e, John Wiley&Sons,Inc,Hoboken New Jersey
- Soylu, Y., & İleri, H. (2010). Hastanelerde Stratejik Yönetim Uygulamaları Sü Meram Tıp Fakültesi Örneği. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 13(1-2), 79-96.
- Stockport, G. J. (2000). Developing Skills İn Strategic Transformation. *European Journal Of Innovation Management*, 3(1), 45-52.
- Swayne, L. E., Duncan, W. J., & Ginter, P. M. (2006). Strategic management of health care organizations (5. bs.). *Cornwall: Blackwell Publishing*.
- Tengilimoğlu, D., Işık, O., & Akbolat, M. (2021). Sağlık işletmeleri yönetimi.
- Wheellen and Hunger (2002). Strategic management and business policy, Harvard Business School, Prentice Hall, available at <http://hbsp.harvard.edu/he-main/resources/documents/web-files/STRAT-Wheelen-Hunger.pdf>, (accessed, 12-01-2013)

Bölüm 30

Güncel Gelişmeler Doğrultusunda Aile Planlaması Yöntemleri

Gülsüm GÜNDOĞDU¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi; Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü.
ggundogdu@erzincan.edu.tr ORCID No: 0000-0002-2826-5620.

ÖZET

Bu derleme kullanılan ve kullanılabilmesi için uygunluk çalışmaları devam eden kadın ve erkekteki aile planlaması yöntemleri ve acil kontrasepsiyona dikkat çekmek amacıyla yazılmıştır. Aile planlaması bireylerin tercihleri doğrultusunda doğum kontrolünü düzenleyerek istenilen zaman ve sayıda çocuk sahibi olmayı sağlamaktadır. Aile planlama yöntemlerinin kullanılmaması veya yanlış veya eksik kullanımına bağlı olarak oluşabilecek plansız ve istenmeyen gebelikleri önlemek için acil kontrasepsiyon olarak tanımlanan doğum kontrol yöntemleri kullanılmaktadır. Aile planlaması yöntemleri anne ve çocuk sağlığını korumaya ve toplum sağlığını iyileştirme ve yükseltmeye imkân vermektedir. Doğru zamanda ve uygun bir biçimde verilen ve danışmanlık, eğitim yöntem ve müdahale süreçlerinden oluşan aile planlaması hizmetleri istenmeyen gebelik ve doğumları önleme, etkili yöntem kullanımı, gebelik öncesi ve süresince danışmanlık ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara yönelik sağlık hizmetlerinden oluşmaktadır. Temel bir sağlık hizmeti olan aile planlaması yöntemlerinin kullanımı için çiftlerin birlikte kararlara katılması ve sorumluluk alması önemlidir. Geleneksel ve modern yöntemlerden oluşan aile planlaması yöntemleri ilaçlar, cerrahi yöntemler, cinsel müdahaleler veya cihazlar kullanılarak verilmektedir. Aile planlaması hizmetlerinin etkinliği çeşitli göstergeler kullanılarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak aile planlaması yöntemleri gebelik ve doğum için en uygun koşulların oluşturulması, istenmeyen gebeliklerin önlenmesi ve birey, aile ve toplum sağlığını korumayı ve yükseltmeyi hedeflemekte ve sağlamaktadır. Bu nedenle aile planlaması yöntemleri kullanımı ve devamlılığı için yönetime ulaşma, yöntem çeşitliliği, hizmet kalitesi, sosyodemografik, sosyoekonomik ve sosyokültürel özellikler gibi birçok faktörü dikkate almak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Doğum kontrolü, kontrasepsiyon, geleneksel yöntem, modern yöntem, acil kontrasepsiyon.

GÜNCEL GELİŞMELER DOĞRULTUSUNDA AİLE PLANLAMASI YÖNTEMLERİ

Doğum kontrolü veya kontrasepsiyon olarak adlandırılan aile planlaması istenmeyen gebeliklerden koruma, gebelikler arasındaki süreyi düzenleme, istenilen zaman ve sayıda çocuk sahibi olma, aşırı doğurganlığı önleme için birey ve çiftlerin bilgi, eğitim ve araçlara sahip olmaları, gebeliği önleyici yöntem kullanıp kullanmama kararları ve kullanacakları yöntemi seçebilmelerine olanak sağlamaktadır. (Gavas ve İnal, 2019). Aile planlaması yöntemleri geleneksel yöntemler, doğal aile planlaması ve modern yöntemlerden oluşmaktadır. Geleneksel yöntemler; Vajinal Yıkama ve Geri Çekme yönteminden, Doğal aile planlaması yöntemleri; Bazal Vücut Isısı, Servikal Mukus, Servikal Palpasyon, Semptomal, Ovulasyon Döneminin Belirlenmesinde Kimyasal ve Hormonal Testler, Takvim, Laktasyonel Amenore (LAM), İki Gün ve Standart Günler yönteminden ve Modern kontrasepsiyon yöntemleri ise Hormonal Kontraseptifler (Kombine Oral Kontraseptifler, Mini Haplar, Deri Altı İmplantları, Enjektabl Yöntemler, Kombine Patch (Transdermal Yöntem), Rahim İçi Araçlar Bakırlı (Ria), Levonorgestrel İçeren Rahim İçi Sistem (Mirena), Bariyer Yöntemler (Kondom, Diyafram, Spermisitler, Kombine Vajinal Halka ve Servikal Başlık), Kadında ve Erkekde Gönüllü Cerrahi Sterilizasyondan ve Acil Kontraseptif Haplar oluşmaktadır.(Gavas ve İnal, 2019; Özçelik, 2016; Kesim, Aker ve Uslu, 2017; Şat, Erenel ve Sözbir, 2019; Nazik, Mumcu, Sönmez, , Yılmaz ve Yüksekol, 2021; Çayan, 2009; Gürbüz Küçük, 2019; Ekinci, 2019; Gürsan, 2019; Birinci Başkan, 2020; Işık, 2021; Kılıçaslan, 2023; Öner, Güneri, Kars, Çatak, ve Telatar, 2016; Başer, Aksoy, Fidancı, Dağcıoğlu, Cankurtaran, Arslan ve Yağlı, 2020).

Doğal Aile Planlaması: Doğal aile planlaması yöntemleri doğurganlık belirtilerini gözlemleyebilen ve bu yöntemleri kullanmakta istekli kişilerin gebeliğini önlemesi ve oluşturabilmesi için cinsel davranışlarını düzenlemesini ifade etmektedir. (Simmons and Jennings, 2020; Kılıç, 2022; Özçelik, 2016)

Bazal Vücut Isısı: Progesteron hormonunun ısı artırıcı etkisiyle ovulasyon zamanı vücut ısısı önceki günlere göre 0.2-1⁰C kadar artmakta ve menstruasyon oluncaya kadar bu yükseklik devam etmektedir. Isı artışının görülmeye başlandığı günlerden başlanarak ve ovulasyon sonrasındaki üç gün süresince cinsel ilişkiden uzak durulması gerekmektedir. Bireyler vücut ısılarını sabah uyandıığında, beslenmeden ve hareket etmeden önce, her gün aynı saatlerde ve aynı yerden ölçülmelidir. Stres, uyku, uykusuzluk gibi faktörler vücut ısını değiştirebildiği için ısı ölçümü en az üç ay boyunca takip edilmelidir. Bu

yöntemi kullanan çiftlerde gebelik ihtimali yüksek olabilmektedir. (Simmons and Jennings, 2020; Kılıç, 2022; Mutlu, 2020; Bağlan, 2023; Çoban, 2016).

Servikal Mukus Yöntemi: Bilings Ovulasyon Metodu en fazla kullanılan yöntemdir. Creighton Modeli'nde kadının bir skala ile sekresyonunu skorlamasını gerektirmektedir. Creighton Modeli'nde gebelik oranı %2-13 olarak belirtilmektedir. Menstruasyon döneminde serviksin fertilitte için riskli günlerinin tespit edilmesidir. Servikal mukus östrojen ve progesteron hormonuyla bağlantılı değişkenlik göstermekte östrojen seviyesinin artışı mukus miktarını arttırmaktadır. Adet sonrası ilk günlerde akıntının olmadığı kuru günlerde mukus yapışkan ve koyu kıvamlı özellikte olup ovulasyon yaklaşıncaya sıvılaşmakta, miktarı artmakta, kayganlaşmakta ve rengi berraklaşmaktadır. Takiplerinin özellikle akşam saatlerinde yapılması önerilmektedir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan (cybe) koruma özelliği yoktur. Servikal değişikliklere neden olan durumlar akıntının özelliğini değiştirmesi başarısızlık oranları arttırmaktadır. Başarısızlık oranı %3.5-4 olarak gösterilmektedir. (Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022; Erol 2021; Öner, 2019; Bağlan, 2023; Mutlu, 2020)

İki Gün Yöntemi: Servikal sekresyonun olduğu gün ve bir sonraki gün korunmasız cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır. (Özçelik, 2016).

Servikal Palpasyon: Serviksteki değişikliklerin kontrol edilerek gebelik için riskli günlerin belirlenmesini amaçlayan doğal korunma yöntemlerindedir. Semptomal bir yöntemlerindedir. Ovulasyonun olmadığı günlerde serviks kapalı ve kolay ulaşılabildir. Ovulasyondan dört ile beş gün önce yumuşama belirginleşmekte, yavaş yavaş açılmakta ve ulaşılması zorlaşmaktadır. Değişikliklerin fark edildiği ilk andan sert haline dönüncaya kadar kadının cinsel ilişkiden korunması gerekmektedir. Bu yöntemin öğrenilinceye kadar kadın başka bir yöntem ile korunup servikal değişiklikleri takip etmeleri gerekmektedir. Kadının vajen uzunluğu, parmak uzunluğu, muayene sırasındaki değişkenler hatalı değerlendirmeye neden olabilmektedir. Doğru kullanıldığında %2 tipik kullanımında ise %13 başarı elde edilebilmektedir. (Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022; Mutlu, 2020; Bağlan, 2023).

Laktasyonel Amenore: Emzirmeyle korunabilmek için tam veya tama yakın anne sütüyle beslenmesi, bebek her emmek istediğinde ve sık sık aralıklarla olacak şekilde dört dakikadan az olmayacak biçimde sağılıp verilmesi, anne sütü de ek gıda gibi düşünülmesi, bebeğin altı ayda küçük olması ve biberon ve

yalancı emzik verilmemesi gerekmektedir. Kadının adet görmeye başlamamış ise bu yöntem %98-99.5 etkili olabilmektedir. (Temel, 2022; Türk, 2006; Çayan, 2009; Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022; Öner, 2019; Mutlu, 2020; Bağlan, 2023).

Takvim Yöntemi: Takvim Yöntemi Kolye Yöntemi olarak ta bilinmektedir. En az sekiz siklus izlenerek siklusun en uzun ve en kısa günleri belirlenmesi yöntemidir. Adetleri sürekli düzenli olanlarda fertil dönemi belirlemek için; kadının siklus gün sayısından on dört gün çıkarılıp ovulasyon günü bulunur. Ovulasyonun üç gün öncesi ve üç gün sonrası tehlikeli günler olarak kabul edilmekte menstruel siklusun 8-19. günleri arasında cinsel ilişkiden uzak durulması gerekmektedir. Eğer bir yıl içinde yirmi altı günden kısa ve otuz iki günden uzun bir siklus varsa yöntem tavsiye edilmemektedir. Düzenli ve kayıtlar doğru olduğunda yöntem %95 tipik olarak kullanıldığında başarı oranı %88 olarak belirtilmektedir. Ancak stres ve hastalık gibi faktörlerden etkilenmekte, cybe'dan koruyuculuğu olmamakta ve ek yöntem kullanılmasını gerektirmektedir. (Türk, 2006; Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Öner, 2019; Mutlu, 2020)

Vajinal Duş: Kadın spermleri yıkayıp atacağı düşüncesiyle cinsel ilişki sonrası vajeni su, sirke veya temizlik ürünleri ile yıkadığı yöntemdir. Etkinliği ve güvenilirliği düşük olup cinsel doyumsuzluk, vajinit, pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite ve serviks kanserine neden olabilmektedir. (Kılıç, 2022; Türk, 2006; Çayan, 2009; Öner, 2019; Yılmaz Duman, 2022; Çoban, 2016).

Geri Çekme (Coitus Interruptus): Dünyada yaygın olarak tercih edilen erkeğin boşalmadan önce seminal mainin vajen dışına boşaltılması yöntemidir. Düşük koruyuculuğu olan ve istenmeyen gebeliklere neden olur. Ön hazırlık gerektirmemesi ve ekonomik yük oluşturmaması olumlu yönleridir. Doğru kullanılırsa %96 özensiz kullanıldığında %73 koruyuluk etkisi olduğu belirtilmektedir. Ejakülasyon öncesi seminal manin vajene kaçabilmesi, kişinin otokontrolünü sağlamanın zor, cinsel doyumsuzluğa ve gerginliğe neden olabilmesi ve cybe karşı korumaması olumsuz yönlerindedir. Güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle kesinlikle çocuk istemeyen bireyler için uygun bir yöntem değildir. (Türk 2006; Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022)

Kombine Oral Kontraseptifler: Kombine Hormonal Kontraseptifler (KOK) 1960 yıllarda ilk defa kullanılmıştır. Koklar ovulasyonun baskılayarak, endometriumda atrofi oluşturarak implantasyonu ve servikal mukusu

kalınlaştırarak spermin geçişini engellemektedir. Her gün bir tablet olmak üzere alınmakta ve son yedi tablet demir preparatından oluşmaktadır. Yirmi bir günlük tabletler hergün alınmakta son altı gün ara verilmekte ve bu arada adet beklenmektedir. Menstruasyon olmasa bile yedinci günden sonra yeni pakete başlanmalıdır. Menstruasyonun ilk günü veya beşinci gününden başlanabilmekte, adetinin ilk beş günden sonra başlanmışsa bir ay ek yöntem gerekmektedir. Doğru kullanıldığında %99.9 etkili olduğu belirtilmektedir. Cinsel ilişki sıklığını ve cinsel isteği arttırması, adet kanamasını düzenli hale getirdiği, dismenore, demir eksikliği anemisi, benign over ve meme kistleri, ektopik gebelik, endometrial ve over kanseri, romatoid artrit, pelvik inflamatuvar hastalık ve osteroporoz riskini azalttığı, fonksiyonel over kistlerini azalttığı, fertilitenin kısa sürede geri döndüğü ve hirsutizm ve akneye iyi gelebildiğinden belirtilmektedir. Kan basıncını yükselttiği, pıhtılaşma riskini artırabildiği, ara kanama ve lekelenmeye neden olabildiği, kilo artışı, ciltte yağlanma, depresyon, memede hassasiyete neden olabildiği, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı korumadığı, servikal eversiyonda artmaya neden olabilmektedir. Hapa başladıktan sonra ilk kez bir ay sonra kontrole gelinmesi ve hiçbir yakınma olmasa da her yıl bir kez kontrole gelinmeli gerekmektedir. (Öztürk ve Kavlak, 2012; Sağlık Bakanlığı, 2009; Öner, 2019; Mutlu, 2020; Bağlan, 2023, Erol, 2021; Yılmaz Duman, 2022; Kılıç, 2022; Türk, 2006; Çayan, 2009; Mumcu, 2004; Baransel, 2021; Temel, 2022).

Minihap: Minihaplar östrojenin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla geliştirilmiştir. Minihap olarak da adlandırılan sadece progesterin içeren haplar (POP), östrojen içermez ve içerdikleri progesteron miktarı KOK'lardakinden düşüktür. Servikal mukus hacmi ve viskozitesi, sperm penetrasyonu, endometrium yapısını, normal luteal aktivitenin ve tubal silier aktiviteyi bozarak gebeliğe engel olmaktadır. Sadece progesterin içeren kontraseptif haplar adetinin ilk beş günü içerisinde başlanmalı, her gün aynı saatte kullanılmalıdır. Gebelik olmadığı sürece menstrüel siklusun herhangi bir gününde başlanabilmektedir. Doğum sonrası emzirmeyen kadında yirmi bir günden sonra başlanırsa iki gün ek koruma önerilmektedir. Birinci ve ikinci trimester düşük ve kürtajlarından beşinci günden sonra başlanırsa ilk iki gün ek korunma önerilmektedir. Yeni jenerasyon minihaplar on iki saat içinde de alınabilmektedir. Gebelik veya gebelik şüphesinde, postpartum altı. haftadan önce, meme kanserinde kullanılmaması gerekmektedir. Ara kanama, lekelenme, amenore ve adet düzensizlikleri yapabilmekte ve cybe'dan koruyamamaktadır. (Yılmaz Büyük,; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Türk 2006; Çayan, 2009; Mumcu, 2004; Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022)

Transdermal Kombine Kontraseptif Patch (Ortho Evra): FDA Ortho Evra 2001 ve Xulane 2014 yılında onaylanmasıyla Ortho Evra'nın satışı durdurulmuş ve ülkemizde Ortho Evra'nın satışına henüz izin verilmemiştir. Ortho Evra 0.75 mg Ethinyl Estradiol ve 6 mg Norelgestromin-a ve Evra 0.6 mg Ethinyl Estradiol ve 6 mg Norelgestromin içerir. Transdermal band günde 35 µg Ethinyl Estradiol(EE) ve 150 mg norelgestromin salgılamaktadır. Direkt deriden kan dolaşımına salınım yaparak etki göstermektedir. Bant vücutta belirlenmiş bölgelere dönüşümlü ve yaklaşık 10 saniye basınç uygulayarak kullanılmakta, üç hafta uygulama bir hafta ara şeklinde uygulanmaktadır. Bant günlük kontrol edilmelidir. Şiddetli abdominal, bacak, göğüs, baş ağrısı ve solunum güçlüğü, venöz tromboembolizm, göz problemleri varsa acil durumları ifade etmektedir. Doğru kullanıldığında etkinliği %99 olarak belirtilmektedir.

Kombine Transdermal Kontraseptif Sprey ve Jeller: Nestorone ve estrojen (EE ve E2) içeren sprey kombinasyonunun farmakokinetik çalışmaları devam etmektedir. Cilt üzerine uygulanan sprey emilerek ovulasyonu engellemektedir. Abdominal bölgeye uygulanan Nestorone içeren jel formunun Nestorone ve estradiol içerdiği, 1.2 mg günlük dozu %83 oranında ovulasyonu inhibe ettiği, jel Nestorone'un düşük dozda bile ovulasyonu baskılayabildiği belirtilmektedir.(Kodaz, Altuntuğ ve Emel, 2018; Değerli Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018; Temel, 2022; Baransel, 2021; Kılıç, 2022; Öztürk, Çeber, Karaca Saydam ve Soğukpınar, 2004; Öztürk ve Kavlak, 2012)

Kombine Vajinal Halkalar: İnce, transparan, esnek, yumuşak, vajine yerleştirebilen çapı 54 mm, boyu 4 mm halkadır. Her siklus için bir halka kullanılmakta yirmi bir gün halka vajinada bırakılıp son yedi gün çıkarılmaktadır. FDA tarafından 2001 yılında onaylanmış Türkiye'de 2010 yılında satışa sunulmuştur. Vajenden dolaşıma salınmakta ve ovulasyonu engelleyerek etki göstermektedir. Halkanın çıkartılması gerektiğinde üç saat içinde yeni halka uygulanması ve üç saati geçmesi durumunda yedi gün bir ek yöntem kullanılması önerilmektedir. Her halka üç aya kadar devamlı kullanılabilir. Daha az irregüler kanama, daha az ağrılı ve kanamalı menstruasyon yaşanmaktadır. Cybh karşı koruyuculuğu yoktur. Menstrüel düzensizlik, halkanın düşmesi, kötü kokulu akıntıya neden olabilmekte ve kalp krizi riskini yükseltebilmektedir.(Erol, 2021; Öztürk ve Kavlak, 2012; Kılıç, 2022; Öztürk, Çeber, Karaca Saydam ve Soğukpınar, 2004; Değerli Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018) Çalışmaları devam eden çift-rezervuarlı bir halka hem kontraseptif amaçlı kullanılabilen hem de HIV geçişine engel olabilmektedir. (Değerli Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018).

Sadece Progestin İçeren Kontraseptifler İmplantlar: Kolun üst medialine subkütan yerleştirilir deri altına yerleştirilen kontrollü progesteron salınımı yapan levonorgestrel içeren sliktan yapılmış, 3.4 cm boy ve 2.4 mm çapında beş ile yedi yıl süreyle koruma sağlayan altı adet ince esnek kapsülden oluşmaktadır. Her bir kapsül 36 mg kristal levonorgestrel içermektedir. Tek çubuktan oluşan İmplantın, kullanım süresi üç yıl olup yavaş ve sabit progestin salınımı ile ovulasyonu baskılamakta, servikal mukusu kalınlaştırmakta, sperm geçişini engellemekte ve endometriumu inceltmektedir. Adetin 6-28. günlerinde kullanılacaksa yedi gün ek yöntem gerekmektedir. Koruyuculuğu %98.8 olup emzirmeyi etkilemez. Lekelenme, amenore, baş ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk, kilo değişiklikleri, akne, memelerde hassasiyet, tüylenme, over kistleri ve depresyon gibi yan etkileri olabilmektedir. Meme kanseri, nedeni belirsiz vajinal kanama, karaciğer hastalığı, tüberküloz ya da epilepsi tedavisi görenlerde kullanılması önerilmemektedir.(Değerli Kodaz, Altuntuğ, Ege, 2018; Öztürk, Kavlak, 2012; Baransel, 2021; Mumcu, 2004; Yılmaz Duman, 2022; Erol, 2021; Mutlu, 2020)

Kadın Kondomu: Kadın kondomu on yedi cm uzunluğunda, yumuşak, kokusuz, ince yapıda poliüretandan yapılmıştır. Kondomun halkalarından birisi vajen içinde diğeri ise dışında kalacak şekilde tasarlanmıştır. Kullanmadan önce lubrikan kullanılması önerilmekte ve cinsel birleşmeden en az sekiz saat önce takılması önerilmektedir. Temizlik yapıldıktan sonra sekiz defaya kadar kullanılabilir. Adetliken kullanılabilmesi, cinsel ilişkiyi kesintiye uğratmaması olumlu yönlerini kadının anatomisini bilme gereği ve erkek kondomuna oranla pahalı olması olumsuz özelliklerini oluşturmaktadır. Bu yöntem başarılı kullanıldığında bir yılda gebelik oranı %5 olarak belirtilmektedir.(Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Toptaş ve Aksu, 2019; Temel, 2022; Türk 2006; Çayan, 2009; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022)

Diyafram: Lateks veya silikondan yapılmış, serviksi tamamen kaplayan, spermisit ile beraber genellikle kullanılan perikoital kontraseptifler bariyer yöntemidir. Diyafram cinsel birleşmeden sonra en az altı saat çıkarılmamalı, yirmi dört saatten fazla ise kalmamalıdır. Her kadının kendi serviks boyutuna uygun ölçüde diyafram kullanması önemlidir. Diyafram fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturarak cybe ve serviks kanserini önleyici olduğu belirtilmektedir. Cinsel hazzı artırabilmekte ve fazladan oluşan kayganlık bazı çiftler için memnuniyet verici olabilmektedir. Vajinal irritasyon, idrar yolu enfeksiyonu sıklığını artırma ve cinselliği kesintiye uğratabilmekte, yerleştirilmesini öğrenmek zaman alabilmekte ve spermisitle kullanılması maliyeti

arttırmaktadır. (Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi, 2005; Türk, 2006; Çayan, 2009; Temel , 2022; Baransel, 2021).

Servikal Başlık: Daha sert, küçük, yüksek kubbeli özel bir tip diyafram olup diyafram kullanamayan kadınlar tarafından tercih edilmekte, spermisit ile kullanılmaktadır. Cinsel birleşmeden önce takılmalı ve en az altı saat sonrasına kadar çıkarılmamalıdır. Doğum yapmamış kadınlarda yanlış kullanımda % 20 gebelik ihtimali vardır. (Yılmaz Duman, 2022; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021)

Doğum Kontrol Süngeri: Yumuşak, yuvarlak, katı poliüretan köpükten üretilmiş 5.5cm çapında, 2.5cm kalınlığında ve tek kullanımlıdır. Kullanım öncesi su ile nemlendirilmeli ve cinsel ilişki öncesi vajene yerleştirilmelidir. Etkisi 12-24 saat süreyle devam etmekte olup ilişkiden sonra en az 2-6 saat yerinde kalması önerilmektedir. Vajinal süngerlerden Today Sponge, Nonoxynol-9 su ile yumuşatıldıktan kullanılmakta, Protectaid Sponge serviksi kapatarak spermlerin geçişini engellemekte ve spermisid özelliği bulunmakta ve Pharmatex Sponge ise bazı cybh'lara karşı koruyucu özellik göstermekte olup ABD'de kullanımına henüz izin verilmemiştir. Yöntemin kullanım etkinliği %84-87'dir. Doğurganlık hemen dönebilmekte, kullanımı hissedilmemekte ve emziren kadınlar kullanabilmektedir. Menstruasyon sırasında, düşük ve küretajdan sonra, spermisidlere alerji, genital lezyon veya enfeksiyon varsa kullanımı önerilmemektedir. Ateş, kusma, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi tehlike belirtileridir.(Öztürk, Çeber, Karaca Saydam ve Soğukpınar, 2004; Erol, 2021)

Spermisit: Değişik formları bulunan, ilişki öncesinde vajene yerleştirilen ve sperm motilitesini azaltan kimyasallardır. Diyafram veya kondomla birlikte kullanıldığında etkinliği artmaktadır. Uygulandıktan sonra ilişki için beş ile yirmibeş dakika beklemek gerekmektedir. Uygulama sırasında eller kuru olmalıdır. Bir saatten uzun süren cinsel eylemlerde yeniden kullanılmalıdır. Spermisitlerin etkililiğini koruması için ilişkiden altı ile sekiz saat sonraya kadar vajende kalması gerekmektedir. Nonoxynol-9 içeren spermisitler; gonore, genital herpes, trikomoniasis, HIV ve sifilize karşı koruyucudur. Tek başına kullanıldığında başarı oranının düşüklüğü, maliyet, kimyasal maddeye karşı irritasyon ve etkinliğinin düşüklüğü olumsuz özelliklerindedir.(Yılmaz Duman, 2022; Mumcu, 2004; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Türk, 2006; Çayan, 2009)

Doğum Kontrol Filmi: Vajinal kontraseptif film, işaret parmağın ucuyla cinsel ilişkiden en az on beş dakika önce servikse yerleştirilmektedir. Yaklaşık bir saat boyunca etkili olup spermisid özelliğindedir. (Erol, 2021).

Spermidal Jöle: Genellikle bir diyafram veya servikal kapakla birlikte kullanılmakta olup etkinlik süresi otuz dakika olarak belirtmektedir. Fitol, mümkün olduğu kadar servikse yakın bir bölgeye yerleştirilmesi, çözünmesini sağlamak için on ile on beş dakika beklenmesi, her cinsel ilişki esnasında yeni bir fitil kullanılması önerilmektedir. (Erol, 2021).

Lea Kalkanı: Lea kalkanı bariyer bir yöntem olup cinsel ilişki öncesi servikse takılır ve ilişkiden sonra en az altı ile sekiz saat, en fazla kırksekiz saat servikte kalmalıdır. İlişki sonrasında temizlenmeli ve uygun koşullarda saklanması önerilmektedir. Etkinliği %85 olup spermisitlerle kullanılırsa etkinliğini arttırmaktadır. Vajende ve servikte irritasyon ve enfeksiyon durumlarında kullanılması önerilmemektedir.(Öztürk, Çeber, Karaca Saydam ve Soğukpınar, 2004).

Rahim İçi Araç (Ria): Uterusa yerleştirilen, genellikle bakır ya da hormon içeren, küçük plastik özelliğindedir. Bakırlı Ria'lar: Cu T-380 A, Cu T 200 C, Multiload Cu 250, Multiload Cu 375, ve Nova T 200Ag ve Nova T 380Ag gibi bakırlı ria türlerinden olup en sık kullanılan bakırlı Ria TCu-380A'dır. Bakırlı riaların koruyuculuğu bakır içeriğine bağlı olarak 10 yıldır. Progestasert ve levonorgestrol hormonlu Ria'lar olup gövde kısmında progesteron içerirler. Lng-Ria: Etkinlik süresi beş yıl olup 52 mg levonorgesterel içermektedir. Türkiye'de 2000 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen Mirena bu ticari isimle piyasaya bulunmaktadır. Ria'lar üst genital kanala sperm migrasyonu, ovum transportunu inhibe etme, gonadotropinlerde kısmi bir baskı oluşturmakta ve dolayısıyla normal folikül gelişimini bozmakta ve fertilizasyonu baskılamaz. Cu-Ria'lar adet kanamasının başlangıcından itibaren ilk on iki gün içinde veya gebe olmadığından emin olunan herhangi bir zamanda uygulanabilmektedir. Lng-Ria'lar siklusun ilk yedi günü dışında ve gebe olmadığından emin olunan herhangi bir zamanda uygulanabilmekte ancak yedi gün süre ile ek bir yöntem ile korunmak gerekmektedir. Doğum sonrası dönemde plasentanın ayrılmasından sonraki ilk on dakika içinde ya da ilk iki gün içinde Cu-Ria uygulanabilmekte doğum sonu ilk kırksekiz saat geçmişse doğumdan dört hafta sonrasına ertelenmelidir. Düşük sonrası dönemde enfeksiyon belirtisi yoksa menstrüel regülasyondan, ilk ya da ikinci trimester spontan düşükten ya da kürtajdan hemen sonra veya ilk hafta içinde

uygulanabilmektedir. Ria siklusun herhangi bir gününde ve cinsel ilişkinin olmadığı yedi günlük sürenin sonunda çıkarılmalıdır. Cinsel ilişkiden bağımsız, kullanımı kolay ve emzirenler için uygundur. Bakırlı Ria' da gebelik oranı ilk yılda %1' den az olarak gösterilmektedir. Lng-Ria kullanan bin kadından %1'i gebe kalabilmektedir. Uygulama ve çıkarılmasını sağlık personeli tarafından yapılmakta, yılda bir kez kontrol gerekmektedir. Hafif ağrılı olması, cybe riskinde olanlar için uygun olmaması, atılma riski, adetlerde artma ve ara kanamaları yapabilmesi olumsuz özelliklerindedir. Ria uterin anatomik bozukluklar, postseptik abortus, tedavi edilmemiş servial-endometrial kanser, pürülan servisit, nedeni bilinmeyen anormal uterin kanama ve gebelikte kontrendikedir.(Türk, 2006; Çayan, 2009; Baransel, 2021; Yıldız ve Özkan, 2020; Mumcu, 2004; Kılıç, 2022; Yılmaz Duman, 2022; Erol, 2021; Öner, 2019; Mutlu, 2020; Bağlan, 2023; Değerli Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018; Kodaz, Altuntuğ ve Emel, 2018; Temel, 2022).

Gebelikten Koruyucu Enjeksiyonlar (İğneler): Kombine Enjekte Edilen Kontraseptifler(KEEK) östrojen ve progesteron hormonunu içermektedir. Enjekte edilebilen kontraseptifler 150 mg medroksiprogesteron asetat içeren tek doz şeklinde enjektörlerdir. Üç ayda bir uygulanmakta, bu yöntemle fertilizasyonun geri dönmesi 18-24 ay sürebilmekte ve bir yılda gebe kalma oranı %0.3 olarak belirtilmektedir. Mesigyna Estradiolvalerate 5mg ve Noretisteronenanat 50 mg'dan Cyclofem ise DMPA 25mg ve Estradiol Cypionat 5mg'dan oluşmakta ve dört haftada bir intramüsküler olarak uygulanmaktadır. Mesigynanın başarısızlık oranı %0.1-0.2 arasındadır Etki mekanizması, etkinliği, olumlu-olumsuz yönleri ve yan etkileri KOK'lar ile aynıdır. Adet gören kadınlar âdetin ilk 7 günü içinde, doğum sonrası dönemde eğer kadın emziriyorsa, doğum sonrası altı. aydan sonra, emzirmiyorsa doğum sonrası üç ile dört. haftada, düşük sonrası hemen ya da ilk yedi gün içinde ilk enjeksiyon yapılmalıdır. Sonraki enjeksiyon kanamanın durumuna bakılmaksızın ilk enjeksiyondan otuz gün sonra uygulanmalıdır. İkinci ve daha sonraki enjeksiyonlar daha önceden saptanan enjeksiyon tarihinden üç gün önce ya da üç gün sonra yapılabilir. Östrojen içeren kombine enjekte edilen kontraseptifler, yalnız progestin içerenlere göre ovulasyonu daha fazla baskılar, servikal mukusu kalınlaştırarak sperm geçişini engeller ve endometriumu inceltir. Doğru kullanıldığında tama yakın etkilidir. Cinsel ilişkiye etkisi yoktur, uterus ve over kanserine karşı koruyucu, adet kanaması öncesindeki gerginliği, ağrıyı ve adet kanaması miktarını azaltır ve kansızlığı önleyebilir. Sadece progesteron içeren enjekte edilen kontraseptifler endometrioze bağlı ağrının azalması, menstrüel kan kaybında azalma, polikistik over sendromunda

endometrial koruma gibi kontrasepsiyon dışı yararları nedeni ile de kullanılabilir. İğne yapılan yerde ağrı, kızarıklık, şişlik, şiddetli baş, göğüs, abdomen ve bacak ağrısı, görme ve konuşma bozukluğu, nefes darlığı ve adette gecikme bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.(Aile Planlaması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Toplum İçin Bilgilendirme Sunumları 2015; Baransel, 2021; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Mumcu, 2004; Çoban, 2016; Kılıç, 2022; Erol, 2021, Mutlu, 2020).

Histeroskopik Sterilizasyon Teknikleri: Tubal açıklığı kapatılarak veya tahrip ederek gebeliği önlemek için kullanılan Essure ve Adian sterilizasyon yöntemleri bulunmaktadır.

İrreversible Sterilizasyon (Essure): Essure, her iki fallop tüpüne mikro-insert denilen küçük esnek aletin yerleştirilmesini içerir. Mikro insertler ovumun ve spermin taşınmasını engelleyerek gebelikten korumakta, uygulamadan üç ay sonra gebeliği önleme etkisinin %100 başarıya ulaşabilmektedir. Essure on dakikalık kısa bir işlem olup işlem sonrası üç ay boyunca başka bir yöntemle gebelikten korunmak gerekir. Yüksek oranda güvenli ve kabul edilebilir bir yöntem olmasının yanında geri dönüşümü konusu düşündürücü olup yerleştirme işlemi bütün kadınlarda başarısız olabilmektedir. Ağrı, vajinal kanama, bulantı, kusma, enfeksiyon, anesteziye bağlı yan etkiler, ektopik gebelikler ve tubal tıkanıklığa neden olabilmektedir.(Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018; Kılıç, 2022)

Adian: Taşıyıcı katater transvajinal ve transservikal yoldan fallop tüplerinin her ikisine silikon implantların histeroskopi ile yerleştirilmesidir. İşlem sonrası üç ay etkili bir kontraseptif kullanılmak gerekmektedir. FDA tarafından 2009 yılında onaylanmıştır.(Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018; Kılıç, 2022)

Tüpligasyon: Fallop tüplerinin spermin oosite ulaşmasını önleyecek şekilde mekanik olarak kapatılmasıdır. Lokal ya da genel anestezi altında uygulanabilen bu işlemde %0.1 başarısızlık ihtimali bulunmaktadır. Çok etkili, kalıcı, güvenilir, cinsel ilişkiden bağımsız olup kanama, enfeksiyon, ağrı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Cybe karşı korumamaktadır. (Türk, 2006; Çayan, 2009; Mumcu, 2004)

Erkeklerin Kullandığı Modern Kontraseptif Yöntemler

Kondom (Prezervatif): Lateksten ya da poliüretandan yapılmış, cinsel ilişki öncesi ereksiyon halindeki penise geçirilen, spermeleri uterusu geçmesini engelleyen bariyer yöntemidir. Her ilişkide mutlaka yeni bir kondom kullanılmalıdır. Kondomun kadın cinsel yanıtına bir müdahalesinin bulunmaması, etkili, ucuz, kolay bulunabilir olması, emzirenlerde kullanılabilmesi ve cıbe bulaşmasını engellemesi olumlu özelliklerindedir. Doğru kullanıldığında etkinliği %97'dir. Kondom kullanan erkeklerde ereksiyon daha uzun sürebilmesi kadının orgazma ulaşmasını kolaylaştırırken bazı çiftler kondom kullanımını çok itici bulabilmektedir. (Temel, 2022; Çoban, 2016; Yılmaz Duman, 2022; Öner, 2019; Balkan, 2006)

Vazektomi: Vasdeferenslerin bloke edilmesiyle gebeliğin oluşması önleyen yöntemdir. Basit ve çok kalıcı cerrahi bir yöntem olup başarısızlık oranı %1'den daha az olarak gösterilmektedir. Gebeliği önleme etkisi hemen başlamaz. Çocuk istemeyen aileler için uygun olup erkeğin dış görünüş, hormon, cinsel istek ve işlevi etkilememektedir. İnsizyon yerinde kanama, enfeksiyon ve ağrı oluşabilmekte ve cıbe karşı korumamaktadır. (Türk, 2006; Katırcı, 2008; Çayan, 2009; Mumcu, 2004; Kesim İnfal, Aker ve Uslu, 2017; Baransel, 2021; Balkan, 2006)

Erkeklerle Yönelik Geliştirilmekte Olan Yöntemler: Testosteron undecanoate aylık 500 mg intramüsküler enjeksiyon uygulanmasının güvenilir ve etkili olduğu bildirilmektedir. Kolun üçte bir kısmına altı ay boyunca uygulanan Testosterone ve Nestorone içeren jeller erkek kontrasepsiyonunda yeni geliştirilen, etkili ve geri dönüşümlü bir yöntem olarak görülmektedir. Hipoandrojenizmi tedavi eden, sperm baskılayıcı özellik gösteren testosteron jelleri ABD'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hormonal erkek kontraseptif yöntemlerinde güvenli, etkili bir oral androjenin olmadığı belirtilmekte androjen içeren yöntem olan Dimethandrolone undecanoate ile ilgili oral ve enjeksiyon formu üzerinde Faz iki, sentetik androjen, 7-alpha-methyl-19-nortestosterone subdermal implant formu üzerinde Faz üç çalışmaları devam etmektedir. Androjen ve progesteron analog kombinasyonundan oluşan depo enjeksiyonlar/implantlar, transdermal yama ve oral kontraseptiflere yönelik çalışmalar devam etmektedir. Başka bir sentetik androjen, 7-metil-19-nortestosteron (MENT), şu anda değerlendiriliyor olası bir erkek kontraseptifi olarak değerlendirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Vas deferensleri kısmen tıkayıcı ajan olarak etkisi bulunan Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance (RISUG) vazektomiye alternatif görülmekte Faz üç çalışması devam etmektedir. Vas deferenslere enjekte edilen polimer hidrojel

olan vasaljelde seminal mai atılmaya devam etmekte, spermelerin geçişini durdurarak etki göstermekte olup çalışmalar devam etmektedir. Uzun süreli ve yan etkilerinin az olduğu belirtilen Intra Vas Devices (IVDs) Vasdeferensleri kısmi kapatarak etki göstermektedir. Skrotum yüzeyine direkt ultrason uygulamasının sperm üretimi ve motilitesinde azalma yaptığı belirtilmektedir.(Şat Özkan, Erenel Şentürk ve Sözbir Yaman, 2019; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Long, Lee and Blithe, 2019; Değerli Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018).

Kontraseptif Aşılar/İmmünokontrasepsiyon: Hipotalamik kaynaklı üreme hormonlarından olan hormonlara karşı geliştirilen aşılar (GnRH), hipofizer kaynaklı olanlar, HCG, zona pellucida ve sperm antijenleridir. Klinik çalışmaları sürmekte olan aşuların %99.9 etkinliği olduğu belirtilmektedir. Geriye dönüşlü, ucuz, uzun süreli, veriliş yollarının birden fazla olması, cerrahi girişim gerektirmemesi, her gün ilaç kullanma zorunluluğunun olmamasıdır. Kalıcı olmayan, cybe önlememesi, fertilizasyonun geri dönüşünün daha geç olması olumsuz özellikleri arasındadır. (Öztürk, Çeber, Karaca Saydam, Soğukpınar, 2004).

Acil Kontrasepsiyon (Postkoital Kontrasepsiyon)

Levonorgestrel (LNG): Levonorgestrel (LNG), korunmasız ilişkiden veya bir kontraseptif yöntemin (LE1) başarısız olmasından sonraki yetmiş iki saat içinde kullanılması gereken bir progestindir. Korunmasız ilişkiye ne kadar yakınsa gebeliği önlemede o kadar etkilidir (LE1). Postkoital Kontrasepsiyon 0.75 gram levonorgestrel içeren ve iki tablet olan formu ve 1.5 mg levonorgestrel içeren ve bir tablet içeren formu vardır. Tek tablet olan ilaç cinsel ilişkiden en geç yetmiş iki saat sonra alınmalıdır. İki tablet içeren formda ilk doz 72 saat içinde alınmalı, iki. doz ise onu takip eden on iki. saatte alınmalıdır. On iki saat arayla sadece bir hap yani toplam iki adet hap alınarak acil kontrasepsiyon %95'lerin üzerinde bir başarı oranıyla gerçekleşir. LNG ovulasyonu önleme veya geciktirme, servikal mukusu kalınlaştırma, sperm transportunu engelleme ve uterin kaviteyi alkalinize ederek spermeleri immobilize etmektedir. LNG bulantı, kusma ve irregüler vajinal kanam görülebilmektedir. Kullanımdan sonraki bir ile iki saat içerisinde kusma olursa doz tekrarı önerilmektedir. Şiddetli bulantı kusma durumları için vajinal kullanım alternatif bir metottur. LNG kullanılmasına rağmen oluşan gebeliklerde herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir. Carraguard Vajinal Jel 0.75 veya 1.5 mg LNG içermekte ve cybh karşı potansiyel ikili koruma için tasarlanmıştır. Dört ml'de 0.75 mg LNG içeren jelin koitus öncesi kullanımının

kontrasepsiyon için uygun olabileceği belirtilmektedir. Yuzpe rejiminde östrojen ve progestin ya da sadece progestin içeren oral kontraseptifler kullanılmaktadır. Yuzpe rejimi kapsamında, 0.75 mg levonorgestrel (sadece progestin) veya 0.10 mg ethinyl estradiol ve 0.50 mg levonorgestrel (östrojen+progestin) uygulanması söz konusudur. Bu uygulama korunmasız gerçekleşen cinsel ilişkiden sonra ilk 72 saat içinde ve on iki saat arayla iki kez olmak üzere yapılmalıdır. En önemli yan etkileri bulantı ve kusmadır. Yüzpe rejimi acil kontrasepsiyonda yalnızca LNG içeren rejimin ortaya çıkışına dek standart metot olarak kalmıştır.(Aile Planlaması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Toplum İçin Bilgilendirme Sunumları 2015; Çoban, 2016; Kılıç, 2022)

Ertesi Gün Hapı Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) korunmasız cinsel ilişkiden sonraki ilk yetmiş iki saat içinde kullanılmasıdır. Bu preparatlardan 50 mg östrojen içeren KOK'lerden iki ya da 30 mg östrojen içerenlerden dört adet hap alınır ve aynı doz on iki saat sonra tekrarlanır. Ovülasyon, fertilizasyon ya da implantasyonu önleyerek etki göstermekte ve % 98'lere yakın başarı oranında acil kontraseptif etki sağlanabilmektedir. Sağlık Bakanlığı'na ücretsiz verilen preparatlar 30 mg östrojen içermektedir. Düzensiz kanama, lekelenme, göğüslerde duyarlılık ve bulantı yapabilmekte olup hap sonrası bir saat içinde kusma görülürse dozun tekrarı gerekmektedir. (.Aile Planlaması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Toplum İçin Bilgilendirme Sunumları, 2015; Çoban, 2016; Kılıç, 2022). Ülkemizde her bir drajesi 0.05 mg ethinyl estradiol ve 0.25 mg levonorgestrel içeren, 21 adetlik kutularda satılan oral kontraseptif Ovrul draje bu amaçla kullanılabilir. (Aksu ve Karaöz, 2008)

Ayrıca, norethindrone isimli bir hormon içeren ve araştırma safhasında olan başka bir oral acil kontraseptif de söz konusudur. Üzerinde çalışmalar devam eden bu yeni kontraseptif hap 0.05 mg ethinyl estradiol ve 1.0 mg norethindrone hormonlarını birlikte içermektedir. Bu yeni acil kontraseptif tablet de on iki saat arayla iki adet verilmektedir. Yani günde. 2x2 tablet ve toplam bir gün uygulanması söz konusudur.

Ulipristal (Upa): Ulipristal Acetate(UPA), ikinci jenerasyon SPRM'dir. UPA korunmasız cinsel ilişkiden yüz yirmi saat sonrasına kadar 30 mg dozda aç veya tok alınır; alımını takiben üç saat içerisinde kusma gerçekleşirse doz tekrarı önerilir. UPA'nın reçeteli satılan ve 30 mg mikronize içeren tek tabletlik formu bulunmaktadır. UPA ovulasyonu inhibe etme veya geciktirme, follükülogenezi bozma ve endometrial kalınlığı azaltarak implantasyonu engellemektedir. UPA kullanımında baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, adet

sancısı, yorgunluk, baş dönmesi ve menstruasyondaki gecikme yapabilmekte olup emzirme döneminde kullanımı önerilmez.

Bakır Rahim İçi Araç (Ria): Acil kontrasepsiyon amaçlı kullanılan yöntemlerden biri olan RİA en etkili acil kontraseptif yöntem olup korunmasız cinsel ilişkiyi izleyen ilk beş gün içerisinde uygulanmakta fertilizasyonu engelleme ve embriyonun implantasyon yeteneğini bozarak etkisini göstermektedir. Multiload Cu-250, Multiload Cu-375 ve Nova-T isimli rahim içi araçlar dünya genelinde kullanılmaktadırlar. Başarısızlık oranı %0.01 olarak bildirilmektedir. Ria, gebelik olmadığı kesin olduğu sürece, siklusun herhangi gününde uygulanabilmektedir. Ağrı, spotting tarzı kanamalar ve takıldıkdan sonraki bir ay içerisinde pelvik enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilmektedir. Cinsel istismar ve cybe riskinde Ria önerilmez. Gebelik ve cybe açısından izlem yapılması önerilmektedir. Enfeksiyöz endokardit riskini önlemek için antibiyotik profilaksisi şiddetli kapak hastalığı olan kadınlarda gereklidir. Uterin perforasyon ve intrauterin kontrasepsiyonun bir komplikasyonudur. Yetişmiş elemana ihtiyaç duyulması, girişimsel bir işlem olması, maliyeti ve riskleri nedeniyle tercih edilmelerini olumsuz etkileyebilmektedir. LNG-RİA kullanımına ilişkin veriler sınırlı olup vücut kitle indeksi \geq 25, acil kontrasepsiyon (LE1) olarak LNG'nin etkinliğini azaltmaktadır. (Chabbert Buffet, Marret, Agostini et al., 2019).

Mifepristone: Cinsel ilişki sonrası ilk 120 saatte 10-50 mg alınımı önerilmektedir. Orta-doza mifepristone'nin (25-50 mg) korunmasız cinsel ilişkiden sonra yüz yirmi saate kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Ovulasyonu ve implantasyonu önleyerek etki göstermektedir. Daha az yan etki ve diğer hormonal yöntemlere göre daha az küretaj gerektirirken maliyetinin yüksek ve uygun dozun olmaması olumsuz yönlerindedir. (Mutlu, 2020; Seyrek, Çakıroğlu ve İncekara, 2021; Kodaz, Altuntuğ ve Ege, 2018; Aksu ve Karaöz, 2008; Taşkın, 2015; Toker, Ünlü, Ersen ve Aday, 2003; Tokuç, Eskiocak ve Saltık, 2002; Köşüş, Köşüş, ve Çapar, 2007).

Kaynaklar

1. Aksu, H., ve Karaöz, B. (2008). Acil kontrasepsiyon yöntemlerinin tanıtım gereksinimi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(1), 63-68.
2. Balkan E. Aile Planlaması. Anne Çocuk eğitim vakfı.
3. Bağlan, D. (2023). Aile Planlamasında Erkeklerin Tutumunu Etkileyen Faktörler. İstanbul, Yüksek Lisans Tezi.
4. Başer, D.A., Aksoy, H., Fidancı, İ., Dağcıoğlu, K., Cankurtaran, M., Arslan, T.K., ve Yağlı, Z.N. (2020). Genç erişkin erkeklerin kontrasepsiyon yöntemleri kullanım durumları ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. *The Journal of Turkish Family Physician*, 11(4), 159-170. Doi: 10.15511/tjtfp.20.00459.
5. Baransel, E.S.(2021). Modern contraceptive methods and sexual health. 2(3), 128-131. Doi: <http://dx.doi.org/10.29228/anatoljhr.53906>
6. Birinci Başkan, F. (2020). Evlilik Öncesi Danışmanlık Hizmetlerinde Aile Planlaması Eğitiminin Değerlendirilmesi. Kocaeli, Yüksek Lisans Tezi, 2020.
7. Chabbert-Buffet, N., Marret, H., Agostini, A., Cardinale, C., Hamdaoui, N., Hassoun, D., ve Hedon, B. (2019). Clinical practice guidelines for contraception by the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(7), 441-454.
8. Çayan, A. (2009). 15–49 Yaş evli kadınların aile planlaması yöntemlerine ilişkin tutumlarının kullandıkları kontraseptif yöntemler ile ilişkisi. Aydın, Yüksek Lisans Tezi
9. Çoban, İ. (2016). Aile Planlaması ve Evrimi. İstanbul, Yüksek Lisans Tezi.
10. Değerli Kodaz, N., Altuntuğ, K., ve Ege, E. (2018). Aile Planlaması Yöntemlerinde Güncel Gelişmeler. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 4 (1):109-130
11. Ekinci, İ. (2019). Şanlıurfa'da Evli Erkeklerin Aile Planlaması Yöntemlerine İlişkin Bilgi, Görüş ve Davranışları. Şanlıurfa, Yüksek Lisans Tezi.
12. Erol, E. (2021). 1. Basamakta çalışan aile hekimlerinin aile planlaması hakkındaki bilgi, tutum ve davranışları. İstanbul, Tıpta Uzmanlık Tezi.
13. Gavas, E., ve İnal, S. (2019). Türkiye’de kadınların aile planlaması yöntemleri kullanma durumları ve tutumları: Sistematik derleme. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 1(2), 37-43. Doi: <https://doi.org/10.33308/2687248X.201912118>

- 14.Gürbüz Küçük, T. (2019). Dokuz Eylül Üniversitesi 10 No'lu Gaziemir eğitim asm'de kayıtlı 15-49 yaş arası evli kadınların aile planlaması konusundaki tutumlarının doğurganlık düzeyleri ile ilişkisi. İzmir, Uzmanlık tezi.
- 15.Gürsan, H. (2019). Gebe ve lohusaların aile planlaması tutumları, Manisa, Yüksek lisans tezi.
- 16.Işık, N. (2021). 18-55 Yaş arası kadınların kontrasepsiyon kullanımı, beklentileri ve karşılanma durumu. Hatay, Uzmanlık Tezi.
- 17.Katırcı, E. (2008).Isparta il merkezindeki kadınlarda kontraseptif kullanımında etkili demografik ve sosyokültürel faktörler. Isparta, Tıpta Uzmanlık Tezi.
- 18.Kesim, S.İ., Aker, M.N., ve Uslu E. Erkeklere Yönelik Modern Kontraseptif Yöntemlerin Çiftlerin Cinsel Doyumu Üzerine Etkisi: Sistematik Derleme. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 23-36. Doi: https://doi.org/10.1501/Asbd_0000000060
- 19.Kılıçaslan, F. (2023). Kadınlarda öz anlayış ve boyun eğici davranışın aile planlaması kullanım durumuna etkisi. Sivas, Uzmanlık Tezi.
- 20.Kılıç, K. (2022). Aile Hekimliği Asistanlarının Aile Planlaması Yöntemleri Hakkındaki Bilgi Düzeyi. İstanbul, Tıpta Uzmanlık Tezi.
- 21.Köşüş, A., Köşüş, N., ve Çapar, M. (2007). Acil Kontrasepsiyon. *Genel Tıp Dergisi*, 17(2), 131-8.
- 22.Long, J.E., Lee, M.S., ve Blithe, D.L. (2019). Male contraceptive development: update on novel hormonal and nonhormonal methods. *Clinical Chemistry*, 65(1), 153-160. Doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.295089>
- 23.Long, J. E., Lee, M. S., & Blithe, D. L. (2021). Update on novel hormonal and nonhormonal male contraceptive development. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 106(6), e2381-e2392. Doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab034>
- 24.Mutlu, N.S.(2020).Üreme çağı kadınlarının kontraseptif yöntem tercihlerine etki eden faktörlerin belirlenmesi. Gaziantep, Yüksek Lisans Tezi.
- 25.Mumcu, N. (2004). Geleneksel uygulama ve inançların aile planlaması yöntemleri kullanımına etkisinin incelenmesi. Afyon, Yüksek Lisans Tezi.
- 26.Nazik, F., Mumcu, Ş., Sönmez, M., Yılmaz, A.N., ve Yüksekol, Ö.D. (2021). 15-49 Yaş evli kadınların aile planlamasına ilişkin tutumlarının belirlenmesi. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 4(3), 326-336. Doi: <https://doi.org/10.38108/ouhcd.881578>

- 27.Öner, C., Güneri, M.C., Kars, B., Çatak, B., ve Telatar, B. (2016). Acil kontraseptif yöntemlerin kadınlar tarafından bilinme durumu ve ilişkili faktörler. *Nobel Med* 2016; 12(1): 20-25
- 28.Öner, O. (2019). Evli kadınların doğurganlığa ve aile planlamasına yönelik tutumları ile kontraseptif yöntem kullanma niyetleri arasındaki ilişkinin ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Erzurum, Yüksek Lisans Tezi.
- 29.Özçelik, E. (2016). Doğal aile planlaması yöntemleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 7(3), 45-53.Doi: 10.15511/tjtfp.16.00345
- 30.Öztürk, R., ve Kavlak, O. (2012). Perimenopozal dönemde hormonal kontrasepsiyon. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 210-217.
- 31.Öztürk, H., Çeber, E., Karaca Saydam, B., ve Soğukpınar, N. (2004). Doğum Kontrol Yöntemleri ve Yenilikler. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 6 (1), 86-97.
- 32.Seyrek, S.G., Çakıroğlu, M.M., ve İncekara, N. (2021). Aile Planlaması ve Kontraseptif Metotlar. *Turkey Health Literacy Journal*, 2(3), 184-190.Doi: 10.54247/SOYD.2021.40
- 33.Simmons, R. G., & Jennings, V. (2020). Fertility awareness-based methods of family planning. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 66, 68-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.003>
- 34.Şat, S.Ö., Erenel, A.Ş., ve Sözbir, Ş.Y. (2019). Özellikli gruplarda kontrasepsiyon danışmanlığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 190-197.Doi: <https://doi.org/10.22312/sdusbed.469613>
- 35.Taşkın, M.İ. (2015). Acil Kontrasepsiyon. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 55-59. Doi: <http://dx.doi.org/10.5505/bsbd.2015.38358>
- 36.Temel, S. (2022). Kontrasepsiyon ve Kadın Cinselliği.
- 37.Toptaş, B., ve Aksu H.(2019). Kadın kondomu farkındalığı ve kullanımındaki engeller. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 52-56.
- 38.Toker, S.O., Ünlü, Ö.H.F., Ersen, Ö.H.G., ve Aday, Ö.H.M. (2003). Acil Kontrasepsiyon.
- 39.Tokuç, B., Eskiocak, M., ve Saltık, A. (2002). Acil Kontrasepsiyon. *Sted*, 11(3), 94-97.
- 40.Umran, O., ve Diasiz Melike, R.N. (2016). Effect of the contraceptive methods on female sexual function. *International Journal of Caring Sciences*, 9(3), 997.

41. Yılmaz Duman, Z. (2022). Evli Kadınların Kullandıkları Aile Planlaması Yönteminin Toplumsal Cinsiyet Rollerine İle Cinsel Yaşam Kalitesine Etkisi. İstanbul, Yüksek Lisans Tezi.
42. Yılmaz, N., ve Büyük, G. N. Covid 19 Pandemisinde kontrasepsiyon ve yeni jenerasyon sadece progesterin içeren hapların yeri/Derleme. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 18(1), 746-750. Doi: <https://doi.org/10.38136/jgon.861698>
43. Yıldız, H., ve Özkan, S. (2020). Sexual Function Profile in Couples Using Withdrawal and Intrauterine Device Methods: A Comparative Analysis. *Women's Health Bulletin*, 7(1), 48-57. Doi: <https://doi.org/10.30476/whb.2020.85274.1039>
44. Kontraseptif yöntem kullanımı için tıbbi uygunluk kriterleri. Ed; Özyayın, A.N., Gül, R., ve Şahin Özdemir, E. (2009). Aile planlaması için bir DSÖ temel kaynağı. Sağlık Bakanlığı, 4. Baskı, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44433/9789241563888_tur.pdf;jsessionid=047DC7B679A6AC51DE6EE05700DBE2A6?sequence=2 15 Ağustos 2023 tarihinde alınmıştır.
45. Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi. Cilt I Aile Planlaması ve Üreme Sağlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara, 2005. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/ulusaile_plan_hizmet_rehberi2_cilt.pdf 15 Ağustos 2023 tarihinde alınmıştır.
46. Aile Planlaması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Toplum İçin Bilgilendirme Sunumları, 2015. <https://halksagligi.hacettepe.edu.tr/diger/toplumayonelik/ap.pdf> 15 Ağustos 2023 tarihinde alınmıştır.

Bölüm 31

Matriks Metalloproteinazların Nörofizyolojik Süreçlerdeki Rolü

Ayşen AKIR¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD
aysencakir@uludag.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7729-7373

ÖZET

Hücreler arası boşlukları doldurarak özel bir ortam oluşturan ekstrasellüler matriks (ESM) hücrenin gelişimi, migrasyonu, proliferasyonu ve metabolik fonksiyonlarda önemlidir. Hücre ve ESM arasındaki etkileşim ESM'nin hidrolizinden sorumlu enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler ESM yapısını düzenleyerek ESM moleküllerinin oluşturduğu sinyallerin kontrolünde, hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu, apoptozisi gibi birçok fizyolojik ve tümör hücrelerinin invazyonu, metastazi gibi patolojik durumlarda önemli rol oynarlar. Matriksinler olarak da bilinen matriks metalloproteinazlar (MMP), ESM'yi parçalama yeteneğinde olan bir enzim grubudur. MMP'ler sinir sisteminin yapısal gelişimi için çok önemlidir. Gelişim süreci dışında yetişkinlerde de sinaptik plastisite, bellek gibi süreçlerde katkıları vardır. MMP enzim ailesinin düzenlenmesi; gen ekspresyonu, inaktif zimojenler veya endojen inhibitörler yoluyla sağlanmaktadır. Birçok dokuda MMP'lerin endojen inhibitörleri olan TIMP'ler (metalloproteinaz doku inhibitörleri), hücre yapısının fonksiyonel ve yapısal yeniden şekillendirilmesinde önemlidirler. MMP ve TIMP'ler denge halindedir. Bu dengenin bozulması birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. MMP ve TIMP'lerin dengede bulunması fizyolojik fonksiyonların sağlıklı devam etmesi için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Ekstrasellüler matriks, matriks metalloproteinazlar, metalloproteinaz doku inhibitörleri

GİRİŞ

Ekstrasellüler matriks (ESM) hücrelerin bir arada tutulmasını sağlayan, dokunun bütünlüğü ve homeostazisinden sorumlu karmaşık bir yapıdır. Hücreler arası boşlukları doldurarak özel bir ortam oluşturur. ESM, birçok protein, hormon, proteoglikan ve büyüme faktörleri içerir. Proteoglikan yastık görevi görürken, kollajen fibriller esneklik sağlar, glikoproteinler de bu iki yapının hücre yüzeyi ile ilişkisinde rol alır. ESM, hücrenin gelişimi, migrasyonu, proliferasyonu ve metabolik fonksiyonlarda önemlidir (Libby ve Lee, 2000: 1874; Lodish, 2016:11127). Hücre içi sinyal yolları ile direkt ya da indirekt olarak etkileşerek hücelere bilgi aktarımında önemli role sahiptir (Bosman ve Stamenkovic, 2003:423). Yetişkin bir bireyde beyin volümünün 1/5'ini oluşturan ESM, nöronlar ve glial hücreler tarafından salgılanmaktadır (Dityatev ve Fellin, 2008:235; Syková ve Nicholson, 2008:1277). ESM bileşenleri, beyin ve omurilikteki nöronları saran perinöronal ağ (PNN) yapısını oluşturur (Tsilibary vd., 2014:135). Perinöronal ağ sinaptik stabilizasyon, nöronal gelişme, plastisite ve gerektiğinde nöroproteksiyonda görev alır (Karetko ve Skangiel-Kramaska, 2009:564). Dokunun mimarisini sürdürmede ve sinaptik bağlantıları stabilize etmede rol oynadığı gösterilmiştir (Wang ve Fawcett, 2012:147). Ayrıca reseptörler ve diğer proteinlerle etkileşerek dendritik dikenleri modüle ettiği saptanmıştır (Carulli vd., 2010:2331; Dityatev vd., 2010:735).

Hücre ve ESM arasındaki etkileşim ESM'nin hidrolizinden sorumlu dört grup enzim (sistein proteazlar, aspartik proteazlar, serin proteazlar, metalloproteazlar) tarafından gerçekleştirilmektedir (Massova vd., 1998:1075). Bu enzimler ESM yapısını düzenleyerek ESM moleküllerinin oluşturduğu sinyallerin kontrolünde, hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu, apoptozisi gibi birçok fizyolojik ve tümör hücrelerinin invazyonu, metastazı gibi patolojik durumlarda önemli rol oynarlar. Ekstrasellüler matriksin bozulması dokuların onarılması ve yeniden şekillenmesi süreçlerinde eksikliklere yol açar. Bu süreç nörodejenerasyon, kanser progresyonu ve vasküler komplikasyonlarla da yakından ilgilidir (Folgueras vd., 2004:411; Vu ve Werb, 2000:2123).

Matriksinler olarak da bilinen matriks metalloproteinazlar (MMP), ESM'yi parçalama yeteneğinde olan, Zn^{++} ve Ca^{++} iyonlarına bağlanan katalitik bölgesi bulunan ve yaklaşık 28 enzimden oluşan bir enzim grubudur (Massova vd., 1998:1075). İlk kez 1949 yılında tanımlanmış olmalarına (Gersh ve Catchpole, 1949:457) rağmen ilk kez 1962 yılında izole edilmiştir (Gross ve Lapiere, 1962:1014). Matriks metalloproteinazların yapısında 5 bölgeden söz etmek mümkündür. Bunlar; predomain olarak adlandırılan latent enzimde bulunmayan molekül sekresyon için hedefleyen bölge, prodomain olarak adlandırılan enzimin latent formunun korunmasında önemli olan bölge, katalitik bölge olarak adlandırılan çinko içeren bölge, katalitik ve hemopeksin benzeri bölge arasında bulunan prolinden zengin bölge ve hemopeksin benzeri bölge olarak isimlendirilen substrat spesifik bağlanma sağlayan bölgelerdir (Matrisian, 1990:121; Sethi vd., 2000:654). Latent formda salgılanan MMP'ler çinko-sistein bağının ayrılması ile aktifleşirler. MMP'ler ekstrasellüler matriksi,

büyüme faktörlerini ve hücre adezyon moleküllerini degrade ederek hücrenin mikro çevresinin fiziksel olarak yeniden şekillenmesini ve hücre yüzeyi reseptör ligandlarının serbest bırakılması veya işlenmesi yoluyla hücreler arası sinyalizasyonda önemli rol oynamaktadır (Tsilibary vd., 2014:135). Substrat özgülüklerine göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilizinler, membran tipi MMP'ler ve diğerleri olmak üzere altı alt grupta toplanmışlardır (Visse ve Nagase, 2003:827).

Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18) fibriler kollajen tip I, II, III, IV ve XI'e bağlanır. Kollajeni çözüp peptit bağlarını hidrolize ederler (Cui vd., 2017:1). Jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9) birçok fizyolojik süreçten sorumludurlar ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde rol alırlar (Amalinei vd., 2007:323), jelatini, tip IV, V, VIII, X, XI, XIV kollajeni, elastini, fibronektin ve laminini degrade ederler (Murphy ve Nagase, 2009:290; Nagase vd., 2006:562). Stromelisinler (MMP-3, MMP-10 ve MMP-11) kollajenazlara benzer ancak interstisyel kollajeni parçalamazlar. Matrilizinler farklı olarak hemopeksin alanı içermezler (Cui vd., 2017:1). Membran tipi MMP'ler (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 ve MMP-25) ise hücre içinde aktive edilerek hücre yüzeyine eksprese edilirler (Cui vd., 2017:1).

Matriks metalloproteinazlar sinir sisteminin yapısal gelişimi için çok önemlidir. MMP'ler, optik sinirin uzamasında (Webber vd., 2002:8091), miyelinasyon süreçlerinde önemlidirler (Larsen vd., 2006:2207). Gelişim süreci dışında yetişkinlerde de sinaptik plastisite, bellek gibi süreçlerde önemli katkıları vardır (Dzwonek vd., 2004:129). Ayrıca herhangi bir hasar durumunda da rejenerasyon ve remiyelinizasyonda rol alırlar (Larsen vd., 2003:11127).

MMP-1'in ekspresyonu hem gliada (Allen vd., 2016:35497) hem de nöronlarda (Ierusalimsky ve Balaban, 2013:816) gösterilmiştir Hipokampuste nöral progenitör hücrelerin doğru proliferasyonunda rol alırlar (Valente vd., 2015:646595).

MMP-2 ve MMP-9, MMP ailesinin jelatinaz grubuna ait üyelerdir. MMP-2'nin mRNA, protein ve enzimatik aktivitesi birçok beyin bölgesinde gösterilmiş olup özellikle astrositlerde eksprese edilir (Dzwonek vd., 2004:129). MMP-2 ekspresyonunun postnatal korteks gelişimi döneminde erişkin neokorteksine oranla çok daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (Aujla ve Huntley, 2014:1249). MMP-2'nin lezyon sonrası aksonal filizlenme ve nöronal plastisitedeki rolü ortaya koyulmuştur (Fredrich ve Illing, 2010:324).

MMP-9 beyinde fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rol oynamaktadır. Hipokampus, serebellum ve kortekste bulunur. Nöronlar ve glial hücreler tarafından eksprese edilir (Szkłarczyk vd., 2002:920) ve birçok fizyolojik veya patolojik koşulda anahtar rol oynar (Michaluk ve Kaczmarek, 2007:1255). Sinaptik mikroçevrede ekstrasellüler matriksin yeniden şekillendirilmesi ve sinaptik plastisite için çok önemlidir (Vafadari vd., 2016:91). MMP-9 dendritik dikenlerin şeklini ve eksitator sinapsların fonksiyonunu kontrol ederek öğrenme ve bellekte çok önemli olan sinaptik plastisiteye katkıda bulunmaktadır (Wang vd., 2008:19520). LTP'nin kimyasal olarak tetiklenmesi ile MMP-9'un salgılanmasının arttığı ve dentritik dikenlerin büyüdüğü gösterilmiştir (Szepesi

vd., 2013:8). Ayrıca MMP inhibisyonu sonucunda ve MMP-9 knockout hayvanlarda LTP'nin zayıfladığı saptanmıştır (Bozdagi vd., 2007:334; Nagy vd., 2006:1923). Yapılan bir diğer çalışmada da hipokampus CA1 bölgesinde uzun süreli potansiyalizasyonun geç fazını indükleyen bir stimülasyon sonucunda, MMP-9 protein miktarı ve proteolitik aktivitesinin hızlı şekilde arttığı gösterilmiş, MMP-9'un farmakolojik olarak blokajı sonucunda uzun süreli potansiyalizasyonun geç fazının bozulduğu saptanmıştır (Nagy vd., 2006:1923). Su tankı testi ve yeni obje tanıma testinden sonra MMP-9 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. MMP'nin hipokampal LTP'de bu kadar önemli olması nedeniyle MMP inhibisyonu öğrenme ve bellek parametrelerini etkilemektedir (Nagy vd., 2006:1923; Wright vd., 2007:2007; Wright ve Harding, 2009:579382). MMP-9'un; NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörlerinin yüzeye difüzyonu (Michaluk vd., 2009:6007), NMDA bağımlı uzun süreli potansiyelizasyonu ve öğrenmenin farklı türleri üzerine etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Nagy vd., 2007:655). MMP-3, matriks metalloproteinaz ailesinin stromelinler grubuna ait bir üyedir. Merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında eksprese edilir. Ventriküler bölge ve oligodentrositlerde ekspresyonu gösterilmiştir (Van Hove vd., 2012a:203). Doğum sonrasında da beyin gelişimi için serebellumda ekspresyonu önemlidir (Van Hove vd., 2012b:17). Yetişkin beyninde ekspresyon daha az olmasına rağmen özellikle öğrenmede hipokampuste ekspresyonu gözlenmiştir (Meighan vd., 2006:1227). LTP'nin indüksiyonu için MMP-3 gerekli iken LTP'nin geç fazı için MMP-9'a ihtiyaç vardır. Yani MMP-3, MMP-9'un aktivitesini düzenlemektedir (Ogata vd., 1992:3581). Su tankı testi sonrasında yapılan Western-blot ve mRNA analizleri MMP-3 ve MMP-9 miktarlarının arttığını göstermiştir. MMP-3 ve MMP-9 miktarlarının spasyal öğrenme sırasında arttığı kanıtlanarak öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (Meighan vd., 2006:1227; Olson vd., 2008:19).

MMP-7 çoğunlukla mikroglialarda eksprese edilmekle birlikte beyin gelişiminde çok önemli olmadığı düşünülmektedir (Hughes vd., 2002:273, Ulrich vd., 2005). MMP-14 miktarı normal yetişkin beyninde azken patolojik durumlarda artar, mikroglialarda ekspresyonu gösterilmiştir (Langenfurth vd., 2014:275). MMP-14 knockout farelerde kraniumun gelişmediği (Holmbeck vd., 1999:81) saptanmıştır. MMP-24 ise serebellum ve hipokampuste eksprese edilir (Sekine-Aizawa vd., 2001:935), akson büyümesinde ekspresyonu artar (Hayashita-Kinoh vd., 2001:573).

MMP enzim ailesinin düzenlenmesi; gen ekspresyonu, inaktif zimojenler veya endojen inhibitörler yoluyla sağlanmaktadır. Birçok dokuda MMP'lerin endojen inhibitörleri olan TIMP'ler (metalloproteinaz doku inhibitörleri), hücre yapısının fonksiyonel ve yapısal yeniden şekillendirilmesinde önemlidirler (Yong vd., 2001:502). İnsanda genetik olarak 4 farklı TIMP bulunmaktadır (TIMP 1, 2, 3, 4). Yapılan çalışmalarda tüm TIMP çeşitlerinin yetişkin insan beyninde de buldukları kanıtlanmıştır (Pagenstecher vd., 1998:729) MMP'ler ve TIMP'ler, nörogenez ve serebral plastisite gibi süreçlerde de önemli rol oynar (Small ve Crawford, 2016:357) ve TIMP bir

denge halindedir. Bu dengenin bozulması birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. MMP'lerin anormal modülasyonunun multipl skleroz, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (Tokito ve Jougasaki, 2016:1178). Bu nedenle inhibisyonlarının hastalıkların tedavisinde terapötik olabileceği savunulmaktadır (Brkic vd., 2015:2015). Bunun dışında MMP ve TIMP'lerin kardiyovasküler hastalıklar (Alp vd., 2017:78), kanser (Baker vd., 2002:3719; López-Otín ve Matrisian, 2007:800) ve inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki (He vd., 2020:1) rolü de birçok çalışma ile gösterilmiştir.

TIMP-1, latent formu 20kDa, aktif formu 28kDa olan bir proteindir. Özellikle makrofajlar olmak üzere birçok hücreden salgılanır. TIMP-1, MMP'lere yüksek afinite ile bağlanır. Pro-MMP-9'u inhibe eder (Tanaka vd., 2000:900). Hipokampusta TIMP-1 gen ekspresyonunun AP-1 (aktive edici protein) transkripsiyon faktörü tarafından regüle edildiği ve bu ekspresyonun öğrenme ve belleği de kapsayan nöronal plastisite ile ilişkili süreçlerde önemli olduğu bulunmuştur (Jaworski vd., 1999:28106).

TIMP-2, 21kDa ağırlığında bir proteindir. TIMP-1'e benzerdir. Pro-MMP-2'yi inhibe eder (Murphy, 1991:69). TIMP-2'nin de santral sinir sisteminde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (Fager ve Jaworski, 2000:105). TIMP-3 ise beyinde az miktarda eksprese edilmesine rağmen viral enfeksiyonlar sonrasında miktarı hızlıca artmaktadır (Khuth vd., 2001:8268). Ayrıca TIMP-3 knockout farelerde bilişsel fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (Baba vd., 2009:1340). TIMP-4'ün serebellum ve beyin sapında varlığı gösterilmiştir fakat beyindeki ekspresyonu hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır (Dzwonek vd., 2004:129).

SONUÇ

Matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri birçok nörofizyolojik süreçte rol almaktadır. MMP ve TIMP'lerin dengede bulunması fizyolojik fonksiyonların sağlıklı devam etmesi için kritik öneme sahiptir.

REFERANSLAR

- Allen, M., Ghosh, S., Ahern, G.P., Villapol, S., Maguire-Zeiss, K.A., Conant, K. (2016). Protease induced plasticity: Matrix metalloproteinase-1 promotes neurostructural changes through activation of protease activated receptor 1. *Sci Rep* 6, 35497.
- Alp, E., Yilmaz, A., Tulmac, M., Ugras Dikmen, A., Cengel, A., Yalcin, R., Menevse, E.S. (2017). Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung J Med Sci* 33, 78–85.
- Amălinei, C., Căruntu, I.D., Bălan, R.A. (2007). Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol* 48, 323–334.
- Aujla, P.K., Huntley, G.W. (2014). Early postnatal expression and localization of matrix metalloproteinases-2 and -9 during establishment of rat hippocampal synaptic circuitry. *J Comp Neurol* 522, 1249–1263.
- Baba, Y., Yasuda, O., Takemura, Y., Ishikawa, Y., Ohishi, M., Iwanami, J., Mogi, M., Doe, N., Horiuchi, M., Maeda, N., Fukuo, K., Rakugi, H. (2009). Timp-3 deficiency impairs cognitive function in mice. *Lab Invest* 89, 1340–1347.
- Baker, A.H., Edwards, D.R., Murphy, G. (2002). Metalloproteinase inhibitors: Biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 115, 3719–3727.
- Bosman, F.T., Stamenkovic, I. (2003). Functional structure and composition of the extracellular matrix. *J Pathol* 200, 423–428.
- Bozdagi, O., Nagy, V., Kwei, K.T., Huntley, G.W. (2007). In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. *J Neurophysiol* 98, 334–344.
- Brkic, M., Balusu, S., Libert, C., Vandenbroucke, R.E. (2015). Friends or Foes: Matrix Metalloproteinases and Their Multifaceted Roles in Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm* 2015.
- Carulli, D., Pizzorusso, T., Kwok, J.C.F., Putignano, E., Poli, A., Forostyak, S., Andrews, M.R., Deepa, S.S., Glant, T.T., Fawcett, J.W. (2010). Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity. *Brain* 133, 2331–2347.
- Cui, N., Hu, M., Khalil, R.A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, ss. 1–73.
- Dityatev, A., Fellin, T. (2008). Extracellular matrix in plasticity and epileptogenesis. *Neuron Glia Biol* 4, 235–247.
- Dityatev, A., Schachner, M., Sonderegger, P. (2010). The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 11, 735–746.
- Dzwonek, J., Rylski, M., Kaczmarek, L. (2004). Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. In *FEBS Letters*, ss. 129–135.

- Fager, N., Jaworski, D.M. (2000). Differential spatial distribution and temporal regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase mRNA expression during rat central nervous system development. *Mech Dev* 98, 105–109.
- Folgueras, A.R., Pendás, A.M., Sánchez, L.M., López-Otín, C. (2004). Matrix metalloproteinases in cancer: From new functions to improved inhibition. *Int J Dev Biol* 48, 411–424.
- Fredrich, M., Illing, R.B. (2010). MMP-2 is involved in synaptic remodeling after cochlear lesion. *Neuroreport* 21, 324–327.
- Gersh, I., Catchpole, H.R. (1949). The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury disease and growth. *Am J Anat* 85, 457–521.
- Gross, J., Lapiere, C.M. (1962). Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A* 48, 1014–1022.
- Hayashita-Kinoh, H., Kinoh, H., Okada, A., Komori, K., Itoh, Y., Chiba, T., Kajita, M., Yana, I., Seiki, M. (2001). Membrane-type 5 matrix metalloproteinase is expressed in differentiated neurons and regulates axonal growth. *Cell Growth Differ* 12, 573–580.
- He, J., Qin, M., Chen, Y., Hu, Z., Xie, F., Ye, L., Hui, T. (2020). Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases in inflammatory diseases: A narrative review. *Cell Biosci* 10, 1–8.
- Holmbeck, K., Bianco, P., Caterina, J., Yamada, S., Kromer, M., Kuznetsov, S.A., Mankani, M., Gehron Robey, P., Poole, A.R., Pidoux, I., Ward, J.M., Birkedal-Hansen, H. (1999). MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. *Cell* 99, 81–92.
- Van Hove, I., Lemmens, K., Van De Velde, S., Verslegers, M., Moons, L. (2012a). Matrix metalloproteinase-3 in the central nervous system: A look on the bright side. *J Neurochem* 123, 203–216.
- Van Hove, I., Verslegers, M., Buyens, T., Delorme, N., Lemmens, K., Stroobants, S., Gantois, I., D’Hooge, R., Moons, L. (2012b). An aberrant cerebellar development in mice lacking matrix metalloproteinase-3. *Mol Neurobiol* 45, 17–29.
- Hughes, P.M., Wells, G.M.A., Perry, V.H., Brown, M.C., Miller, K.M. (2002). Comparison of matrix metalloproteinase expression during Wallerian degeneration in the central and peripheral nervous systems. *Neuroscience* 113, 273–287.
- Ierusalimsky, V.N., Balaban, P.M. (2013). Type 1 metalloproteinase is selectively expressed in adult rat brain and can be rapidly up-regulated by kainate. *Acta Histochem* 115, 816–826.
- Jaworski, J., Biedermann, I.W., Lapinska, J., Szklarczyk, A., Figiel, I., Konopka, D., Nowicka, D., Filipkowski, R.K., Hetman, M., Kowalczyk, A., Kaczmarek, L. (1999). Neuronal excitation-driven and AP-1-dependent activation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 gene expression in rodent hippocampus. *J Biol Chem* 274, 28106–28112.
- Karetko, M., Skangiel-Kramska, J. (2009). Diverse functions of perineuronal

- nets. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 69, 564–577.
- Khuth, S.-T., Akaoka, H., Pagenstecher, A., Verlaeten, O., Belin, M.-F., Giraudon, P., Bernard, A. (2001). Morbillivirus Infection of the Mouse Central Nervous System Induces Region-Specific Upregulation of MMPs and TIMPs Correlated to Inflammatory Cytokine Expression. *J Virol* 75, 8268–8282.
- Langenfurth, A., Rinnenthal, J.L., Vinnakota, K., Prinz, V., Carlo, A.S., Stadelmann, C., Siffrin, V., Peaschke, S., Endres, M., Heppner, F., Glass, R., Wolf, S.A., Kettenmann, H. (2014). Membrane-type 1 metalloproteinase is upregulated in microglia/brain macrophages in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *J Neurosci Res* 92, 275–286.
- Larsen, P.H., DaSilva, A.G., Conant, K., Yong, V.W. (2006). Myelin formation during development of the CNS is delayed in matrix metalloproteinase-9 and -12 null mice. *J Neurosci* 26, 2207–2214.
- Larsen, P.H., Wells, J.E., Stallcup, W.B., Opdenakker, G., Yong, V.W. (2003). Matrix Metalloproteinase-9 Facilitates Remyelination in Part by Processing the Inhibitory NG2 Proteoglycan. *J Neurosci* 23, 11127–11135.
- Libby, P., Lee, R.T. (2000). Matrix matters. *Circulation* 102, 1874–1876.
- Lodish, H. (2016). *Molecular Cell Biology* 8th ed. *WH Free* 811.
- López-Otín, C., Matrisian, L.M. (2007). Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 7, 800–808.
- Massova, I., Kotra, L.P., Fridman, R., Mobashery, S. (1998). Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 12, 1075–1095.
- Matrisian, L.M. (1990). Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet* 6, 121–125.
- Meighan, S.E., Meighan, P.C., Choudhury, P., Davis, C.J., Olson, M.L., Zornes, P.A., Wright, J.W., Harding, J.W. (2006). Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity. *J Neurochem* 96, 1227–1241.
- Michaluk, P., Kaczmarek, L. (2007). Matrix metalloproteinase-9 in glutamate-dependent adult brain function and dysfunction. *Cell Death Differ* 14, 1255–1258.
- Michaluk, P., Mikasova, L., Groc, L., Frischknecht, R., Choquet, D., Kaczmarek, L. (2009). Matrix metalloproteinase-9 controls NMDA receptor surface diffusion through integrin β 1 signaling. *J Neurosci* 29, 6007–6012.
- Murphy, G. (1991). The regulation of connective tissue metalloproteinases by natural inhibitors. In *Agents and Actions*, ss. 69–76.
- Murphy, G., Nagase, H. (2009). Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 29, 290–308.
- Nagase, H., Visse, R., Murphy, G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 69, 562–573.

- Nagy, V., Bozdagi, O., Huntley, G.W. (2007). The extracellular protease matrix metalloproteinase-9 is activated by inhibitory avoidance learning and required for long-term memory. *Learn Mem* 14, 655–664.
- Nagy, V., Bozdagi, O., Matynia, A., Balcerzyk, M., Okulski, P., Dzwonek, J., Costa, R.M., Silva, A.J., Kaczmarek, L., Huntley, G.W. (2006). Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci* 26, 1923–1934.
- Ogata, Y., Enghild, J.J., Nagase, H. (1992). Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) activates the precursor for the human matrix metalloproteinase 9. *J Biol Chem* 267, 3581–3584.
- Olson, M.L., Meighan, P.C., Brown, T.E., Asay, A.L., Benoist, C.C., Harding, J.W., Wright, J.W. (2008). Hippocampal MMP-3 elevation is associated with passive avoidance conditioning. *Regul Pept* 146, 19–25.
- Pagenstecher, A., Stalder, A.K., Kincaid, C.L., Shapiro, S.D., Campbell, I.L. (1998). Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase genes in the mouse central nervous system in normal and inflammatory states. *Am J Pathol* 152, 729–741.
- Sekine-Aizawa, Y., Hama, E., Watanabe, K., Tsubuki, S., Kanai-Azuma, M., Kanai, Y., Arai, H., Aizawa, H., Iwata, N., Saido Takaomi, C. (2001). Matrix metalloproteinase (MMP) system in brain: Identification and characterization of brain-specific MMP highly expressed in cerebellum. *Eur J Neurosci* 13, 935–948.
- Sethi, C.S., Bailey, T.A., Luthert, P.J., Chong, N.H.V. (2000). Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 84, 654–666.
- Small, C.D., Crawford, B.D. (2016). Matrix metalloproteinases in neural development: A phylogenetically diverse perspective. *Neural Regen Res* 11, 357–362.
- Syková, E., Nicholson, C. (2008). Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 88, 1277–1340.
- Szepesi, Z., Bijata, M., Ruszczycki, B., Kaczmarek, L., Wlodarczyk, J. (2013). Matrix Metalloproteinases Regulate the Formation of Dendritic Spine Head Protrusions during Chemically Induced Long-Term Potentiation. *PLoS One* 8.
- Szklarczyk, A., Lapinska, J., Rylski, M., McKay, R.D.G., Kaczmarek, L. (2002). Matrix metalloproteinase-9 undergoes expression and activation during dendritic remodeling in adult hippocampus. *J Neurosci* 22, 920–930.
- Tanaka, H., Miyazaki, N., Oashi, K., Tanaka, S., Ohmichi, M., Abe, S. (2000). Sputum matrix metalloproteinase-9: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105, 900–905.
- Tokito, A., Jougasaki, M. (2016). Matrix metalloproteinases in non-neoplastic disorders. *Int J Mol Sci* 17, 1178.
- Tsilibary, E., Tzinia, A., Radenovic, L., Stamenkovic, V., Lebitko, T., Mucha,

- M., Pawlak, R., Frischknecht, R., Kaczmarek, L. (2014). Neural ECM proteases in learning and synaptic plasticity. In *Progress in Brain Research*, ss. 135–157.
- Ulrich, R., Gerhauser, I., Seeliger, F., Baumgärtner, W., Alldinger, S. (2005). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the developing mouse brain and spinal cord: a reverse transcription quantitative polymerase chain reaction study. *Developmental neuroscience*, 27(6), 408-418.
- Vafadari, B., Salamian, A., Kaczmarek, L. (2016). MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem* 139, 91–114.
- Valente, M.M., Allen, M., Bortolotto, V., Lim, S.T., Conant, K., Grilli, M. (2015). The MMP-1/PAR-1 axis enhances proliferation and neuronal differentiation of adult hippocampal neural progenitor cells. *Neural Plast* 2015, 646595.
- Visse, R., Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 92, 827–839.
- Vu, T.H., Werb, Z. (2000). Matrix metalloproteinases: Effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 14, 2123–2133.
- Wang, D., Fawcett, J. (2012). The perineuronal net and the control of cns plasticity. *Cell Tissue Res* 349, 147–160.
- Wang, X. Bin, Bozdagi, O., Nikitczuk, J.S., Zu, W.Z., Zhou, Q., Huntley, G.W. (2008). Extracellular proteolysis by matrix metalloproteinase-9 drives dendritic spine enlargement and long-term potentiation coordinately. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 19520–19525.
- Webber, C.A., Hocking, J.C., Yong, V.W., Stange, C.L., McFarlane, S. (2002). Metalloproteases and guidance of retinal axons in the developing visual system. *J Neurosci* 22, 8091–8100.
- Wright, J.W., Brown, T.E., Harding, J.W. (2007). Inhibition of hippocampal matrix metalloproteinase-3 and -9 disrupts spatial memory. *Neural Plast* 2007.
- Wright, J.W., Harding, J.W. (2009). Contributions of matrix metalloproteinases to neural plasticity, habituation, associative learning and drug addiction. *Neural Plast* 2009, 579382.
- Yong, V.W., Power, C., Edwards, D.R. (2001). Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2, 502–511.

Bölüm 32

Vital Pulpa Tedavileri

HATİCE SAęLAM¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi; Biruni Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Bölümü.
hsaglam@biruni.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8905-9345

ÖZET

1.GİRİŞ

Diş çürükleri tedavi edilmeyip ilerlediğinde pulpa dokusuna ulaşır. Pulpa dokusunun inflamasyonu sonucunda oluşan vazodilatasyon ve damar geçirgenliği, pulpadaki doku basıncının artmasına sebep olarak lokal feed-back mekanizmasını harekete geçirmektedir (Heyeraas, 1999:328). Pulpada oluşan hasarın tamir edilebilmesi için ise vital pulpa dokusu gereklidir ve bu da vital pulpa tedavileri ile mümkün olmaktadır (Ghoddusi, 2014:15).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Vital Pulpa Tedavileri

Vital pulpa tedavisi; çürük, travma, restoratif veya iatrojenik nedenlerden dolayı pulpası açılmış dişlerin canlılığını devam ettirebilmek için uygulanan tedavilerin adıdır (McDonald, 1956:14).

2.1.1.Vital pulpa tedavilerinin amacı

Vital pulpa tedavilerinde, pulpanın canlılığının korunması hedeflenir. Pulpanın vitalitesinin korunması, iritanlara karşı uyarıcı bir sensör görevi görmesi yanında aynı zamanda dişin savunmasını ve beslenmesini de sağladığı için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca vital pulpa tedavileri endodontik tedavilere göre daha az komplike ve daha az girişimsel olması sebebiyle de tercih edilen bir tedavi protokolüdür. Bunlardan ayrı olarak apeks oluşumu tamamlanmamış genç daimi dişlerde vital pulpa tedavileri ile kök gelişiminin devam etmesi de sağlanabilmektedir. Vital pulpa tedavileri prosedürlerinin gerçekleştirilebileceği durumlar;

- Derin çürükler
- Geri dönüşümlü (reversible) pulpitis
- Diş sert dokularında meydana gelmiş madde kaybı mevcudiyeti
- Kök ucu gelişimi tamamlanmış veya tamamlanmamış açık pulpası mevcut vital dişler

Bu durumların dışında; ilgili dişte lokalize şişlik, perküsyon veya palpasyon mevcudiyetinde, pulpada internal veya eksternal rezorpsiyon varlığında, spontan ağrı varlığında, periapikal dokularda ve furkasyon bölgesinde radyolusensi varlığında, dişte perforasyon mevcudiyeti durumlarında vital pulpa tedavileri yapılmamalıdır. Bu sebeple vital pulpa tedavisi prosedürlerinden önce detaylı bir klinik ve radyolojik muayene yapılmalı, hastanın semptom ve bulguları dikkatlice dinlenmeli ve doğru bir endikasyon varlığında bu prosedürler denenmelidir. Aksi takdirde yapılan tedaviler başarısızlıkla sonuçlanacaktır.

2.1.2.Vital Pulpa Tedavi Yöntemleri

2.1.2.1. İndirekt Pulpa Kaplaması

Pulpaya yaklaşmış ancak pulpayı henüz ekspoz etmemiş çürük varlığında, enfekte dentinin aşamalı bir şekilde kaldırılmasını takiben, etkilenmiş dentinin biyoyumlu bir materyal ile kaplanmasını ifade eder. Daha genel bir kullanılacak olursa "pulpaya yakın dentinin tedavisi" doğru bir kullanım olacaktır, çünkü; travma sonrası çürüksüz dişlerde dahi indirekt pulpa kuafajı gerekli olabilmektedir (Staehle, 1988:308)

2.1.2.1.1.İndirekt Pulpa Kaplaması Endikasyonları

İndirekt pulpa kuafajı, pulpitis belirtisi göstermeyen derin çürüklü dişlerde endikedir (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384). Pulpa devital olmamalı, radyografik ve klinik bulgulara göre enfektif ve ekspoz olmamalıdır. Ayrıca herhangi bir radyografik patoloji mevcut olmamalıdır. İlgili diş, klinik olarak asemptomatik olmalı, gece ağrısı ile tanımlanabilen spontan ağrı veya şişlik olmamalıdır. Bunlara ek olarak ilgili dişte kron restorasyonu gerektirecek kadar madde kaybı olmamalıdır.

2.1.2.1.2.İndirekt Pulpa Kaplaması Uygulanması

İşleme lokal anestezi uygulamasından sonra ilgili dişin rubber dam ile izolasyonu ile başlanmalıdır. Su soğutması altında kavite açılarak çürük temizlenir. Pulpanın görünmeyen ekspozlarından kaçınmak için çürük temizlerken büyük başlı çelik rond frezler tercih edilebilir. Pulpaya daha da yaklaşıldığında bu amaçla ekskavatörler de kullanılabilir (Bjorndal, 2019:949). Çürük dokusu uzaklaştırıldıktan sonra kavite sodyum hipoklorit emdirilmiş pamuk pelet ile dezenfekte edilir.

İndirekt pulpa kaplaması tek aşamalı ve iki aşamalı olmak üzere iki farklı yöntemle gerçekleştirilebilir. Tek aşamalı yöntemde çürük dokusu kaldırıldıktan sonra dentin üzerine biyoyumlu materyal yerleştirilir ve sertleştikten sonra daimi restorasyonu yapılarak işlemler tek seansta bitirilir.

İndirekt pulpa kaplamasının iki aşamalı tekniği ise geri dönüşümlü pulpitis belirtileri gösteren dişlerde veya derin çürüklü dişlerde uygulanmakta, pulpa ekspozu riskini azalttığı düşünülmektedir. Bu teknikte çürük seçici olarak kaldırılır, biyoyumlu bir materyal (genellikle kalsiyum hidroksit) kapatılarak geçici olarak restore edilir. Burada amaç; geride kalan dentinin zamanla durmuş çürüğe dönüşmesi ve aktif çürük ortamının durdurulmasıdır. Birkaç ay sonra ilgili dişteki geçici restorasyon kaldırılıp çürüğe tekrar ulaşıldığında, yumuşak dentinin daha sert ve koyu bir görünüme kavuştuğu görülür. Pulpa hala vital ve diş asemptomatik ise, indirekt pulpa kuafajı daimi restorasyon tamamlanarak

bitirilebilir. Ancak güncel literatürde kalan çürük dokusunu uzaklaştırmak amacıyla dişe tekrar giriş yapılmasının gerekli olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384).

2.1.2.2.Direkt Pulpa Kaplaması

Direkt pulpa kaplaması; ‘doku dostu bir materyal ile mekanik sebeplerle ekspoz olmuş vital pulpa dokusunun üzerine yerleştirmek’ olarak tanımlanır (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384). Çürük dokusu temizlenirken ekspoz olan pulpa genellikle enfekte değildir. Bu tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri de ekspoz olan vital pulpanın ağız içi mikroorganizmalardan izole edilmesi ve enfekte olmasının önlenmesidir. Pulpanın korunmasına yönelik olan bu tedavi, kök kanal tedavisi kadar komplike olmayan, non-invaziv ve kanal tedavisine göre daha basit ve ucuz bir tedavi tekniğidir. (Hørsted-Bindslev,2003)

Direkt pulpa kaplamasında (direkt kuafaj) tedavi sonrasında klinik olarak hassasiyet, şişlik ve ağrı olmamalı; radyolojik olarak da periapikal dokularda radyolusensi, kök rezorpsiyonu veya herhangi bir patolojik bulgu olmamalıdır.

2.1.2.2.1.Direkt pulpa kaplaması endikasyonları

Direkt pulpa kaplaması, pulpası sağlıklı bir dişte çürük temizlerken mekanik olarak pulpası ekspoz olmuş dişlerde endikedir (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384). İlgili dişte spontan ağrı olmaması gereklidir. Kanamanın kontrol altına alınabilmesi gereklidir. Pulpa vitalite testlerine normal sınırlarda cevap alınabilmelidir. Dişte daha öncesinde şişlik hikayesi olmamalıdır. Henüz kök gelişimi tamamlanmamış genç daimi dişlerde endikedir (Walton,1989:353). Ayrıca periapikal dokularda herhangi bir patolojik bulgu olmamalıdır.

2.1.2.2.2.Direkt pulpa kaplaması uygulanması

Direkt pulpa kaplamasına başlamadan önce ilgili diş rubber dam ile izole edilmeli ve dezenfekte edilmelidir. Lokal anesteziden sonra sabit su soğutması altında çürük temizlenmeye başlanır. Pulpa ekspozundan sonra dişin vitalitesi ağız içinde klinik olarak doğrulanır. Kanama kontrolü ve dezenfeksiyon, klorheksidin veya sodyum hipoklorit emdirilmiş pamuk peletlerle sağlanır. Daha sonra pulpanın örtülmesi ve bunu takiben daimi restorasyona geçilir. Kullanılacak biyouyumlu kapaklama materyali 1,5-3 mm kalınlığında ekspoz bölgesini tamamen örtecek şekilde uygulanır. Bölgedeki nem, pamuk peletle alınır. Kaide materyali olarak cam iyonomer veya fosfat siman, kullanılacak

daimi dolgu materyaline göre seçilerek kullanılabilir. Daha sonra kompozit materyali ile daimi restorasyon tamamlanır (Hargreaves,2020).

2.1.2.3.Cvek Amputasyonu (Parsiyel Pulpotomi)

Parsiyel pulpotomi, çürük temizlenmesi sırasında pulpa ekspozu meydana geldiğinde kuronal pulpanın bir kısmının kaldırılması ve sonrasında üzerinin uygun bir biyomateryal ile kapatılarak kalıcı restorasyon uygulanmasıdır. Ekspoz pulpanın kanamasının özellikle genç daimi dişlerde, ancak birkaç dakika içerisinde durdurulabildiği durumlarda uygulanmaktadır (Hargreaves,2020). Pulpa ekspozundan sonra 2-3 mm'lik bir pulpa dokusu çıkarılır. Kanama kontrolü için çeşitli solüsyonlar önerilse de en güvenilir ve efektif olanı sodyum hipoklorittir. Pulpanın kısmi olarak kaldırılmasından sonra 5-10 dakika süre ile sodyum hipoklorit uygulanarak hemostaz sağlanmaya çalışılır (Kang,2017:60). Bu uygulama tedavinin başarılı olup olmayacağını belirleme aşamasında önem teşkil etmektedir.

2.1.2.3.1.Cvek Amputasyonu Endikasyonları

Pulpadaki kanamanın birkaç dakika içinde durdurulabildiği çürükle ekspoz pulpası olan daimi genç dişlerde endike olan bir tedavidir. Enfeksiyonun kuronal pulpanın bir kısmını içerdiği durumlarda enfektif yüzeyel pulpanın çıkarılmasını içerir (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384).

2.1.2.3.2.Cvek Amputasyonu (Parsiyel Pulpotomi) Uygulaması

Parsiyel pulpotomi uygulamasında; ağız ortamına açık kalmış pulpanın inflamasyonunun ve kontaminasyonunun yaklaşık 1.5 mm derinliğe kadar yayıldığı bilinmektedir. Bu sebeple, parsiyel pulpotomi uygulamalarında yüzeyel pulpanın 2-3 mm'lik kısmının çıkarılması önerilir (Bjorndal,2019:949).

Lokal anestezi uygulandıktan sonra rdiger prosedürlerde olduğu gibi rubber dam izolasyonu altında kavite hazırlanır, çürük temizlenir. İnflamasyonlu pulpayı çıkarmak için kuronal pulpa 2-3 mm kadar kaldırılır. Enfekte pulpanın kaldırılmasından sonra hemostaz sağlanmalıdır. Hemostazın sağlanması için sodyum hipoklorit veya klorheksidin gibi ajanlar kullanılabilir. Kanama kontrolü %1,5-5,25 'lik sodyum hipoklorit kullanılarak sağlanmaya çalışılır. Kanama kontrolü sağlanamaz ise, total pulpotomi veya pulpektomi duruma göre tercih edilmelidir.

Ekspoz olmuş pulpa üzerine kalsiyum hidroksit uygulanır, sonrasında ince bir tabaka akışkan kompozit ile veya cam iyonomer siman ile örtülür. (Cohenca,2013:57). Sonrasında daimi restorasyonu yapılır. Kalsiyum hidroksite alternatif olarak MTA da başarı oranı yüksek bir direkt kuafaj materyalidir.

2.1.2.4. Total Pulpotomi (Total Amputasyon)

Total pulpotomi, basit anlamı ile kalan kök pulpasının canlılığını korumak amacıyla kural pulpanın tamamının çıkarılması işlemidir. Total pulpotomide amaç; klinik semptomların gelişmesini önlemek, periapikal dokularda herhangi bir patoloji gelişmesini önlemek, açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devamlılığını sağlamaktır (American Academy of Pediatric Dentistry,2020:384). Yapılan bazı çalışmalar, kök gelişimini tamamlamış dişlerde kalsiyum silikat simanların pulpotomi prosedürlerinde kullanımını desteklemekte, ağrı azaltılmasında ve normal fonksiyonun devamlılığında önemli ölçüde faydalı olduğunu göstermektedir (Asgary , 2018:44), (Asgary , 2013:71), (Uesrichai,2019)

2.1.2.4.1. Total Pulpotomi Endikasyonları

Bu uygulama, travma veya çürük gibi sebeplerle pulpası ekspoz olmuş, periapikal dokuları normal, kök pulpasının sağlıklı ancak kural pulpanın patolojik değişikliklere sahip olduğu genç ve daimi dişlerde endikedir (McDonald,2004:350). Kök gelişimini tamamlamamış daimi dişlerde apikal formasyonun tamamlanması için uygulanabilecek bir seçenektir.

2.1.2.4.1. Total Pulpotomi Uygulaması

Total pulpotomide lokal anesteziden sonra rubber dam izolasyonu altında ilgili dişin kavitesi açılır, çürük temizlenerek pulpa odasına giriş yapılır. Pulpa odasındaki bütün pulpa dokusu kanal ağızlarına kadar kaldırılır. Kaviteye %1,5-5.25'lik NaOCI emdirilmiş pamuk konularak kanama kontrol edilir, yaklaşık 5-15 dakika beklenerek hemostaz sağlandığından emin olunur (Asgary, 2014:295). Kalan kısım MTA veya kalsiyum hidroksit benzeri bir materyalle örtülür (Swift,2003:49). Daha sonra üst restorasyonu için kapaklama materyali olarak konulan ajanın üzerine ince bir tabaka ışıkla sertleşen adeziv bir materyal uygulanır. Daha sonra kompozit restorasyon tamamlanır.

2.1.3. Vital Pulpa Tedavilerinde Kullanılan Ajanlar/Materyaller

Vital pulpa tedavilerinde kullanılması gereken materyallerin sahip olması gereken bazı özellikler şunlardır:

- Pulpanın vitalitesini koruyabilmeli
- Bakteriostatik/bakterisidal olmalı
- Radyopak olmalı
- Reperatif dentin yapımını uyarmalı
- Kalan dentin dokusuna ve restorasyon materyaline adezyon göstermeli
- Sızıntıya sebep olmamalıdır.

Vital pulpa tedavilerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir çok materyal mevcuttur. Çinko oksit, kalsiyum hidroksit, rezin modifiye cam iyonmerler, kalsiyum fosfat, polikarboksilat simanlar, hidrofilik rezinler, MTA bunlardan bazılarıdır. MTA ve kalsiyum hidroksit ise güncel vital pulpa tedavilerinde en sık kullanılan ajanlardır.

2.1.3.1.Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit uzun süredir vital pulpa tedavilerinde standart ve en tercih edilen materyallerden biridir ve birçok avantajı olsa da yapılan uzun dönem çalışmaların sonuçları bu konuda bir görüş birliği sağlayamamıştır. (Hørsted,1985),(Barthel,2000:525) Düşük pH'ı nötralize edebilmesi, pulpanın savunma mekanizmasını desteklemesini, antibakteriyel özellikleri olması avantajlarından. Ancak buna karşılık bazı dezavantajları da vardır. Sitotoksik özelliklerinin olması, süt dişlerine rezorbsiyona sebep olması, zaman içerisinde çözünme gösterebilmesi, dentin duvarlarına düşük adaptasyonu dezavantajlarından bazılarıdır (Schröder,2001), (Andelin, 2003:646). Kalsiyum hidroksit, kalsiyum ve hidroksil iyonlarına ayrışarak pH seviyesini artırır. Ayrıca pulpanın üzerinde dentin köprüsü oluşumuna yardım ettiği gösterilmiştir (Kawakami,1987:220).Tünel defektine sebep olma ihtimali ise kalsiyum hidroksitin dezavantajlarından biridir. Tünel defekti oluştuğunda mikrosızıntı gerçekleşebilir, bu durum pulpada kalsifikasyonlara sebep olabilir bunun sonucunda ise muhtemel kök kanal tedavisi gereksinimlerinde prosedür zorlaşabilir (Hargreaves,2020).

Işıkla sertleşen kalsiyum hidroksit içerikli simanlar, kendinden sertleşen kalsiyum hidroksit simanların dezavantajlarını elimine etmek için geliştirilmiştir. Ancak bu materyallerin mekanik dayanımları yeterli düzeyde değildir ve pH'ları diğer kalsiyum hidroksit bileşenlerine göre daha düşüktür (Subramaniam2006:144).

2.1.3.2.Kompozit Resinler,Rezin Modifiye Cam İyonomer Simanlar

Yapılan çalışmalarda, rezin içerikli materyallerin indirekt veya direkt pulpaya yerleştirildiğinde negatif histolojik reaksiyonlar gözlemlendiğini gösterilmiştir.(Accorinte,2005:599) Kompozit materyallerden salınabilecek sitotoksik bileşenler dentin tübülleri yoluyla pulpada hasara sebep olabilir.(Boillaquet,1996:244) Resin modifiye cam iyonmer simanlar ise, direkt pulpa kuafajında MTA gibi biyouyumlu materyallerin üzerine yerleştirildiğinde, çok iyi sızdırmazlık sağlar.(Neelakantan,2012:40)

2.1.3.3.MTA

MTA, 1990'larda Torabinejad tarafından tanıtıldı (Ford,1996:1491). Vital pulpa tedavilerinde gittikçe popülerleşen bir materyaldir. Hidroskopik bir silikat simanlar sertleşirken ortamdaki kan ve doku sıvısı varlığından etkilenmez (Torabinejad,1994:159). MTA, dentine çok iyi marjinal adaptasyon gösterir, fibroblastları uyararak odontoblastların farklılaşmasını destekler, rejenerasyonu indükler, hücrelerin sağ kalım oranını artırır, sitotoksik değildir. Sızdırmazlık özelliği sayesinde daimi restorasyonların altında güvenle kullanılabilir (Hargreaves,2020). Bu avantajlarına karşın diş sert dokularında renklenmeye sebep olması, yüksek maliyetli olması ve sertleşme süresinin geç olması gibi dezavantajları da mevcuttur. Vital pulpa tedavilerinde kullanılacağı durumlarda avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak tedaviye başlanılmalıdır (Hargreaves,2020).

2.1.4.Vital Pulpa Tedavilerinde Başarıyı Etkileyen Faktörler

Vital pulpa tedavileri, tedavi gerçekleştirildikten sonra belirli bir süre ilgili diş takip edilmelidir. Tedavi edilmiş diş vitalite testlerine normal sınırlarda cevap vermelidir. Hasta asemptomatik olmalı, herhangi bir patolojik bulgu olmamalıdır. Açık apeksli dişlerde yapılan vital pulpa tedavilerinde kök oluşumunun devam ettiği radyolojik olarak izlenebilmelidir.

Vital pulpa tedavilerinde tedavi başarısı üzerinde etkili olan birçok faktör vardır; ekspoz alanın büyüklüğü, pulpanın açık kalma süresi, tedaviyi yapan hekimin tecrübesi, tedavide kullanılan materyal bunlardan bazılarıdır. Bunlardan ayrı olarak sızdırmazlık, kanama kontrolü, kontaminasyonun derecesi, uygun tedavi yöntemi de tedavi başarısını etkilemektedir (Aguilar2011:581). Tedavi esnasında oluşabilecek kontaminasyonları önlemek için rubber dam kullanımı tavsiye edilir.

Vital pulpa tedavilerinde, pulpanın durumu başarıyı etkileyen önemli bir faktördür. Pulpa reversible pulpitis aşamasında iken iyi bir prognoz beklenebilir, bu sebeple vital pulpa tedavisine başlanmadan önce doğru bir endikasyon konulmalıdır ancak klinik semptomların her zaman kesin bilgi vermeyebileceği unutulmamalıdır (Bjorndal, 2019:949)

Pulpa zamanla rejenerasyon yeteneğini kaybeder ve savunması azalır, bu sebeple genç pulpalı dişlerde bu tedavilerin başarı oranı daha yüksektir (Lim,1987:213). Pulpa perforasyonunun büyüklüğü de tedavinin başarısını etkileyen faktörlerden biridir. Perfore olan alan büyüdükçe bakteriyel kontaminasyon riski artacağı için tedavinin başarısı negatif yönde etkilenecektir (Belebroy,2008:260). Pulpanın açılmasından sonra kanama kontrolü sağlanamıyorsa, pulpal kanam koyu renkli ise inflamasyonun geri dönüşümsüz

olduęu dūřınılır ve kök kanal tedavisi prosedürlerine bařlanır (Bjorndal, 2019:949).

3.SONUÇ

Vital pulpa tedavileri, kompleks bir sūre olan kök kanal tedavisi prosedürlerinden önce eksiksiz bir muayenenin ardından doęru teřhis ve endikasyon ile gerçekleřtirildięinde yüksek oranda bařarı saęlar.

REFERANSLAR

1. Accorinte Mde L, L.A., Reis A., Adverse effects of human pulps after direct pulp capping with different components from a total-etch, three-step adhesive system, *Dent Mater*;21: 599. 2005.
2. Aguilar, P.a.L., P., Vital Pulp Therapy in Vital Permanent Teeth with Cariously Exposed Pulp: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 581–587. 2011.
3. American Academy of Pediatric Dentistry. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020:384-92. 2020.
4. Andelin WE, S.S., Wright K., Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker, *J Endod*;29: 646. 2003.
5. Asgary S, E.M., Treatment outcomes of pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis using biomaterials: a multi-center randomized controlled trial, *Acta Odontol Scand* 2013;71: 130. 2013.
6. Asgary S, F.M., Sabbagh S, Eghbal MJ. , Outcomes of Different Vital Pulp Therapy Techniques on Symptomatic Permanent Teeth: A Case Series. *Iran Endod J* 2014;9:295-300. 2014.
7. Asgary S, H.R., Torabzadeh H., Treatment outcomes of 4 vital pulp therapies in mature molars, *J Endod* 2018;44: 529. 2018.
8. Barthel CR, R.B., Leuenberg A., Pulp capping of carious exposures treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study, *J Endod*;26: 525. 2000.
9. Belobrov, I., Weis, M.V., Parashos, P., Conservative treatment of a cervical horizontal root fracture and a complicated crown fracture: a case report. *Aust Dent J*, 260-264. 2008.
10. Bjrndal, L., et al., Management of deep caries and the exposed pulp. *Int Endod J*, 2019. 52(7): p. 949-973.
11. Bouillaguet S, W.J., Hanks CT., In vitro cytotoxicity and dentin permeability of HEMA (2- hydroxyethyl methacrylate), *J Endod* ;22: 244-248. 1996.
12. Cohenca N, P.A., Berg J. , Vital Pulp Therapy. *Dent Clin North Am* 2013;57:59–73. 2013.
13. Ford TR, T.M., Abedi HR., Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material, *J Am Dent Assoc*;127: 1491. 1996.
14. Ghodusi J, Forghani M, Parisay I. New Approaches in Vital Pulp Therapy in Permanent Teeth. *Iran Endod J* 2014;9:15-22.
15. Hargreaves, L.H.B.K.M., *Cohen's Pathways of the Pulp* (2020). 2020.

16. Heyeraas KJ, Berggreen E. Interstitial Fluid Pressure in Normal and Inflamed Pulp. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;10:328-36.
17. Hørsted-Bindslev P, B.G., Vital pulp therapies, Bergenholtz G Hørsted-Bindslev P ErikReit C *Textbook of endodontology* 2003; Blackwell Munksgaard Publishing Oxford. 2003.
18. Hørsted P, S.B., Thylstrup A., A retrospective study of direct pulp capping with calcium hydroxide compounds, *Endod Dent Traumatol*;1: 29. 1985.
19. Kang CM, S.Y., Song JS., et al: A randomized controlled trial of various MTA materials for partial pulpotomy in permanent teeth, *J Dent* 2017;60: 8. 2017.
20. Kawakami T, N.C., Hasegawa H, Eda S., Fate of ⁴⁵Ca- labelled Calcium Hydroxide in a Root Canal Filling Paste Embedded in a Rat Subcutaneous Tissue. *J Endod* ;13:220- 3. 1987.
21. Lim, K.C., Kirk, E.E.J., Direct pulp capping: a review. *Endod Dent Traumatol*, 213- 219. 1987.
22. McDonald RE, A.D., Dean JA. , *Dentistry for the Child and Adolescent*. 8 ed. St. Louis; Mo: Mosby Co: 2004. p. 350-1.
23. McDonald, R. E. (1956). Diagnostic aids and vital pulp therapy for deciduous teeth. *J Am Dent Assoc* 53(1), 14-22.
24. Neelakantan P, G.D., Subbarao CV., The shear bond strength of resin-based composite to white mineral trioxide aggregate, *J Am Dent Assoc*;143: e40. 2012.
25. Schröder U. *Pedodontic endodontics*, Koch G Poulsen S *Pediatric dentistry: a clinical approach*; Munksgaard Copenhagen. 2001.
26. Staehle HJ, P.T., Staehle HJ, Pioch T. Zur alkalisierenden Wirkung von kalziumhaltigen Präparaten, *Dtsch Zahnärztl Z* 1988;43: 308. 1988.
27. Subramaniam P, K.S., Prashanth P., An in vitro evaluation of pH variations in calcium hydroxide liners, *J Indian Soc Pedod Prev Dent*;24: 144. 2006.
28. Swift, E.J., M. Trope, and A.V. Ritter, Vital pulp therapy for the mature tooth – can it work? *Endodontic Topics*, 2003. 5(1): p. 49-56.
29. Torabinejad M, H.R., McKendry DJ., Dye leakage of four root end filling materials: effects of blood contamination, *J Endod*;20: 159. 1994.
30. Uesrichai N, N.A., Chuveera P., Partial pulpotomy with two bioactive cements in permanent teeth of 6- to 18-year-old patients with signs and symptoms indicative of irreversible pulpitis: a noninferiority randomized controlled trial, *Int Endod J* 2019.
31. Walton R, T.M., Torneck CD: Treatment of deep caries, In: Walton R, Torabinejad M, *Principles and practice of endodontics*, WB. Saunders Comp, Philadelphia, 1989:353- 370. 1989.

Bölüm 33

Oral Mukozadaki Ülsere Lezyonların Değerlendirilmesi

Hazal KARSLIOęLU¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi; Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş ene Radyolojisi Bölümü., hazal23k64@gmail.com ORCID No: 0000-0003-2910-2417

ÖZET

Oral ülserasyonlar; stress, beslenme eksikliği, travma, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, otoimmün hastalık ve diğer sistemik hastalıklar dahil pek çok farklı potansiyel etiyolojiye bağlı olarak çıkabilirler. Herhangibir sistemik hastalığa tanı koydurabilirler. Biyopsiye yönlendirmeden önce dikkatli bir klinik muayene ile gereksiz cerrahiden kaçınılabilir.

GİRİŞ

Oral ülseratif lezyonlar, ağız mukozasının herhangi bir yerinde lokalize olabilen, farklı çap ve görünümüne sahip, bazen alt dokulara kadar uzanan epitel kaybı ile karakterize lezyonlardır. Oral ülserler oldukça yaygın olmalarına rağmen, etiyojileri ve görünüşteki çeşitlilikleri nedeniyle teşhis edilmeleri zordur.[1]Oral ülseratif lezyon şikâyeti ile başvuran bir hastanın anamnezi alınırken hastanın yaşı, ülserin süresi ve seyri, ağrı varlığı, sistemik veya dermatolojik hastalık varlığı ve ilaç öyküsü sorgulanmalıdır.

Ülser muayenesinde ülser tabanı, kenarları, derinliği, rengi, boşalımı, çevresindeki dokularla ilişkisi değerlendirilmelidir. Ülserin tabanı, lezyonun alt kısmında işgal ettiği sahadır.

Tüberküloz ve histoplasmosis gibi granüloamatöz ülserler, tabanında mavimsi bir granülasyon dokusuna sahip olabilir. Tabandaki kızarıklık vaskülariteyi ve muhtemelen ülserin iyileşmeye yatkınlığını gösterir.

Ülserin sınırlarının karakteristiğine dikkat etmek önemlidir. Sığ bir ülserin düz, eğimli kenarı, iyileşmenin bir işareti olabilir. Epiteliumun bütün kalınlığını tutan zımba deliği gibi nekrotik kenar, sifilitik ülserlerde, onarım gayreti olmadığı zaman görülür. Normal deri üzerini kaplayan dışa dönmüş kenarları olan daha derin bir ülser, squamoz cell carsinomanın belirtisi olabilir.

Ülserin derinliği de göz önünde tutulmalıdır. Eğimli bir sınırı olan, derinliği giderek sığılaşan ülserler iyileşme belirtisi gösteren ülserlerdir.

Diğer önemli bir konu, ülserin çevresindeki dokularla ilişkisidir. Eğer sınırları sert ise genellikle tümör hücreleri tarafından (özellikle basal cell ve squamous cell carsinomalar ile görülen) daha derin dokulara invazyonun bir işaretidir.

Oral mukozada ülsere bir lezyon, minör lokal travmadan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara veya malignite ve başka sistemik hastalıklara uzanan çok çeşitli etmenler sebebiyle oluşabilir. [2,3]

ORAL ÜLSERE LEZYONLAR

Travmatik Ülserler

1.1. Mekanik

Travmatik ülserler arasında en yaygın olanıdır. Genellikle dil veya yanağın yanlışıklıkla ısırılması, diş fırçasının hatalı kullanımı, uygun olmayan protez kullanımı, dental girişimler sırasında iatrojenik olarak oluşan travmalar sonrasında oluşur. Bu lezyonlar genellikle alt dudak, dil ve bukkal mukozada görülür.[4]

1.2. Kimyasal

Kimyasallar asidik, bazik olmaları ya da irritan, allerjen yapıları sebebiyle oral ülserlere yol açarlar.[5] Aspirinin ağızda tutulması doku yanmasına, nekroza ve ülserasyona neden olabilir. Yüksek konsantrasyonda hidrojen peroksit ile irigasyon da kimyasal yaralanmaya yol açabilir. Ayrıca, diş beyazlatma ürünlerin yanlış kullanılması, yumuşak doku hasarına neden olabilir. [6]

1.3. Isı

Termal yanıkların neden olduğu oral ülserlerdir. Yiyeceklerdeki sıcaklık kaynaklı damak yanıkları bu gruba girer. Bunun yanı sıra, protez ölçü alımı sırasında termoplastik ölçü malzemesinin veya hastaya özgül ölçü kaşığı hazırlanırken ısıtılmış malzemenin yanlış kullanımından kaynaklı iyatrojenik etmenler de ısıl travmatik ülser oluşumuna neden olabilmektedir.[4]

1.4. Radyasyon

Radyoterapi gören hastalarda tedavi esnasında ülseratif lezyonlar meydana gelebilir.[7]

Bakteriyel Ülserler

2.1. Sifilis

Spiroketlerden *Treponema pallidum* bakterisinin sebep olduğu spesifik bir enfeksiyondur.

Primer sifilizde şankr adı verilen tek, sertleşmiş, ağrısız ülser spiroket giriş yerinde görülür. 4-6 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşir. Sekonder sifilizde kondiloma lata adı verilen lezyon makülopapüler lezyonlar, ciltte kızarıklık, oral ülserler görülür. Tedavi edilmemesi durumunda tersiyer safhada gümme adı verilen lezyonlara kardiovasküler ve santral sinir sistemi rahatsızlıkları eşlik eder. [3,8]

2.2. Tüberküloz

Mycobacterium tuberculosis bakterisinin neden olduğu bulaşıcı, kronik, granulomatöz bir enfeksiyon hastalığıdır. Balgamda bulunan basiller oral mukozayı enfekte eder ve ülseratif lezyonlar oluşur. [7]

2.3. Lepra (Hansen hastalığı)

Mycobacterium lepra bakterisinin neden olduğu, özellikle deri ve periferel sinirleri tutan, ağrısız kronik bir hastalıktır. Oral ülserle lezyonları genellikle sert damakta izlenir.[9]

2.4. Aktinomikoz

Aktinomikoz. *A. israelii* bakterisinin sebep olduğu mantar benzeri bazı klinik ve mikroskopik özellikler sergileyen kronik bir hastalıktır. Aktinomikozis enfeksiyonları özellikle travma, cerrahi işlem (diş çekimi, dişeti ameliyatı vb.) veya bir önceki enfeksiyondan sonra ortaya çıkar. Hastalığın tipik görünümü, çenenin bir piyogenik enfeksiyonunu andıran şişlik şeklindedir.

Lezyon sertleşebilir, daha sonra yumuşayıp birçok abse odakları ortaya çıkar.

Abselerden devamlı akan püyle beraber sülfür granülleri olarak adlandırılan makroskopik olarak çıplak gözle görülen sarımsı küçük tanecikler izlenir.[3]

2.5. Noma.

Cancrum oris veya gangrenöz stomatit olarak da bilinir. Dişeti ve bukkal mukozada nekrotik, iyileşmeyen ülser izlenir. Antibiyotikle tedavinin yanı sıra hastalığa neden olan predispozan faktörlere yönelik tedavi de uygulanmalı, çevre dokuda destrüksiyon varsa temizlenmelidir.[3]

3.Fungal Ülserler

Aspergilloz, blastomikoz, histoplasmosis, kriptokokkoz gibi mantar enfeksiyonlarına bağlı oral ülserasyonlar gelişebilir. Genellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yayılmış formlarda ortaya çıkarlar. Bu lezyonlar eritemli, düzensiz ve ağız boşluğunun herhangi bir yerinde bulunabilir. *Sporothrix schenckii*'den kaynaklanan lezyonun klinik görünümü deride kırmızı nodül, eksuda üretimi ve ülserasyon, lenfadenopatidir.

Fırsatçı fungal enfeksiyonlara baş, boyun bölgesinde mukormikoz *rhizopus* ve *absidia* neden olur. Ağrı ve şişlik ülserasyondan önce gelir. Genellikle nazal kavitede, paranazal sinüslerde meydana gelir.Tedavilerinde antifungal ajanlardan genellikle amfoterisin B kullanılır.[3,10]

4.Viral ülserler

4.1. Primer herpetik gingivostomatit

Etyolojisinde Herpes simpleks tip 1 bulunur ve çocuklar ile genç yetişkinlerde yaygındır. Eritemli dişeti ve ülserle dönüşen veziküller izlenir.

Herpes simpleks virüsü bölgesel duyuşal gangliyonlarda latent fazda kalır. Tekrarlayan aktivasyon; güneş ışığı, stres, immünosupresyon ve travma gibi tetikleyiciler nedeni ile gerçekleşebilir. Dudakların vermilyon sınırında herpes labialis olarak ortaya çıkar. Sıkı bir şekilde kümelenmiş veziküller sonrasında oluşan ülser ile karakterizedir. [11,12]

4.2. Varicella ve Zona.

Varicella zoster virüsünün neden olduğu Varicella (birincil enfeksiyon) klinik belirtileri spesifik olmayan oral ülserasyon, kaşıntılı döküntü, ateş, halsizlik ve lenfadenopatiyi içerir. Dorsal kök gangliyonlarında latent olarak kalır. Tekrar aktifleşmesi ile, ağrı gibi prodromal semptomlar ortaya çıkar ve bunu veziküller döküntü izler. Herpes zoster (zona) en sık gövdeyi içerir; ancak, vakaların %30'una kadar trigeminal sinirin dağılımı boyunca yüz veya ağızda da görülebilir. [13,14]

4.3. Herpangina ve El, Ayak, Ağız hastalığı

Coxsackie virüs enfeksiyonlarıdır. Oral ülserasyona yol açabilirler. Herpangina en çok küçük çocuklar veya genç yetişkinler arasında görülür. Boğaz ağrısı ve ateşin eşlik ettiği yumuşak damak veya tonsilde ortaya çıkabilecek küçük oral ülserasyonlar olarak kendini gösterir. El, ayak ve ağız hastalıklarında, genelde halsizlik, boğaz ağrısı ve ateş görülür. Ülseratif lezyonlar oral sahanın herhangi bir bölgesinde bulunabilir.

5. İmmünolojik Ülserler

5.1. Aftöz Ülserler

Tekli veya çok sayıda görülebilir. Kesin etiyojisi bilinmemektedir. Kalıtsal özellikleri vardır ve immün sistemdeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle kendiliğinden iyileşir. Tekrarlayan aftöz stomatitler: Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozis, çölyak hastalığı ve Crohn hastalığı gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir.[3] Üç tip klinik görünümü vardır:

- a. Minör aft: 0.5 cm'den küçük, oval, 1-5 sayı aralığında
- b. Majör aft: 0.5 cm'den büyük, düzensiz oval/krater şeklinde, 1-10 sayı aralığında
- c. Herpetiform aft: 0.5 cm'den küçük, oval, 10-100 sayı aralığında

5.2. Behçet Hastalığı.

Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından kronik, immünoinflamatuvar, vaskülitik bir multisistemik hastalık olarak tanımlanmıştır. Oral ülserler hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkarlar ve daha çok dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi oral mukozanın nonkeratinize bölgelerinde lokalize olurlar.[3]

5.3 Reiter Sendromu.

Reaktif artritir. Dildeki lezyonlar coğrafi dil şeklinde görülür.[3]

5.4 Wegener Granülomatosis

Etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen, kronik nekrotizan granülomatöz bir vaskülitir. Damak ve dişetinde ağrılı kaldırım taşı görünümlü mukozal değişiklikler ile karakterizedir.[15]

5.5. Eritema Multiforme

Çoklu oral ülserler ve deri lezyonları şeklinde klinik görünümlü bir hastalıktır. Majör formu genellikle ilaçlar tarafından tetiklenir. Sıklıkla dudak, bukkal mukoza, damak ve dil tutulumu gösterir.[3]

6. Neoplazmlar

6.1. Skuamoz Hücreli Karsinoma.

Epidemoid karsinoma olarak da bilinir. Skuamoz epitelin malign bir tümörüdür ve oral kavitenin en çok görülen malignitesidir. Etiyolojisinde en önemli etken tütün olmakla birlikte alkol, HPV 16-18, zayıf beslenme, UV gibi etkenler de bulunur. Ağrısız ülsere ve verrüköz büyüme gösterir. Yüzeyi krater görünümündedir ve kemiğe ekspansiyon ve destrüksiyon yapar.[3]

SONUÇ

Görüldüğü gibi, tekrarlayan oral ülserasyonlar çeşitli farklı etiyojilerden kaynaklanabilir ve bu nedenle teşhiste zorluk söz konusu olabilir. Lezyonların çoğunun tanısı, bazen doku biyopsisi ile birlikte, sadece klinik tabloya dayanarak konmaktadır. Ülserler sıklıkla kendi kendini sınırlar. Biopsi gibi kesin yöntemler bir kaç hafta geciktirilebilir, çünkü birçok oral ülserasyon, bu süreçte iyileşme belirtileri gösterecektir. 2 haftadan uzun süren, iyileşme belirtisi göstermeyen lezyonlar malignite ihtimali yönünden biyopsiye yönlendirilmelidir.

REFERANSLAR

1. Erdoğan, D., Kotanoğlu, H. & Dürer, T. (2016). Oral Mukozanın Ülserasyonlarında Nöralterapi, Akupunktur ve Fitoterapi ile Tedavi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 10 (1), 9-15.
2. Bascones, A., Figuero-Ruiz, E., Esparza-Gómez, GC. (2005) Oral ulcers. *Med Clin (Barc)*, 125(15), 590–597.
3. Regezi, J. A., Jordan, R. C. K.; Sciubba, J. J. (2017). *Ulcerative Conditions*. In *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations (7th Ed.)*. Elsevier
4. Ariyawardana, A. (2014). Traumatic oral mucosal lesions: a mini review and clinical update. *Oral health and dental management*. 13, 254-259.
5. Gilvetti, C., Porter, S. & Fedele, S. (2010). Traumatic chemical oral ulceration: a case report and review of the literature. *Br Dent J* 208, 297–300. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2010.295>.
6. Brooks JK. (2017). Chemical burn to the gingiva after misuse of an over-the-counter oral whitening mouthwash. *Gen Dent*, 65, 34-36.
7. Laskaris, G. (2006). *Pocket Atlas of Oral Diseases*. Thieme.
8. Titinchi, Fadi & Behardien, Nashreen & Morkel, Jean & Opperman, Johan. (2020). Perforation of the palate: report of two syphilitic gumma cases. *South African dental journal*. 75, 175-179.
9. Rodrigues GA, Qualio NP, de Macedo LD, Innocentini L, Ribeiro-Silva A, Foss NT, Frade M, Motta A. (2017) The oral cavity in leprosy: what clinicians need to know. *Oral Dis*. Sep;23(6):749-756. doi: 10.1111/odi.12582. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27606832.
10. Bist, S.S., Varshney, S., Bisht, M. et al. (2008). Isolated palate ulcer due to mucormycosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck S* 60, 79–82 <https://doi.org/10.1007/s12070-008-0025-x>.
11. Eis en D. (1998). The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 86, 432-437.
12. Kolokotronis, A., Doulas, S. (2006). Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect.*, 2:202-211.
13. Dworkin, RH., Barbano, RL., Tyring, SK., et al. (2009). A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain*. 142, 209-217.
14. Nagel, MA., Gilden D. (2013). Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol.*, 15, 439-453.

15. Dar-Odeh, N. S., Hayajneh, W. A., Abu-Hammad, O. A., Hammad, H. M., Al-Wahadneh, A. M., Bulos, N. K., Mahafzah, A. M., Shomaf, M. S., El-Maaytah, M. A., & Bakri, F. G. (2010). Orofacial findings in chronic granulomatous disease: report of twelve patients and review of the literature. *BMC research notes*, 3, 37. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-37>.

Bölüm 34

Parenteral Beslenme

Gökhan DEGE¹

Mehmet Salih YILDIRIM²

1 Dr. Öğr. Üyesi.; Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
gdege@agri.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9237-770X

2 Dr. Öğr. Üyesi.; Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
gdege@agri.edu.tr ORCID No: 0000-0001-9237-770X

ÖZET

PARENTERAL BESLENME

Parenteral beslenme, sindirim sistemi fonksiyon gösteremediğinde veya sindirim sistemi ile ilgili sorunlar nedeniyle oral/enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda tercih edilen bir beslenme yöntemidir. Bu yöntemde, bireyin gereksinim duyduğu besin öğeleri intravenöz yolla sağlanır. Yanıklar, barsak tıkanıklıkları, cerrahi müdahaleler veya ileri düzeyde sindirim sistemi hastalıkları gibi durumlar, parenteral beslenmenin gerektiği durumlar arasında yer alır (Lipman, 1998).

Bu beslenme yöntemi, hemşireler, diyetisyenler ve beslenme uzmanları gibi sağlık profesyonelleri tarafından uygulanır. Diyetisyenler ve beslenme uzmanları, hastaların parenteral beslenme gereksinimlerini değerlendirir, uygun beslenme planlarını oluşturur, intravenöz beslenme solüsyonlarını hazırlar ve hastaların durumunu yakından takip eder. Aynı zamanda, steril teknikleri kullanarak enfeksiyon riskini minimize etmeye çalışırlar ve beslenme ile ilgili potansiyel komplikasyonları erken teşhis ederek müdahale ederler (Gunter et al., 2015).

Parenteral beslenme yöntemi, çeşitli hastalıkların tedavisinde morbiditeyi azaltıcı ve yaşam kurtarıcı bir teknik olarak geliştirilmiştir. Ancak, uygun olmayan koşullarda kullanıldığında enfeksiyon riskinin artabileceği, metabolik anormalliklerin gelişebileceği ve tıbbi maliyetlerin yükselebileceği unutulmamalıdır. Sağlık profesyonelleri, hasta güvenliğini sağlamak, en iyi klinik uygulamaları takip etmek ve etkili iletişim kurmak gibi kritik roller üstlenirler. Bu yaklaşım, parenteral beslenmenin hastaların en iyi şekilde fayda sağlamasını ve olası risklerin en aza indirilmesini hedefleyen bir yöntem olarak kullanılmasını amaçlar (Solomon et al., 2019).

Endikasyonlar

Enteral veya oral beslenmenin mümkün olmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda Parenteral Beslenme (PB) gereklidir. Avrupa ve Amerika'nın kılavuzları, beslenme desteği gerektiğinde, işlevsel ve erişilebilir bir sindirim sistemine sahip hastalarda, PB yerine Enteral Nutrisyon'u (EN) önerir (Seres, Valcarcel, & Guillaume, 2013). Yetişkinlerdeki PB'nin temel endikasyonları, hastalıklar veya tedavilere bağlı bağırsak yetmezliği (örneğin kısa bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, bağırsak psödo-obstrüksiyonu, radyasyon enteriti), yüksek debili fistüller, ciddi bağırsak tıkanıklığı veya erişilemeyen sindirim yolu gibi durumlar arasında yer alır. Bağırsak yetmezliği (BY), vücudun ihtiyaç duyduğu besin maddelerinin yetersiz emilimi olarak tanımlanır (O'Keefe et al., 2006). Makro besinlerin veya su ve elektrolitlerin yetersiz emilimi sonucu oluşan BY, parenteral takviyeyi gerektirebilir. Ayrıca,

tip I (akut) hastalarda tipik olarak kısa süreli hastane içi PB gerektiren hastalar tip II (uzamış akut) ve tip III (kronik) hastalara ayrılır. Tip II hastalar haftalar, tip III hastalar ise aylar veya yıllar boyunca PB alırlar (Berlana, 2022). Kronik BY'nin en yaygın sebepleri, mezenterik iskemi, cerrahi komplikasyonlar, bağırsak psödo-obstrüksiyonu ve radyasyon enteriti gibi hastalıklar veya durumlar PB'nin en sık endikasyonları arasındadır.

Yetersiz beslenme sonuçları olumsuz etkileyebileceğinden, yetersiz beslenme riski taşıyan veya malnütrisyon riski bulunan hastalarda beslenme desteği gereklidir (Dent, Wright, Woo, & Hoogendijk, 2023). Fonksiyonel olmayan veya ulaşılamayan sindirim sistemi olan hastalar için PB endikasyonu vardır. Kritik hastalarda, cerrahi ve/veya kanser hastalarında yatan hastalarda malnütrisyon sıklığı yüksektir. PB'nin doğru kullanımı, potansiyel komplikasyon riskini azaltırken klinik faydayı en üst düzeye çıkarır. PB'nin endikasyonları ve hedefleri açıkça belirlenmeli ve enteral bir yolun mevcut olup olmadığı sık sık gözden geçirilmelidir; bu, komplikasyon riskini en aza indirirken yeterli beslenmenin sağlanmasını amaçlar. Ancak PB kullanımı, yalnızca tıbbi tanıya veya hastalık durumuna dayandırılmamalıdır. EN'nin uygulanabilirliğinin detaylı bir değerlendirmesi yapılmalı ve PB, yeterli EN'nin sağlanamadığı klinik durumlar için rezerve edilmelidir. Bunun yanı sıra, oral beslenme veya EN ile hastaların gereksinimlerinin %60'tan azını aldığı klinik durumlar da mevcuttur. Bu gibi durumlarda, tahmini beslenme gereksinimlerini karşılamak için ek PB gerekebilir. Örneğin, kronik BY'e sahip, yeterli beslenmeyi sağlayamayan ve haftada 7 günden az evde ek PB alan bir hasta tipik bir durumdur (Talebi et al., 2023).

PB'nin başlama zamanlaması, mevcut verilere göre belirlense de, hala tartışmalı bir konudur. Klinik kılavuzlar, 7 gün içinde yeterli beslenme sağlanamayacak olan iyi beslenmiş hastalarda (tam veya ek PB) PB'ye başlanmasını önermektedir (Singer et al., 2009). Yetersiz beslenme riski taşıyan hastalarda, yeterli oral beslenme veya EN mümkün değilse, kılavuzlar daha erken, genellikle 3-6 gün içinde PB'ye başlanmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca, malnütrisyonlu hastalarda oral beslenme veya EN yetersiz veya imkansızsa, mümkün olan en kısa sürede PB'ye başlanması önerilir (National Collaborating Centre for Acute, 2006).

Beslenme destek ekiplerinin oluşturulması, uygunsuz PB kullanımının azalmasını yanı sıra komplikasyonları ve PB ile ilişkili maliyetleri düşürdüğünü göstermiştir. Uygunsuz kullanımı tanımlamak için 7 gün eşiği bazı tartışmalara yol açabilir ve sonuçların gözden geçirilmesini gerektirebilir. Ancak kılavuzlar, yalnızca 7 günden daha uzun süreli PB gerektiği durumlar için PB başlatılmasını önerir. Uygun olmayan PB kullanımı, EPANIC çalışması gibi bazı araştırmalarda

da görüldüğü gibi komplikasyon riskini artırarak hastaneye yatış ve morbidite oranlarını yükseltebilir (Vanderheyden et al., 2012). Bu çalışma elektif cerrahide sıkı PB değerlendirmesinin önemini vurgulamakta ve bağırsak yetmezliği dışındaki PB kullanımının önemli yan etkilerini ortaya koymaktadır.

Pratik Öneriler/Anahtar Noktalar

Hastaneye yatan tüm hastalar düzenli olarak malnütrisyon riski açısından taranmalıdır, özellikle potansiyel PB adayları için.

PB acil bir tedavi değildir; başlamadan önce hastanın enteral yolu araştırılmalı ve sık sık revizyonlarla elektif olarak planlanmalıdır.

PB başlatma kararlarına rehberlik edecek destek politikaları ve prosedürleri oluşturulmalıdır. Ayrıca, PB'nin doğru ve etkili şekilde kullanılmasını sağlamak için kalite geliştirme süreçleri uygulanmalıdır.

Gelecekteki araştırmalar, homojen bir hasta popülasyonunu içeren ve parantral beslenmenin optimal zamanlamasını, klinik sonuçlarını, beslenme sonuçlarını ve maliyet etkilerini belirlemeye odaklanmalıdır. Ayrıca, gelişen teknolojiyle birlikte fiziksel aktivite yapmanın yöntemleri çeşitlenmekte ve bu çeşitlilik nörolojik hastalıklar da dâhil olmak üzere tüm bireyler için önemli hâle gelmektedir (D. A. Yılmaz, 2022, 2023).

Vasküler Erişim ve Yönetim

Damar Yolu

Çoğu parenteral beslenme (PB) ile ilişkili komplikasyonlar, doğrudan bir vasküler erişim cihazının (VEC) varlığına bağlıdır. Bu tür komplikasyonları önlemek veya minimize etmek için doğru VEC seçimi ve yerleştirilmesi son derece önemlidir. Merkezi bir VEC kullanmak, periferik PB'ye göre birçok teknik sorunun önüne geçebilir. Ancak merkezi PB'ye bağlı yan etkiler hala varlığını sürdürmektedir (Ryder, 2006). Bir kateterin santral veya periferik olarak yerleştirilmesi, yerleştirme sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek riskler taşır.

Periferik VEC'ler, seyreltilmiş besin karışımlarının uygulanması için uygun olabilir. Genellikle, periferik PB formülleri 750 ile 900 mOsm/L arasında değişir, bu da damarın bu tür infüzyonları tolere edemeyeceği anlamına gelir (Petitcollin, Duval, Bouissou, & Bourgoïn, 2016). (Petitcollin et al., 2016). Bu formülasyonlar, düşük dekstroz konsantrasyonundan ve artmış ozmolariteden kaynaklanır. Bu nedenle, sıvı kısıtlaması olan hastalar, enerji gereksinimlerini karşılamak için periferik parenteral beslenme (PPB) alırken aşırı sıvı yüklenmesi riski nedeniyle PPB almamalıdır. Periferik VEC'lerin sınırlı güvenilirliği nedeniyle sıkça flebit ve ekztravazasyon gibi sorunlar yaşanabilir; bu nedenle kısa

sürekli tedavilerde (10-14 gün arası) periferik PB önerilir. PPB'nin daha düşük dekstroz ve protein içeriği nedeniyle yeterli beslenme gereksinimlerini karşılaması daha zor olabilir. Bu nedenle, hastanın klinik durumu merkezi bir VEC gerektirmediğinde, PPB daha çok destekleyici veya geçişli beslenme tedavisi olarak kullanılabilir (Mundi, Nystrom, Hurley, & McMahan, 2017).

Orta hat kateterleri, üst ekstremitelerin periferik damarlarına yerleştirilen VEC'lerdir. Bu kateterler daha derine oturur ve periferik PB'ye kıyasla daha düşük flebit oranlarına neden olabilir. Ancak orta hat VEC'leri hala flebite karşı hassastır ve daha derin yerleşimleri ilgili bulguları maskeleyebilir (Spina et al., 2018). Yaş da flebit gelişimini etkileyebilir; yetişkinler, özellikle yaşlılar, pediatrik hastalara kıyasla flebite daha yatkındır. Bu nedenle, pediatrik hastalar için periferik PB'yi <900 mOsm/L ve yetişkinler için <800-850 mOsm/L ile sınırlamak mantıklıdır (Berlana, 2022; Safdieh & Rudominer, 2006).

Hiperozmolar PB karışımları için merkezi bir VEC gereklidir. Yaygın yerleştirme yerleri arasında subklavyen, iç juguler, femoral, sefalik ve bazilik damarlar bulunur. Femoral ven kullanılabilir, ancak kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (CRBSI) ve tromboz riski daha yüksektir (G. Yılmaz et al., 2007). Merkezi VEC'ler, çözelti uygulamasına pH, ozmolarite veya hacim kısıtlamaları getirmez. Yeni yerleştirilen merkezi VEC'lerin doğru konumlandırıldığından emin olmak için radyografik veya ultrasonografi rehberliği kullanılmalıdır. Bu noktada, VEC yerleştirme işleminde ultrason kullanımı, komplikasyonları azaltmak ve işlem güvenliğini artırmak için güçlü bir tavsiye olarak kabul edilir (Takashima, Schults, Mihala, Corley, & Ullman, 2018).

Merkezi bir VEC seçerken, enfeksiyon riski, hastanın tıbbi durumu, diğer intravenöz tedaviler, PB süresi, uygulama ayarı ve VEC bakımı gibi faktörleri göz önünde bulundurmak önemlidir.

Yönetim

Hastanede yatan hastalar arasında çoğunluğu oluşturan kısa süreli parental beslenme (PB) gerektiren hastalar, genellikle 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde PB alırlar. Bu süreklilik, infüzyon hızını düşürerek glikoz ve sıvı yüklenmesini minimize eder. Ancak evde PB uygulaması genellikle döngüsel (süreksiz) bir programla gerçekleştirilir. Günün veya gecenin belirli zaman dilimlerinde yapılan bu döngüsel uygulama, hastaya intravenöz tüp ve pompa ekipmanından aralıklarla özgürlük sağlar (Guenter, Hicks, & Simmons, 2009). Döngüsel PB uygulaması ayrıca PB ile ilişkili karaciğer bozukluklarını yönetmek amacıyla da kullanılmıştır (Berlana, 2022). Döngüsel uygulama önerildiğinde, infüzyon hızlarının artmasıyla ilişkilendirilen hiperglisemi ve infüzyonun kesilmesi

durumunda ise hipoglisemi riskini önlemek için glisemik seviyelerin yakından takip edilmesi önemlidir.

Partikül ve çökeltilerin ayrı ayrı infüzyonu sırasında ortaya çıkan riskleri göz önünde bulundurarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde PB sırasında iç hat filtrelerinin kullanılması önerilmiştir (Hardy & Puzovic, 2009). Bu riski azaltma amacıyla yapılan öneriler, özellikle yüksek yan etki riskine sahip hastalarda (örneğin kritik durumda olan hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, yenidoğanlar) PB infüzyonu sırasında iç hat filtresi kullanımını tavsiye etmektedir. Pediyatrik PB için yapılan kılavuzlar, iç hat filtrelerinin kullanımını kesin bir şekilde önermektedir (Lapillonne et al., 2018). Lipit içeren karışımlar için 1.2 mikron boyutlu sıralı bir filtre uygun kabul edilirken, lipit içermeyen karışımlar için 0.22 mikron boyutlu bir filtre kullanılabilir. Lipit ayrı olarak infüze edildiğinde, kontaminasyon ve enfeksiyon risklerini minimize etmek için tek bir kabın maksimum 12 saat boyunca infüzyon edilmesi önerilirken, ayrı ayrı infüze edilen lipit genellikle 24 saatten daha uzun bir süre boyunca infüzyon edilir. Ancak lipit ayrı ayrı infüze edilmesi, kateterle ilişkili enfeksiyon riskini ve maliyetleri artıracak çoklu manipülasyonlara yol açabilir (Boullata, Berlana, Pietka, Klek, & Martindale, 2020).

PB karışımlarının depolanması ve uygulanması sırasında, karışımların içerdikleri özel bileşenlerin fotodegradasyonu nedeniyle ışıktan korunması gerekmektedir (Farhan, McCallion, Bennett, Cram, & O'Brien, 2023). Toksik bozunmaya neden olabilen bileşenlerin (özellikle lipitler ve vitaminler) negatif etkilerini önlemek amacıyla pediatrik PB'de fotokoruma uygulaması gerektiği konusunda genel bir görüş birliği vardır. Yetişkinler için kullanılan bileşenler de foto-oksidasyona duyarlı olduğundan, bu öneri yetişkin hastaların PB uygulamalarını da içermelidir. Ayrıca oksidasyonu engellemek için çok katmanlı torbaların kullanılması da önerilmektedir (Allwood & Martin, 2000).

Pratik Öneriler/Anahtar Noktalar

VEC Seçimi ve Yerleştirme Protokolleri: VEC seçimini hastanın risk profiline, potansiyel faydalara ve klinik faktörlere göre kişiselleştirin. VEC yerleştirme protokollerini standartlaştırarak, en uygun VEC konumunu belirlemek için gereken adımları netleştirin. PB başlatmadan önce hastanın optimum VEC konumunu doğrulayın.

Hat İçi Filtrelerin Kullanımı: Uygulama sırasında uygun hat içi filtreler kullanarak partikül ve çökeltilerin infüzyonunu engelleyin. Özellikle lipid uygulamaları için ek hatlardan kaçınin ve uygun filtrelere öncelik verin. Bu, hastanın güvenli ve etkili bir şekilde PB almasını sağlayacaktır.

Geliştirilmiş VEC ve Uygulama Kitleri: Gelecekteki araştırmalar, daha basit ve daha güvenli VEC yerleştirme prosedürleri ve uygulama kitleri geliştirmeye odaklanmalıdır. Bu, hem sağlık profesyonelleri için iş yükünü azaltabilir hem de hastaların PB alımını daha konforlu hale getirebilir.

Partikül Birikimi ve Sıralı Filtrelerin Etkileri: Özellikle hayati organlarda partikül birikiminin etkilerini ve sıralı filtrelerin sağladığı faydaları araştırmak önemlidir. Bu tür araştırmalar, PB uygulamasının uzun vadeli etkilerini anlamamıza ve hastaların sağlık sonuçlarını iyileştirmemize yardımcı olabilir.

Bu öneriler, parental beslenme yönetiminde daha güvenli, etkili ve kişiye özgü yaklaşımların benimsenmesine yardımcı olabilir. Hastaların sağlık sonuçlarını optimize etmek için sürekli gelişen tıbbi uygulamalar ve araştırmaların yakından takip edilmesi önemlidir.

PB Katkularının Bileşimi

Parenteral beslenme (PB) gerektiğinde, besin eksikliklerini önlemek amacıyla karmaşık bir beslenme solüsyonu önerilir. PB'nin bileşenleri arasında sıvılar, makro besinler (amino asitler, karbonhidratlar ve lipid emülsiyonları) ve mikro besinler (elektrolitler, vitaminler ve eser elementler) bulunur. PB reğetesini yazan kişi, PB için uygun endikasyonları, vasküler erişim cihazlarını (hem periferik hem de merkezi) ve bunlarla ilişkili komplikasyonları bilmeli ve her bir makro besin ve mikro besin öğesinin doğru miktarları hakkında bilgi sahibi olmalıdır (Berlana, 2022).

Tarihsel olarak, PB karbonhidrat solüsyonları, amino asit hidrolizatları ve intravenöz yağ emülsiyonları (IVFE) içeren ayrı şişeler kullanılarak uygulandı. Ancak, bu sistem, birden fazla intravenöz hattına ihtiyaç duyulması nedeniyle daha yüksek maliyetler ve enfeksiyon riskleri ile ilişkilendirilmiştir. PB uygulamasına yönelik diğer sistemler, ikili bir sistem (amino asitler ve glikoz içeren) veya hepsi bir arada sistem (amino asitler, yağ ve karbonhidratlar içeren) içerir. İkili sistemde, tek bir torbada amino asitleri ve glikozu içeren lipid ürünü ayrı olarak uygulanır. Hepsi bir arada sistemde ise, tüm besinler tek bir torbada birleştirilir ve aynı anda infüze edilir (Russell & Wischmeyer, 2018).

Orta hat kateterleri hastane ortamlarında PB uygulamasının popüleriği arttıka, özellikle akut pankreatit, inflamatuvar barsak hastalığı ve cerrahi hastalıklarda perioperatif parenteral beslenme kullanımını da artmaktadır. Ancak düşük makro besin konsantrasyonları, büyük sıvı hacimleri ve flebit riski gibi dezavantajlar, yeterli beslenmenin sağlanmasını sınırlayabilir. PB bileşimi için iki birleştirme seğeneği bulunmaktadır: hastane eczanesi bileşik torbalar (HPCB) ve ticari çok bölmeli torbalar (MCB). HPCB'ler özelleştirilmiş PB ihtiyaçını karşılayabilmek için eczane tarafından günlük olarak hazırlanmalıdır. MCB'ler

ise daha düşük maliyet, zaman, işçilik ve daha az hata gibi avantajlar sunar. Ayrıca, MCB'ler, özel elektrolitler ve besinler içerebilme potansiyeline sahiptir (Prieto, Díaz, & García, 1996). PB hazırlamak için amino asitler için \geq %4, dekstroz için \geq %10 ve lipidler için \geq %2 nihai makro besin konsantrasyonları önerilirken, PPB formülasyonları daha düşük amino asit konsantrasyonları kullanılabilir. Sonuç olarak, parenteral beslenme solüsyonlarının bileşimi ve uygulaması, hastanın durumuna, besin ihtiyaçlarına ve kullanılabilirlik faktörlerine bağlı olarak dikkatlice değerlendirilmelidir (Blackmer & Partipilo, 2015).

Uyumluluk sorunları, parenteral beslenme (PB) karışımlarının bileşimi ve stabilitesi açısından önemli bir konudur. En yaygın uyumluluk sorunları şunları içermektedir (Boullata et al., 2022):

Kalsiyum ve fosfor: PB karışımında uyumsuz tuz kombinasyonlarının bir araya gelmesi, katı çökeltilerin oluşmasına yol açabilir. Bu çökelti oluşumu, sıcaklık, maruz kalma süresi, pH ve bileşenlerin karıştırılma sırası gibi faktörlerden etkilenir. Organik tuzlar olan kalsiyum glukonat (kalsiyum için) ve sodyum gliserofosfat (fosfor için), inorganik benzerlerine göre daha karardır.

Bikarbonat tuzları: PB katkıları ile uyumsuzluk nedeniyle bikarbonat tuzlarından kaçınılmalıdır. İhtiyaç duyulursa, asetat tuzları alternatif olarak kullanılabilir.

İlaç katkı maddeleri: Bazı ilaçların PB ile uyumlu olup olmadığına dair bazı veriler olsa da, PB'nin bir ilaç verme yöntemi olarak kullanılması önerilmez.

Karışım kararlılığı: Bazı besinler, diğer besinlerin kararlılığını etkileyebilir. Bu da karışımın uzun süreli stabilitesini etkiler. Kararlılık faktörleri şunlardır:

Sıcaklık: Yüksek sıcaklıklar, kalsiyum-fosfat çökeltisi oluşma riskini artırabilir ve bazı amino asitlerin bozulmasına neden olabilir.

pH: İntravenöz yağ emülsiyonunun stabilitesi için ideal pH 6 ile 9 arasında iken, kalsiyum fosfat çözünürlüğü daha düşük pH değerlerinde daha iyidir.

Işık ve oksijen maruziyeti: Bu faktörler, belirli vitaminlerin ve amino asitlerin bozulma hızını artırabilir.

Hepsi bir arada karışımlar: Karışımın tüm bileşenlerini içeren torbalar, kararlılık üzerinde daha fazla etki yapabilir. Bu nedenle, uyumluluk yönergeleri daha dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Vitaminler: Vitamin stabilitesi genellikle ışık maruziyeti ve zaman faktörüne bağlı olarak değişebilir.

Kompozisyon: PB'nin bileşimi, uyumluluk sorunlarına yol açabilir.

İster çok bölmeli torbalar (MCB'ler) kullanılsın ister özelleştirilmiş PB olsun, hem PB reçetesi yazılırken hem de karışım yapılırken hastanın klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Eczacılar, bileşim ve güvenli PB iletimi ile ilgili tüm

yönergeleri, standartları, doğrulanmış yöntemleri ve tavsiyeleri sıkı bir şekilde takip etmelidir. Bu, otomatik bir birleştirme cihazı, manuel karışım veya MCB'lerin kullanımından bağımsız olarak geçerlidir.

Protein ve enerji gereksinimleri için standart aralıklar, obezite durumlarına göre ayarlanmış dozaj ağırlığını dikkate almaktadır. Protein dışı kaloriler genellikle %50 ila %80 karbonhidrat ve %20 ila %50 lipid şeklinde dağıtılır. Tamamlayıcı PB veya oral, enteral ve PB kombinasyonu durumlarında, toplam enerji ve protein alımı dikkate alınmalıdır (Berlana, 2022).

Proteinler

PB gerektiren hastalarda, protein ihtiyacı genellikle intravenöz steril serbest amino asit çözeltileri kullanılarak karşılanır ve aynı zamanda enerji sağlar (1 g amino asit yaklaşık 4 kcal/g enerji sağlar) (Iacone et al., 2020). Amino asitler, protein sentezi için nitrojen kaynağı olarak işlev görür ve hastalığın yol açabileceği protein kaybını telafi etmek amacıyla kullanılır. Amino asit çözeltilerinin azot içeriği, genellikle %16 azot içerdikleri kabul edilen bir konsantrasyon olan (1 g azot, 6.25 g proteine eşdeğer) değeri içerir (Gannon & Nuttall, 2010). Optimal azot dengesini sağlamak için, amino asitlerin oksidasyonunu önlemek ve yeterli protein olmayan enerji kaynakları sağlamak önemlidir. Azot oranına bağlı olarak protein olmayan kalori, stresi olmayan PB hastaları için tipik olarak 125 ila 225 kcal/g N arasında değişir (Iacone et al., 2020). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) yönergelerine göre, kritik hastalar için önerilen protein dışı kalori/azot oranı 70:1 ila 100:1 arasında, obezler için ise 30:1 ila 50:1 arasında değişir (Iacone et al., 2020).

Ticari amino asit çözeltileri, gerekli nitrojen miktarını sağlamak üzere hem esansiyel hem de esansiyel olmayan amino asitleri içerir. Bu çözeltiler, esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitleri değişen oranlarda içerseler de, tipik dozlar gerekli esansiyel amino asit dozunu sağlayacak şekilde formüle edilmiştir. Genel olarak, standart protein dozu sağlıklı, stresi olmayan hastalar için 1 g/kg vücut ağırlığıdır (Moreno-Fernández et al., 2018).

Akut böbrek yetmezliği durumlarında, önerilen protein dozu renal replasman tedavisi almadan 0.6-0.8 g/kg/gün ve kronik böbrek yetmezliği durumunda 0.8-1 g/kg/gün olarak önerilmektedir. Böbrek Yetmezliği vücuttaki elektrolit dengesizliklerine, kan basıncının yükselmesine ve diğer sağlık sorunlarına yol açan bir durumdur (Okyar, Yilmaz, Yildirim, & Yildiz, 2022). Renal replasman tedavisi uygulandığında, önerilen doz hemodiyaliz ile 1.2-1.5 g/kg/gün, sürekli renal replasman tedavisi ile ise 1.3-2 g/kg/gün olarak artırılır (de Luis & Bustamante, 2008). Akut böbrek hasarı durumlarında standart amino asit PB

formülasyonlarının kullanımı şu an önerilmemektedir, çünkü bu bağlamda özel PB formülasyonlarının kullanımını destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir.

Dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar) yüksek miktarlarda içerirken, aromatik amino asitler (fenilalanin ve tirozin), metiyonin ve triptofan gibi diğer amino asitleri daha düşük miktarlarda içeren amino asit karışımları ticari olarak mevcuttur. Bu formülasyon, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda önerilen bir seçenektir. Ancak, kılavuzlar, karaciğer hastalığı olan kritik hastalarda standart amino asit karışımlarına kıyasla BCAA ile zenginleştirilmiş formülasyonların üstünlüğünü destekleyen kesin kanıtların eksik olduğunu göstermektedir. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), hepatik ensefalopatisi olan hastalar için BCAA ile zenginleştirilmiş formüller önerse de, bu konuda daha fazla araştırmanın gerektiği belirtilmektedir (Berger et al., 2022).

Karbonhidratlar

En yaygın olarak kullanılan karbonhidrat substratı, hidratlı formunda 3.4 kcal/g karbonhidrat sağlayan dekstrozdur. Bu özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada gibi ülkelerde tercih edilen bir yaklaşımdır. Diğer yandan, Avrupa'da öncelikle kullanılan hidratlanmamış dekstroz formu ise 4 kcal/g karbonhidrat sağlar. Karbonhidratlar genellikle günlük toplam kalori alımının %50-60'ına katkı sağlar. Ancak, yaşlanma, karaciğer hastalığı, sepsis, stresli durumlar (travma, yanıklar veya ameliyat gibi) ve bazı ilaçlar (örneğin kortikosteroidler, takrolimus) gibi faktörler glikoz kullanımını azaltabilir (Peterson & Jovanovic-Peterson, 1991).

Diyet referans alımlarına göre, sağlıklı hastalar için en az 130 g karbonhidrat alımı önerilir. Oksidasyon hızı aşıldığında hiperglisemik atakları önlemek için, yetişkin hastalarda sürekli dekstroz infüzyon hızları 4–7 mg/kg/dakika aralığında tutulmalıdır (Rosmarin, Wardlaw, & Mirtallo, 1996). Bu, glukoz seviyelerinin istenmeyen yükselmelerini engellemek ve hiperglisemi riskini azaltmak amacıyla yapılır.

Lipitler

Lipit emülsiyonları, parenteral beslemenin (PB) önemli bir bileşenini oluştururlar çünkü esansiyel yağ asitleri sağlarlar ve glikoza olan bağımlılığı azaltarak birincil olmayan protein enerji kaynağı sağlarlar. Ticari olarak temin edilebilen intravenöz yağ emülsiyonları (IVFE'ler) genellikle %20 konsantrasyonunda bulunur. Her bir gram yağ, normalde 9 kcal katkı sağlasa da, IVFE'ye gliserol eklenmesi nedeniyle %20 IVFE'deki her bir gram yağ, 10 kcal değerine eşdeğerdir. Lipitler, genellikle toplam günlük kalori alımının %20-

30'unu oluşturur. Ancak, aşırı lipid alımı hipertrigliseridemiye ve aşırı yağ yükü sendromuna yol açabilir. Bu nedenle, lipid yüklenmesini kontrol etmek için IVFE dozları genellikle 1 g/kg vücut ağırlığı/gün ile sınırlandırılır (Mundi et al., 2017).

İlk olarak soya fasulyesi yağı ve yumurta sarısının karışımına dayanan lipit emülsiyonları, piyasada ilk bulunanlar arasındadır. Modern IVFE'ler ise soya fasulyesi, aspir, hindistancevizi, zeytin veya balık yağı gibi kaynaklardan elde edilir. Soya fasulyesi bazlı IVFE'ler, özellikle esansiyel yağ asitleri olmak üzere çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından zengin olup, aynı zamanda yüksek düzeyde fitosterol içerirler. Hindistan cevizi yağı IVFE'de orta zincirli trigliseritlerin (MCT'ler) kaynağıdır, ancak esansiyel yağ asitleri içermez. Benzer şekilde, zeytinyağları da düşük esansiyel yağ asitleri içeriğine sahip olduğundan, bir soya fasulyesi bazıyla karıştırılması gerekebilir. Balık yağı ise omega-3 yağ asitleri ve alfa-tokoferol içerir, ancak esansiyel yağ asitleri içermez (Hoffmann et al., 2014).

Lipit emülsiyonlarının biyolojik etkileri, içerdikleri yağ asidi bileşimine bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Sadece soya fasulyesi yağı içeren emülsiyonlar, enflamasyonu teşvik eden ve hücrel bağışıklığı baskılayan araşidonik asite (AA) dönüşen yüksek konsantrasyonlarda omega-6 PUFA linoleik asit içerirler. Hindistan cevizi yağı veya hurma yağı gibi kaynaklardan elde edilen orta zincirli trigliseritler daha az inflamatuvar olarak kabul edilir. Balık yağı bazlı emülsiyonlar ise antiinflamatuvar, immünomodülatör ve antioksidatif özellikleri ile bilinen omega-3 PUFA'lar açısından zengindir. Bu Omega-3 PUFA'lar, genellikle enflamasyonun lipid aracılığı olan eikosanoidleri üreten yollarda omega-6 PUFA AA ile rekabet ederler. Bu rekabet, balık yağının antiinflamatuvar etkisine ve daha az proinflamatuvar eikozanoid üretimine katkıda bulunur. Klinik veriler, Omega-3 PUFA'ların bağışıklık sistemi, organ fonksiyonu, cerrahi iyileşme ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi durumlardaki olumlu etkilerini göstermektedir. Saf balık yağı veya balık yağı ile zenginleştirilmiş IVFE'lerin kullanımı, karaciğer fonksiyon bozukluğu riskinin azalması ve karaciğer anormalliklerinin düzeltilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Miles, Childs, & Calder, 2021).

Mikrobesinler: Elektrolitler, Vitaminler ve İz Elementler

Mikrobesinler olarak adlandırılan elektrolitler, vitaminler ve iz elementler, parenteral besleme (PB) solüsyonlarının önemli bir parçasını oluşturur. Bu mikrobesinlerin önerilen aralıkları, normal organ fonksiyonu ve kayıplar göz önünde bulundurularak yaşa özgü kriterlere göre belirlenir. Ancak uyumluluk endişeleri nedeniyle, elektrolit içeriği de sınırlanabilir. Sıvı ve elektrolit gereksinimleri hastanın böbrek fonksiyonu, sıvı dengesi, elektrolit seviyeleri, genel sağlık durumu ve kayıplara bağlı olarak değişir (Buchman et al., 2009). Bu

nedenle, bir PB solüsyonu reçete edilmeden önce temel serum elektrolit ölçümlerinin yapılması önerilir ve buna göre elektrolit içerikleri belirlenmelidir. Ayrıca, hastanın kullandığı ilaçlar elektrolit seviyelerini etkileyebilir ve PB bileşiminin oluşturulması sırasında bu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Elektrolit dengesizlikleri, hiperkalemi, hipermagnezemi ve hiperfosfatemi gibi durumlarla sonuçlanabilecek böbrek fonksiyonunun bozulması, ilaç kullanımı veya aşırı IV elektrolit yüklemesi gibi faktörlerden kaynaklanabilir (Berlana, 2022; Cagiran, Yılmaz, Atay, & Dege, 2023). Özellikle kritik durumda olan hastalar ve yetersiz beslenen hastalar için düzenli serum elektrolit seviyelerinin izlenmesi hayati öneme sahiptir. Mevcut rehberler, aşırı yüklenme riski olmadığı sürece, PB solüsyonlarına rutin olarak dahil edilen vitaminlerin ve iz elementlerin günlük olarak verilmesini önerir; ancak belirli bir eksiklik olmadan yüksek dozda mikrobesein verilmesinden kaçınılması gerektiğini belirtir (Berger et al., 2022).

Pratik Öneriler/Anahtar Noktalar

Protein dozajı konusundaki tartışmalar devam ediyor. Genel olarak, böbrek yetmezliği olmadığında 1-1.2 g/kg/gün protein dozu makul bir seçenektir.

Lipit emülsiyonları çeşitli yağ asitlerini içerir. Özellikle yalnızca soya fasulyesi yağından elde edilen emülsiyonlar, yüksek miktarda omega-6 yağ asitleri ve fitosteroller içerir. Son zamanlarda geliştirilen emülsiyonlar, fitosterol içeriğini azaltarak alternatif yağlarla (örneğin MCT, zeytin ve balık yağı gibi) değiştirilmiş ve omega-9 ve omega-3 yağ asitlerinin içeriği artırılmıştır.

Elektrolit ve sıvı dengesizliklerini yönetmek için, böbrek fonksiyonu ve sıvı-elektrolit kayıplarının düzenli olarak izlenmesi önemlidir. Bu özellikle tüm PB alan hastalar için geçerlidir.

Gelecekteki araştırmalar, renal replasman tedavisiyle ilişkilendirilen optimal protein dozajının belirlenmesine odaklanmalıdır. Bu, böbrek fonksiyonunun dikkate alındığı PB reçetelerinin daha iyi optimize edilmesine yardımcı olabilir.

SONUÇ

Parenteral beslenme (PB), hastaların ağız yoluyla beslenemediği veya yetersiz beslendiği durumlarda hayati bir destek sağlayan önemli bir tıbbi müdahaledir. PB, karmaşık bir bileşenler bütünü olarak ele alınmalıdır, çünkü hastanın ihtiyaçlarına uygun doğru bileşenlerin seçimi ve karıştırılması gerekmektedir. Protein, karbonhidrat, lipit, elektrolitler, vitaminler ve eser elementler gibi bileşenlerin uygun kombinasyonu, hastanın klinik durumu, beslenme gereksinimleri ve uzun vadeli sonuçları açısından büyük önem taşır. Pratik öneriler, kılavuzlar ve gelecekteki araştırmalar, PB'nin etkili ve güvenli bir

şekilde uygulanması için kritik bilgiler sunmaktadır. PB'nin optimal sonuçlar elde etmek için multidisipliner bir yaklaşım, hastanın bireysel gereksinimlerini karşılayacak şekilde uyarlanmış reçeteler ve dikkatli izleme gerektiren karmaşık bir süreç olduğu unutulmamalıdır.

REFERANSLAR

1. Allwood, M. C., & Martin, H. J. (2000). The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr*, *19*(5), 339-342. doi:10.1054/clnu.2000.0109
2. Berger, M. M., Shenkin, A., Schweinlin, A., Amrein, K., Augsburg, M., Biesalski, H. K., . . . Cuerda, C. (2022). ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*, *41*(6), 1357-1424. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015
3. Berlana, D. (2022). Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*, *14*(21). doi:10.3390/nu14214480
4. Blackmer, A. B., & Partipilo, M. L. (2015). Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. *Nutr Clin Pract*, *30*(3), 337-343. doi:10.1177/0884533615580596
5. Boullata, J. I., Berlana, D., Pietka, M., Klek, S., & Martindale, R. (2020). Use of Intravenous Lipid Emulsions With Parenteral Nutrition: Practical Handling Aspects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *44* Suppl 1, S74-s81. doi:10.1002/jpen.1737
6. Boullata, J. I., Mirtallo, J. M., Sacks, G. S., Salman, G., Gura, K., Canada, T., & Maguire, A. (2022). Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *46*(2), 273-299. doi:10.1002/jpen.2306
7. Buchman, A. L., Howard, L. J., Guenter, P., Nishikawa, R. A., Compher, C. W., & Tappenden, K. A. (2009). Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology*, *137*(5 Suppl), S1-6. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.001
8. Cagiran, İ. H., Yilmaz, D. A., Atay, M. E., & Dege, G. (2023). Comparison of Natural Mineral Water From Agri Province With Sports Drinks. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*, *6*(1), 27-36. doi:<https://doi.org/10.38021/asbid.1161264>
9. de Luis, D., & Bustamante, J. (2008). [Nutritional aspects in renal failure]. *Nefrologia*, *28*(3), 333-342.
10. Dent, E., Wright, O. R. L., Woo, J., & Hoogendijk, E. O. (2023). Malnutrition in older adults. *Lancet*, *401*(10380), 951-966. doi:10.1016/s0140-6736(22)02612-5
11. Farhan, M., McCallion, N., Bennett, J., Cram, A., & O'Brien, F. (2023). Stability and compatibility of parenteral nutrition solutions; a review of influencing factors. *Eur J Pharm Biopharm*, *187*, 87-95. doi:10.1016/j.ejpb.2023.04.002

12. Gannon, M. C., & Nuttall, F. Q. (2010). Amino acid ingestion and glucose metabolism--a review. *IUBMB Life*, 62(9), 660-668. doi:10.1002/iub.375
13. Guenter, P., Boullata, J. I., Ayers, P., Gervasio, J., Malone, A., Raymond, E., . . . Seres, D. (2015). Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Prescribing: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Model. *Nutr Clin Pract*, 30(4), 570-576. doi:10.1177/0884533615591167
14. Guenter, P., Hicks, R. W., & Simmons, D. (2009). Enteral feeding misconnections: an update. *Nutr Clin Pract*, 24(3), 325-334. doi:10.1177/0884533609335174
15. Hardy, G., & Puzovic, M. (2009). Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions. *Nutr Clin Pract*, 24(5), 616-625. doi:10.1177/0884533609342445
16. Hoffmann, K. M., Grabowski, M., Rödl, S., Deutschmann, A., Schwantzer, G., Sovinz, P., . . . Hauer, A. C. (2014). Short-term intravenous fish-oil emulsions in pediatric oncologic patients--effect on liver parameters. *Nutr Cancer*, 66(6), 1070-1076. doi:10.1080/01635581.2014.916316
17. Iacone, R., Scanzano, C., Santarpia, L., Cioffi, I., Contaldo, F., & Pasanisi, F. (2020). Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Nutrients*, 12(3). doi:10.3390/nu12030772
18. Lapillonne, A., Fidler Mis, N., Goulet, O., van den Akker, C. H. P., Wu, J., & Koletzko, B. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr*, 37(6 Pt B), 2324-2336. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.946
19. Lipman, T. O. (1998). Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 22(3), 167-182. doi:10.1177/0148607198022003167
20. Miles, E. A., Childs, C. E., & Calder, P. C. (2021). Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(1). doi:10.3390/nu13010247
21. Moreno-Fernández, S., Garcés-Rimón, M., González, C., Uranga, J. A., López-Miranda, V., Vera, G., & Miguel, M. (2018). Pepsin egg white hydrolysate ameliorates metabolic syndrome in high-fat/high-dextrose fed rats. *Food Funct*, 9(1), 78-86. doi:10.1039/c7fo01280b
22. Mundi, M. S., Nystrom, E. M., Hurley, D. L., & McMahon, M. M. (2017). Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 41(4), 535-549. doi:10.1177/0148607116667060

23. National Collaborating Centre for Acute, C. (2006). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition*. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK)
24. Copyright © 2006, National Collaborating Centre for Acute Care.
25. O'Keefe, S. J., Buchman, A. L., Fishbein, T. M., Jeejeebhoy, K. N., Jeppesen, P. B., & Shaffer, J. (2006). Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4(1), 6-10. doi:10.1016/j.cgh.2005.10.002
26. Okyar, G., Yilmaz, D. A., Yildirim, M. S., & Yildiz, M. (2022). Kronik böbrek hastalığına merkezi sinir sistemi cevabı. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(3), 198-209. doi:<https://doi.org/10.17517/ksutfd.917658>
27. Peterson, C. M., & Jovanovic-Peterson, L. (1991). Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 172-174. doi:10.2337/diab.40.2.s172
28. Petitcollin, A., Duval, S., Bouissou, A., & Bourgoin, H. (2016). A Reproducible and Individualized Method to Predict Osmolality of Compounded Pediatric Parenteral Nutrition Solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 40(7), 1021-1032. doi:10.1177/0148607115570695
29. Prieto, M. A., Díaz, E., & García, J. L. (1996). Molecular characterization of the 4-hydroxyphenylacetate catabolic pathway of Escherichia coli W: engineering a mobile aromatic degradative cluster. *J Bacteriol*, 178(1), 111-120. doi:10.1128/jb.178.1.111-120.1996
30. Rosmarin, D. K., Wardlaw, G. M., & Mirtallo, J. (1996). Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*, 11(4), 151-156. doi:10.1177/0115426596011004151
31. Russell, M. K., & Wischmeyer, P. E. (2018). Supplemental Parenteral Nutrition: Review of the Literature and Current Nutrition Guidelines. *Nutr Clin Pract*, 33(3), 359-369. doi:10.1002/ncp.10096
32. Ryder, M. (2006). Evidence-based practice in the management of vascular access devices for home parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 30(1 Suppl), S82-93, s98-89. doi:10.1177/01486071060300s1s82
33. Safdieh, J. E., & Rudominer, R. (2006). A case of hyponatremia induced by duloxetine. *J Clin Psychopharmacol*, 26(6), 675-676. doi:10.1097/01.jcp.0000246207.73034.96

34. Seres, D. S., Valcarcel, M., & Guillaume, A. (2013). Advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition. *Therap Adv Gastroenterol*, 6(2), 157-167. doi:10.1177/1756283x12467564
35. Singer, P., Berger, M. M., Van den Berghe, G., Biolo, G., Calder, P., Forbes, A., . . . Espen. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*, 28(4), 387-400. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.024
36. Solomon, D. M., Emery, E. Z., Kavelak, H. L., Pontiggia, L., Hollands, J. M., & Bingham, A. L. (2019). Impact of Implementation of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Model for Parenteral Nutrition Order Writing and Review on Competency, Attitudes, and Perceptions. *Nutr Clin Pract*, 34(4), 597-605. doi:10.1002/ncp.10237
37. Spina, R., Mussa, B., Tollapi, L., Conti, F., Cortesi, E., & Verna, R. (2018). Adoption and application in Italy of the principal guidelines and international recommendations on venous access. *Minerva Med*, 109(3), 153-202. doi:10.23736/s0026-4806.18.05552-0
38. Takashima, M., Schults, J., Mihala, G., Corley, A., & Ullman, A. (2018). Complication and Failures of Central Vascular Access Device in Adult Critical Care Settings. *Crit Care Med*, 46(12), 1998-2009. doi:10.1097/ccm.0000000000003370
39. Talebi, S., Zeraattalab-Motlagh, S., Vajdi, M., Nielsen, S. M., Talebi, A., Ghavami, A., . . . Mohammadi, H. (2023). Early vs delayed enteral nutrition or parenteral nutrition in hospitalized patients: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Clin Pract*, 38(3), 564-579. doi:10.1002/ncp.10976
40. Vanderheyden, S., Casaer, M. P., Kesteloot, K., Simoens, S., De Rijdt, T., Peers, G., . . . Mesotten, D. (2012). Early versus late parenteral nutrition in ICU patients: cost analysis of the EPaNIC trial. *Crit Care*, 16(3), R96. doi:10.1186/cc11361
41. Yilmaz, D. A. (2022). Effect of Physical Activity Interventions in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Disabilities Sports and Health Sciences*, 5(2), 158-173. doi:<https://doi.org/10.33438/ijds.1162884>
42. Yilmaz, D. A. (2023). Teknoloji: Fiziksel Aktivitenin Teşvikinde Yeni Bir Adım. *Kafkas Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*, 2(2), 11-28.
43. Yilmaz, G., Koksall, I., Aydın, K., Caylan, R., Sucu, N., & Aksoy, F. (2007). Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 31(4), 284-287. doi:10.1177/0148607107031004284

Bölüm 35

Aromatik Bileşiklerden Nirto Aromatik Bileşik Eldesi Mekanizması

Melek GÖKMEN KARAKAYA¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi :Uşak Üniversitesi Banaz Meslek Yüksekokulu Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü. melek.karakaya@usak.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7178-6790

ÖZET

Nitro grubu içeren aromatik bileşikler bugünün teknolojisinde geniş bir alana yayılmıştır. İlaç, kozmetik, boya, patlayıcı madde, polimer endüstrileri bu alanlara örnek verilebilir. Elektrofilik aromatik nitrasyon mekanizması ne kadar iyi bilinirse bu alanlarda çalışmalar daha verimli hale gelir. Böylelikle daha temiz bir çevreye katkı sağlanmış olur. Zamana bağlı spektroskopi ile aromatik hidrokarbonların yük transfer nitrasyon mekanizması elektron verici-alıcı (EDA) komplekslerinin *N*-nitropiridinyum katyonu ile planlı fotoaktivasyonu ile incelenir. Elektrofilik aromatik nitrosyon reaksiyonunda aromatik hidrokarbon bileşik (ArH) ile nitro grubu (NO₂⁺) arasında önce π-kompleksi oluşur. Aromatik bileşik nitro grubuna bir elektron vererek aromatik aren katyon radikalini (ArH^{•+}) ve nitronyum radikalini (NO₂[•]) oluşturur. Bu iki radikal, radikal-radikal bağlanma yoluyla 10 piko saniyeden daha az bir sürede birleşerek Wheland ara ürünü olarak adlandırılan σ-kompleksi nitrobenzenyumu meydana getirir. Wheland ara ürünü izleme dalga boyunda reaksiyon muhteviyatının sürekli uyarılmasıyla elde edilen spektrumlarla izlenir. Nitrobenzenyum katyonundan bir proton ayrılması ile nitro aromatik bileşik elde edilir. Cıva lambası ve keskin bir kesme filtresi ile donatılmış cihazlar kullanılarak düşük sıcaklıkta kasıtlı ışınlama ile fotokimyasal dönüşümler etkili bir şekilde gerçekleştirilir. Bu nedenle yük transfer nitrasyonları olarak adlandırılırlar. Fotokimyasal dönüşümlerde ürünlerin yüzde dönüşümleri ve orta para oranları üzerinde kullanılan ışığın dalga boyu dolayısıyla kesme filtresi, sıcaklık, reaktiflerin konsantrasyonu, reaktifin kendisi ve reaksiyonun süresi etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Elektrofilik Aromatik Nitrolama, Wheland ara ürünü, EDA Kompleksi, Yük Transfer nitrasyonu, Fotoaktivasyon

GİRİŞ

Nitro grubu içeren aromatik bileşikler sentetik organik kimyada ve dolaylı olarak endüstride çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Aromatik halkada nitro grubu içeren bileşiklerin kolay elde edilebilmeleri ve aromatik halkadaki nitro gruplarının kolaylıkla diğer fonksiyonel gruplara dönüştürülebilmesi bu moleküllerin sentetik organik kimyada önemini arttırmıştır. Endüstride boya, ilaç, patlayıcı madde, polimer, pestisit, zirai ilaç, farmakoloji ve birçok kimyasal ham madde üretim alanlarında nitro aromatik bileşikler kullanılmaktadır.

Doğada ilk defa keşfedilen nitroaromatik bileşik kloramfenikol molekülüdür. 1949 yılında toprak mantar kültüründen *Streptomyces venezuelae* ISP5230 gram pozitif bakterisinin metabolizma ürünü olarak elde edilmiştir. Farmasötik önemi keşfedilmiştir. Kloramfenikol molekülündeki nitro grubu araştırmacıların dikkatini çekmiş ve araştırmacılar nitro grubu içeren başka aromatik moleküllerin farmasötik aktivitelerini incelemişlerdir (Nepali vd., 2018:2851; Zoher vd., 2007:65). Kloramfenikol günümüzde de Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde yer almaktadır (WHO 22nd list, 2021).

Nitro Benzenin Keşfi ve Anilin İlk Defa Sentetik Olarak Eldesi

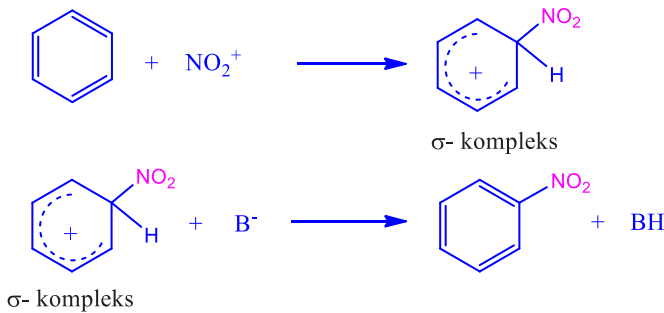
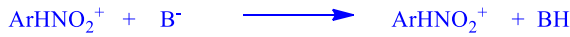
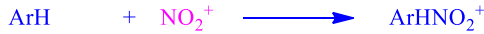
Nitrolama reaksiyonu ile oluşan nitrobenzeni tarihte ilk olarak 1834 yılında Mitscherlich kömür katranı ile nitrik asiti muamele ederek keşfetmiştir (Mitscherlich, 1834:305; Mitscherlich, 1834:225). 1842 yılında Zinin nitrobenzeni pratik bir şekilde aniline indirgemıştır. Bu keşfin sonucunda boya endüstrisinde anilin ve anilin üretimi için reaktif olarak kullanılan nitrobenzen ticari önem kazanmıştır. Bechamp 1854 yılında indirgeyici reaktif olarak asetik asit ve demir karışımı kullanarak bu prosesi geliştirmiştir. Birkaç yıl içinde asetik asit yerine hidroklorik asit kullanılmıştır. Benedikt, Perkinin 1856 yılında büyük ölçekte “mauveine” adı verilen Türkçe leylak rengi anlamına gelen ilk anilin boyayı hazırladığını kitabında yazmıştır (Benedikt, 1889:8). Nitrobenzenin keşfi ve indirgenmesi ile anilin ilk defa elde edilmiştir. Nitrobenzenin keşfi ve indirgenmesi ile anilin ilk defa elde edilmiştir. Nitrobenzenin keşfi ve indirgenmesi ile anilin ilk defa elde edilmiştir.

1889 yılında Knecht'in Almandan İngilizceye çeviri yaptığı Benedikt'in “*The chemistry of the coal-tar colours*” adlı kitabında şunlar yazmaktadır. Benzen ile klor muamele edildiğinde diklorobenzen oluşur. Diklorobenzen ile nitrik asit muamele edildiğinde dinitrobenzen oluşur. Benzen derişik nitrik asit ve derişik sülfürik asit karışımı ile muamele edildiğinde nitrobenzen elde edilir. Nitrobenzen veya benzen aşırı güçlü nitrik asit ile muamele edildiğinde ana ürün meta olmak üzere dinitrobenzen izomerleri tespit edilir. Dinitrobenzenin Bismarck kahverengisi için fenilendiamin üretiminde ana hammadde olarak

kullanıldığı hatta nitrobenzenin ilk sentezlendiği yıllarda hoş kokusu nedeniyle “Essence de Mirbane” adı ile parfüm olarak satıldığı daha sonraki birkaç yıl içinde toksik etkisi nedeniyle parfüm olarak kullanılmaktan vazgeçildiği yazmaktadır (Benedikt, 1889:12). Bu nedenle sentetik veya doğal bileşiklerin metabolizmaları ve toksisiteleri de incelenir (Okumuş ve Temiz, 2023:443).

Aromatik Bileşiklerin Nitolama Mekanizması

Ingold and Hughes nitrik asit ve sülfürik asit karışımı ile oluşan nitronyum iyonunun (NO_2^+) reaktif elektrophil olarak aromatik bileşiğe (ArH) atak yaptığını ve nitro arenyum (Wheland) ara ürününü (ArHNO_2^+) oluşturduğunu düşünmüşlerdir (Hughes vd, 1946:448; Hughes vd, 1950:2400; Ingold vd., 1950:2576; Ingold, 1969). Güçlü asit sülfürik asitin nitrik asiti protonlaması ile elde edilen H_2NO_3^+ iyonundan bir mol su çıkışı ile nitronyum iyonu (NO_2^+) oluşur. Oluşan nitronyum iyonu aromatik halkaya bağlanır. Bu molekül Wheland ara ürünü olarak isimlendirilir. Reaksiyon güçlü asit ortamında gerçekleştirilmiştir. Aromatik halkadaki hidrojen (H^+) iyonu uzaklaşır ve tekrar molekül aromatik yapı kazanır. Şema 1 de verilen reaksiyon denkleminde görünen B harfi protonu tutan baz anlamına gelmektedir. Ingold ve Hughes Elektrophilik Aromatik Nitrasyon Mekanizması Şema 1 de gösterilmiştir.

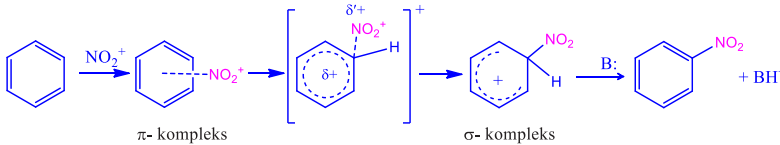


Şema 1 Ingold ve Hughes Elektrophilik Aromatik Nitrasyon Mekanizması

Ingold ve Hughes Elektrofilik Aromatik Nitrasyon reaksiyon mekanizmasında oluşan Wheland ara ürünü Stephan ve arkadaşları tarafından geçici (Transient) Absorbsiyon Spektroskopisi ile direkt olarak gözlenmiştir (Hubig ve Kochi, 2000:8279).

$ArXNO_2^+$ σ - kompleksi Wheland ara ürünü veya arenyum iyonu olarak anılır (Wheland, 1942:900; Wheland, 1944:900; Olah, 1971:240). $ArXNO_2^+$ iyonu σ - kompleksi aromatik yapıyı tekrar kazanıp kararlı hale geçebilmek için H^+ iyonunu elimine eder ve nötral nitrolanmış aromatik ürünü oluşturur (Melander, 1960). Bu reaksiyon Ingold-Hughes reaksiyonu veya polar iki elektronlu elektrofilik aromatik süstitüsyon (yer değiştirme) reaksiyonu olarak bilinir. Yer değiştiren grup nitro grubu olduğu için elektrofilik aromatik nitrasyon olarak da isimlendirilebilir. Radikalik değil de iki elektronlu bir mekanizma ön görüldüğü için polar iki elektronlu elektrofilik aromatik nitrasyon reaksiyonu da denilebilir. Arenyum ara iyonunun kararlılığı, oluşacak üründe aromatik halkaya bağlanacak nitro grubunun yerini belirler.

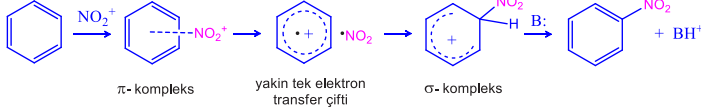
Olah ve arkadaşları Ingold-Hughes mekanizmasında arenyum iyonunun oluşumundan önce ayrı bir ara ürünün oluştuğunu öne süren modifiye bir elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu önermiştir (Wheland,1942:900; Wheland,1944:900; Olah, 1971:240, Olah vd., 1972:3667; Olah vd., 1989). Olah ve arkadaşlarının önerdiği modifiye reaksiyon denklemi Şema 2 de verilmiştir. Bu reaksiyon mekanizmasında farklı olan görüş, σ - kompleksi oluşmadan önce π - kompleksi oluştuğu şeklindedir.



Şema 2 Olah'ın Modifiye Elektrofilik Aromatik Nitrasyon Mekanizması

Kerner ve Weiss aromatik substrattan nitronyum iyonuna (NO_2^+) tek elektron transferini (Single-electron transfer: SET) varsayan alternatif bir mekanizma önermişlerdir (Kenner, 1945:369; Weiss, 1946:116). Aromatik bileşik nitronyum iyonuna bir elektron vererek azot dioksit radikalini (NO_2^\bullet) oluştururken kendisi de aromatik radikal katyonuna ($ArH^{\bullet+}$) dönüşür. Daha sonra bu iki radikal birleşerek Ingold-Hughes reaksiyonundaki aynı ara ürünü ($ArHNO_2^+$) oluşturur ve reaksiyon aynı mekanizma ile devam eder. Yani nitro arenyum iyonu ($ArHNO_2^+$) reaksiyon ortamında saniyeden daha kısa bir sürede hidrojen iyonunu vererek nitro aromatik bileşiği oluşturur. Reaksiyon denklemi Şema 3 de verilmiştir. Bu mekanizmada nitrobenzenyumun σ -kompleksi, aren

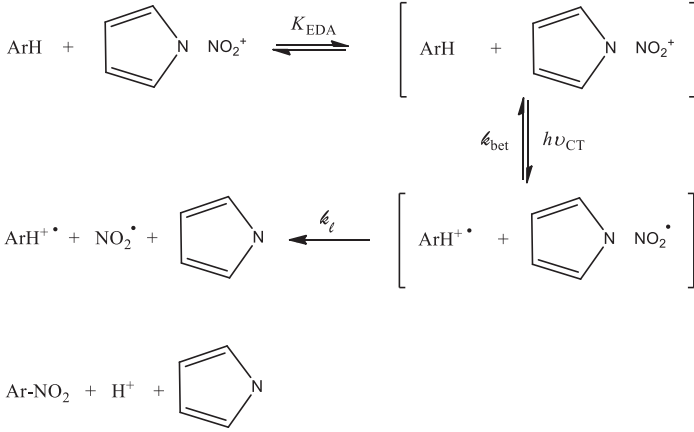
kasyon radikali ($\text{ArH}^{\bullet+}$) ve nitronyum radikalinin (NO_2^{\bullet}) radikal-radikal bağlanma yoluyla 10 ps'den (10^{-12}s) daha az bir sürede meydana gelir (Kim vd., 1993:3091).



Şema 3

Çeşitli aromatik hidrokarbonların (ArH) yük transfer nitronyum, elektron verici-alıcı (EDA: Elektron Dönör Akseptör) komplekslerinin *N*-nitropiridinyum ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NNO}_2^+$) kasyonu ile planlı fotoaktivasyonu ile elde edilmiştir. Zamana bağlı spektroskopi ile, nitro aromatik bileşiği oluşturacak Wheland ara ürününün (ArHNO_2^+), aren radikal kasyonu ($\text{ArH}^{\bullet+}$) ve nitronyum radikalinin (NO_2^{\bullet}) homolitik birleşmesi ile elde edildiği belirlenmiştir (Kim vd., 1993:3091). Günümüzde EDA kompleksleri yeni moleküllerin üretilmesinde kullanılabilir ve çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Crisenza vd., 2020:5461; Albini ve Fagnoni, 2010; Schultz ve Yoon, 2014:6174; Buzzetti, 2019:3730; Moore ve Pearson, 1981:60; De Kreijger ve Troian-Gautier, 2022:653; Sun vd., 2022:5659; Dewanji vd., 2023:43).

Reaksiyon denkleminde aren radikal kasyonu ($\text{ArH}^{\bullet+}$) ve azot dioksit (NO_2^{\bullet}) reaktif moleküller *N*-nitropiridinyum kasyonu ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NNO}_2^+$) ve aromatik hidrokarbon (ArH) moleküllerinden elde edilmiştir. *N*-nitropiridinyum kasyonu ve aromatik hidrokarbon reaktif üçlü: aren radikal kasyonu ($\text{ArH}^{\bullet+}$), azot dioksit (NO_2^{\bullet}) ve piridini ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) oluşturmuştur (21). Elektrofilik aromatik nitronyum reaksiyon mekanizması ile ilgili açık formüller Şema 4 de verilmiştir (Queiroz vd., 2006:6192).



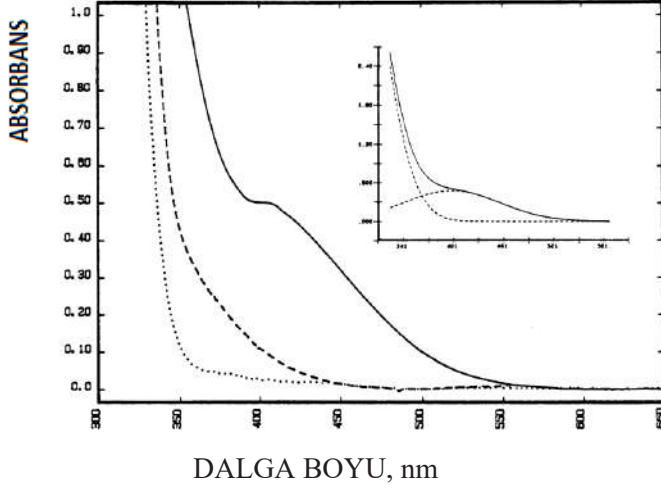
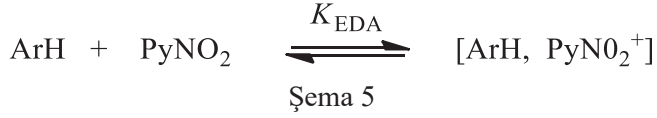
Şema 4

Aromatik EDA Komplekslerinin N-Nitropiridinyum ile Yük Transferi Absorpsiyonları

Asetonitril içinde renksiz *N*-nitro-4-karbometokspiridinyum çözeltisi -40 °C'de anisol ile karıştırıldığında, hemen turuncuya döner. Bu tür renk değişikliklerinin kantitatif etkileri, Şekil 1'de gösterilen elektronik (UV-vis) spektrumlarda yeni absorpsiyonların ortaya çıkmasıyla belirlenir (Kim vd., 1993:3091).

ArH konsantrasyonlarındaki değişimlere eşlik eden absorpsiyon değişikliklerinin spektrofotometrik analizi, 1:1 EDA kompleksleri için $K_{\text{EDA}} \sim 0.6 \text{ M}^{-1}$ oluşum sabitlerinin temsili değerlerini vermek üzere Benesi-Hildebrand Metodu ile gerçekleştirilmiştir (Benesi ve Hildebrand, 1949:2703).

Benesi-Hildebrand Metodu fizikokimyasal denge sabiti k ve bağlayıcı olmayan etkileşimlerin stokiyometrisinin belirlenmesi için kullanılan matematiksel bir metottur. Bu metot bire bir kompleksler oluşturan yük transfer kompleksleri reaksiyon dengelerine uygulanmıştır. Reaksiyon denklemi Şema 5 da verilmiştir. Reaktantlardan herhangi biri diğer reaktanta göre fazla miktarda mevcut olduğunda, diğer reaktantın (az olan reaktantın) karakteristik elektronik absorpsiyon spektrumlarının reaksiyon sisteminin toplu absorpsiyon/emisyon aralığında şeffaf olduğu varsayımdır (Anslyn ve Dougherty, 2006). Bu nedenle, ürünün oluşumundan önce, dengede ve sonrasında reaksiyonun absorpsiyon spektrumları ölçülerek, reaksiyonun denge sabiti belirlenir (Anslyn ve Dougherty, 2006).



Şekil 1: -40 °C'de asetonitril içinde 4- karboksi metil pridinyum nitrit ($\text{MeO}_2\text{CPyNO}_2^+$) ile sırasıyla aromatik donör anisolün (—) ve toluenin (- - -) tipik yük transfer spektrumları. Sadece akseptörün spektrumu (····). $\lambda=410$ nm de anisol elektron donör akseptör kompleksinin yük transfer bandının Gauss (dijital) ters evrişimi (Kim vd., 1993:3091).

Yük transfer (charge transfer : CT) absorpsiyon bantları geçicidir, ancak elektrofilik süreçleri/işlemleri geciktirmek için çözeltinin sıcaklığı basitçe düşürüldüğünde uzun süreler boyunca değişmeden kalır. Keskin bir kesme filtresi (Corning CS serisi) ile donatılmış 500 W'lık bir cıva lambasının odaklanmış çıkışıyla düşük sıcaklıkta (-40° C) kasıtlı ışınlatma, fotokimyasal dönüşümleri etkili bir şekilde desteklemiştir ve bu çalışmalardan sonra yük transfer (CT) nitrasyonları olarak adlandırılmışlardır. Her aromatik donör için, yalnızca yük transfer absorpsiyon bandının seçici uyarımını sağlamak amacıyla, tüm dış ışığı çıkarmak için uygun kesme filtresi seçilir. Bu kontrollü koşullar altında, ne kompleks olmayan arenin ne de nitratlayıcı ajanın tesadüfen uyarılması söz konusu olamaz (Kim vd., 1993:3091).

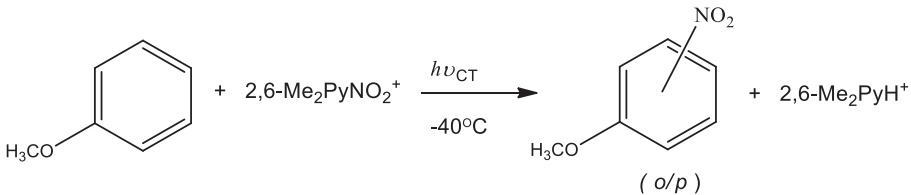
N-Nitropiridinyum ile EDA komplekslerinin doğrudan ışınlanmasıyla aromatik vericilerin yük aktarım nitrasyonunda, nitro aren ürünleri tarafından ışık absorpsiyonundan kaynaklanan komplikasyonları önlemek için genellikle

oldukça düşük aktinik dönüşümlerde (ışık absorpsiyonundan kaynaklanan dönüşümler) gerçekleştirilir. Nitroaren ürünleri tarafından ışık absorpsiyonundan kaynaklanan komplikasyonları önlemek ve termal işlemlerden kaynaklanan herhangi bir rekabeti aynı anda izlemek için çift setlerde (karanlık kontrol ile) çalışmalar sürdürülür.

-40 °C'de anisol ve $\text{Me}_2\text{PyNO}_2^+$ iyonunun asetonitril içindeki sarı çözeltisi, 400 nm nin üstündeki ($\lambda_{\text{exc}} < 400 \text{ nm}$) tüm uyarma ışığını etkili bir şekilde ortadan kaldıran kesme filtresi CS-3391 yardımıyla elde edilen ışık ile uyarılır.

Berrak soluk fotolizatin proton nükleer manyetik rezonans analizleri, lutidinyum (pidinyum) ve o/p nitroanisol karışımının varlığını gösterir.

Yük transfer nitrasyonlarında sorumlu reaktif ara ürünleri (aromatik radikal katyonları) belirlemek için zaman çözümlemeli (pikosaniye) spektroskopi cihazı ile 30 ps (fwhm) lazer darbesi uygulamasının ardından ara ürünlerin konsantrasyonundaki değişim zamana bağlı olarak incelenir. İncelemelerde yük transfer bandını uyararak için mod kilitli Nd^{3+} :YAG lazerin 355 nm'deki üçüncü harmoniği kullanılır. Şekil 1 de anisolün karbometoksi pidinyum nitrit katyonu ($\text{MeO}_2\text{CPyNO}_2^+$) ile asetonitril içinde -40 °C de yük transfer (CT) absorpsiyon spektroskopisi verilmiştir. 8.39 eV iyonlaşma potansiyelinde (Howell vd., 1984:3968) 340 nm kesme filtresi (Cut Off filter) kullanılarak anisol (0.08 M) ve N-nitro-4-metoksi pidinyum katyonu (0.08 M) ile oluşturulan aromatik elektron donör akseptör (EDA) kompleksinin yük transfer absorpsiyonu 400nm de ölçülmüştür. Aynı şekilde anisol (0.09 M) ve N-nitro-4-karbometoksi pidinyum katyonu (0.08 M) ile oluşturulan aromatik elektron donör akseptör (EDA) kompleksinin yük transfer absorpsiyonu 475 nm de (410 nm CT bantı maksimumu) ölçülmüştür (Kim vd., 1993:3091). Tablo 1 de yer alan karbometoksi pidinyum nitrit katyonu ($\text{MeO}_2\text{CPyNO}_2^+$) ile metoksi pidinyum nitrit katyonunun (MeOPyNO_2^+) ayrı ayrı anisol ile fotokimyasal reaksiyonları yapıldıktan sonra elde edilen ürünlerin NMR spektrumlarının, elektrofilik (termal) nitrasyon reaksiyonları ile elde edilen ürünlerin spektrumları ile hemen hemen aynı olduğu görülmüştür (Kim vd., 1993:3091). Karbometoksi pidinyum nitrit katyonu (akseptör) ile anisolün (donör) fotokimyasal reaksiyon denklemi Şema 6 de verilmiştir.



Şema 6

Anisolün fotokimyasal nitrolanması reaksiyonunda nitrolama reaktiflerinin ve diğer parametrelerin etkisinin belirlenmesi amacıyla nitrolama reaktifleri olarak karbometoksi pridinyum nitrit kationu ($\text{MeO}_2\text{CPyNO}_2^+$), pridinyum nitrit kationu (PyNO_2^+), metoksi pridinyum nitrit kationu (MeOPyNO_2^+) ve 2,6 dimetil pridinyum nitrit kationu ($2,6\text{-Me}_2\text{PyNO}_2^+$) kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan ışığın kesme filtresi dalga boyu, sıcaklık, reaktiflerin konsantrasyonları ve reaksiyon süreleri değiştirilerek deneyler yapılmış ve ürünlere ait orto/para yüzde nitroanisol miktarları, yüzde dönüşüm oranları Tablo 1 de liste halinde gösterilmiştir (Kim vd., 1993:3091, Sankararaman, 1987:7824).

Tablo 1: Anisolün X- Sübstitüe N-nitropridinyum kationu ile yük transfer (CT) nitrasyonu^a (Sankararaman, 1987:7824).

X	X μmol	anisole, μmol	λ_{exc} , ^b nm	nitroanisole ^c %		conv, ^d %	temp/time °C/h
				o	p		
2,6-Me ₂	60	184	400	65	35	47	-40/35
4-MeO	120	60	dark	69	31	30	60/21
4-MeO ₂ C	90	180	400	71	29	8	-40/24
H	100	280	350 ^e	51	49	4	-30/6
4-Me	190	380	350 ^e	51	49	18	10/9.5
4-MeO	80	180	350 ^e	41	56 ^f	9	-40/7.5
4-MeO	90	280	350 ^e	37	63	10	23/6.5
4-MeO	145 ^e	156	410	40	60	3	23/2.5
4-MeO	100 ^h	180	380	38	62 ⁱ	13	23/2

^a: Nitrasyon reaksiyonunda çözücü olarak asetonitril kullanılmıştır. ^b: yüksek enerjili Pyrex ışığı kesme filtresi. ^c: İzomer dağılımı orto, para, meta ürün tespit edilebilecek değerden azdır (% 1 den az). ^d: Reaksiyon sonucunda, reaksiyona girmemiş geri kazanılan anisole bağlı dönüştürme oranı (dönüşüm). ^e: Geniş bant filtresi (350-580 nm). ^f: ~ % 3 meta izomer de elde edilmiştir. ^g: Nitrasyon reaksiyonunda çözücü olarak benzen kullanılmıştır. ^h: Hacimce %5 trifloroasetik asit eklenmiştir. ⁱ: ~%20 tanımlanamamış ürün içerir.

Tablo 1 de anisolün X-Sübstitüe nitropridinyum kationunun çeşitli şartlarda yük transfer (CT) nitrasyonu listelenmiştir (Kim vd., 1993:3091).

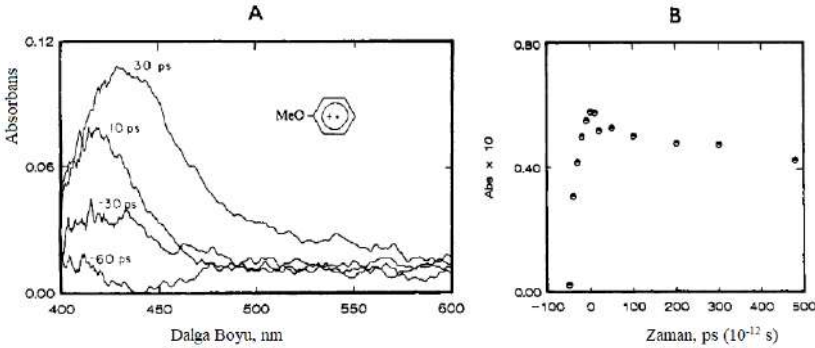
355nm de asetonitril içinde anisol ve N-nitro-4-metoksi pridinyum kationundan oluşan aromatik elektron donör akseptör kompleksinin uyarılması üzerine geniş bir absorbans bantı hemen gözlenmiştir. Şekil 2 de lazer darbesinin (30ps, fwhm) bant genişliğinde yeni absorpsiyonun gelişimi görülür (Masuhara vd., 1983:426).

Şekil 2, lazer atımının bant genişliği (30-ps, full width at half maximum (fwhm)) içindeki yeni absorpsiyonun büyümesini gösterir (Masuhara vd., 1983:426). $t = 30$ ps'deki yeni geçişin konumu ($\lambda_{\max} = 435$ nm) ve bantın yarı maksimumunda tam genişlik şekli (fwhm) ile, daha önce lazer ışını ile oluşturulan anisol katyon radikalının ($\text{AN}^{\bullet+}$) soğurma spektrumunun çakıştığı tespit edilmiştir (Takamuku vd., 1989:553; Shida, 1988).

N-nitropiridinyum aromatik elektron donör akseptör (EDA) kompleksinin yük transfer aktivasyonunda reaktif üçlü moleküllerde aromatik radikal katyon oluşur. Bu reaksiyonda önce *N*-nitropiridinyum aromatik donör akseptör kompleks varlığında ara ürün oluşur. Lazer ışığı (puls) uygulanmasının hemen ardından zamana bağlı (pikosaniye) spektroskopi, aromatik EDA kompleksinin doğrudan foto uyarıldığını ($h\nu_{CT}$: yük transfer için gerekli ışığın dalga boyu) reaktif üçlünün kendiliğinden oluştuğunu gösterir (Masnovi vd., 1986:1126; Sankararaman, 1987:7824).

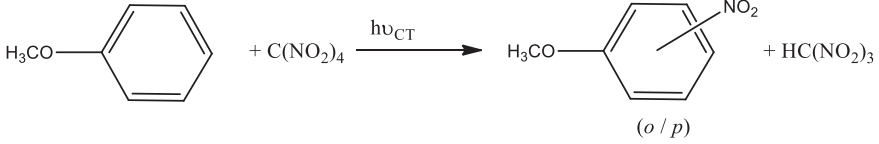
Lazer darbesinin karakteristik yükselme süresiyle çakışan aromatik radikal katyonunun ($\text{ArH}^{\bullet+}$, Şema 4 de reaksiyon denklemi verilmiştir.) absorpsiyon spektrumlarının görünümü, Mulliken'in yük aktarımı teorisinin beklentileriyle uyumludur (Mulliken, 1952:811, Mulliken vd., 1969).

Aromatik katyon radikalının geri elektron transferi ile kolayca tersine çevrilmesi (k_{bet}), yük transferi ile üretilen iyon radikal çiftlerinin deaktivasyonu için yaygın bir yoldur (Mattay ve Vondenhof, 2005:219). Spektral olarak kendini gösterir ve anisol katyon radikali ($\text{AN}^{\bullet+}$) nin ışık absorbansının zamana göre spektrumu Şekil 2B de görülmektedir.



Şekil 2: A) Asetonitril içinde 0.4 M Anisol ve 0.04 M *N*-nitro-4-metoksi piridinyum (MeOPyNO_2^+) çözeltisinde oluşan elektron donör akseptör (EDA) kompleksinin 355 nm dalga boyu ışık ile uyarılmasının ardından anisol radikal katyonunun zamana bağlı (pikosaniye) spektroskopisi. B) 435 nm dalga boyunda ışık absorbansının zamanla gelişimi (yumuşak eğri, verilerin ikinci dereceden kinetiklere bilgisayar tarafından oluşturulan uyumunu temsil eder).

Sankararaman ve arkadaşları 1987 de donör anisolün tetranitrometan (TNM) akseptörü ile reaksiyonunu yapmışlardır (Sankararaman, 1987:7824). Reaksiyon denklemi Şema 7 da verilmiştir.



Şema 7

Şema 7 de gösterilen Fotokimyasal nitrasyona uygun tetranitrometan (TNM) ile anisol kompleksinin yük transfer uyarımı için zaman çözümlemeli spektroskopik çalışmalar yapılmıştır. 355 nm deki TNM absorbanı nedeniyle (Masnovi vd., 1986:1126), bir başka dalga boyunda lazer ışığı üreten Nd:YAG lazerinin 532 nm dalga boyu ışığı, yük transfer uyarımı için kullanılmıştır.

Nd:YAG lazeri kullanılarak 532 nm de elde edilen geçici spektrumlar, Şekil 2A da gösterilen MeOPyNO₂⁺ ile anisol EDA kompleksinin ışıkla uyarılmasından elde edilen spektrumlarla aynıdır. Benzofenonun söndürülmesi ve üçlü duyarlılık yoluyla, anisolden fotoindüklenmiş elektron transferi ile üretilen anisolün artı yüklü radikalinin (AN^{•+}) spektrumu ile de aynıdır (Kim vd., 1993:3091).

[AN, MeOPyNO₂⁺] kompleksinin yük transfer (CT) uyarımı üzerine eşlik eden anisol katyon radikalinin zamansal değişimi, λ = 435 nm'de absorban değişiminin sürekli görüntülenmesi ile izlenmiştir (Şekil 2B).

Böylece Şekil 2B, lazer darbesinin süresi (30 ps) içinde sıfırdan (baseline) monoton bir şekilde yükselen absorban, anisol radikal katyonunun (AN^{•+}) absorbanını gösterir (Kim vd., 1993:3091).

435-nm bandının daha fazla zamansal evrimi, 50 ile 100 ps arasındaki zaman aralığında yoğunlukta hafif bir düşüşle (yaklaşık %10) sınırlıdır. Ardından 5 ns'ye kadar izleme süresi boyunca şekil ve yoğunluk değişmeden kalır (Kim vd., 1993:3091).

Elektron Dönör Akseptör (EDA) Kompleksinden Aromatik Katyon Radikalinin Yük Transfer (CT) Üretimi İçin Kuantum Verimliliği

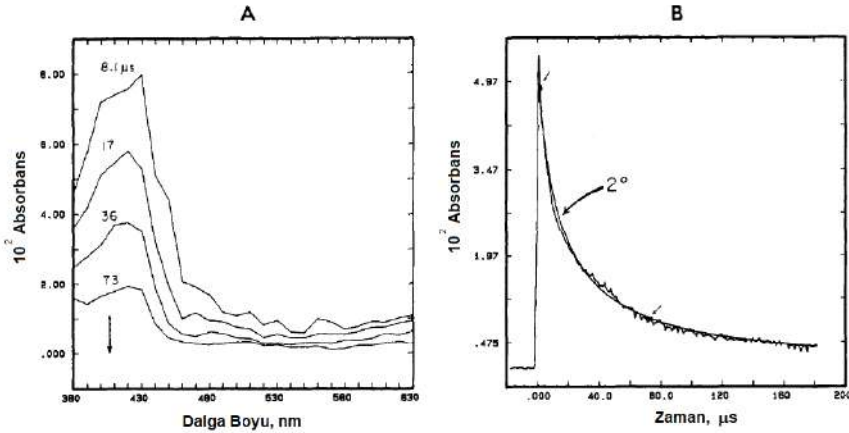
Anisol katyon radikallerinin üretimini ölçmek için (Şekil 2B'de gösterilen zamansal platoda), yük transfer uyarımları ikinci bir spektrometrik birim ile gerçekleştirilir. İkinci spektrometrik ünite mikrosaniye bölgesine kadar uzanan spektral gözlemler için 10 ns (fwhm) çözünürlüklü Q-anahtarlı Nd³⁺:YAG lazerden oluşur.

Dolayısıyla, Şekil 3A'daki geçici (ns) spektrumlar, Şekil 2A'daki pikosaniye spektrumlarına karşılık gelen $\lambda_{maks} = 435$ nm ile anisol katyon radikalının ana absorpsiyon bandını gösterir. Anisol radikal katyonunun ($AN^{\bullet+}$) ns zaman ölçeğinde kalıcılığı (stabilitesi) nedeniyle, $AN^{\bullet+}$ nin oluşumu için kuantum verimi (), geçici aktinometre olarak benzofenon üçlüsüne ($\lambda_{maks} = 530$ nm) (Hurley vd., 1983:9) dayanan relatif aktinometri yöntemiyle (Bonneau vd., 1991:189) ölçülebilir. Birim zamanda reaksiyona giren molekül sayısının birim zamanda absorblanan ışık kuantum sayısına oranı olan Kantum verimi $23^{\circ}C$ da anisol ve *N*-nitro-4-metoksi pridinyum katyonunun asetonitril içindeki kompleksinin yük transfer uyarımından sonra $10 < t < 100$ ns zaman aralığında $= 0.82 \pm 0.05$ olarak belirlenir (Kim vd., 1993:3091).

Anisolün ilgili katyon radikallerinin zamansal evriminde, anisol katyon radikalının müteakip ortadan kaybolması, Şekil 3 A'daki absorpsiyon bandının 200 s içinde spektral taban çizgisine tekdüze bozunması olarak gözlenir.

Absorbans değişliğinin ($A_0 - A$) $\lambda_{maks} = 435$ nm'de ikinci dereceden kinetiklere bağlılığı, Şekil 3B'de gösterildiği gibi, bilgisayar tarafından üretilen (pürüzsüz) çizginin tam uyumuyla açıkça gösterilmiştir.

Ayrıca ikinci dereceden bozunma lazer gücüne bağlı ilk absorbandsdaki (A_0) değişimle değerlendirilen hız sabiti katsayısı $k = 1.1 \pm 0.3 \cdot 10^6 A^{-1} s^{-1}$ ve Tablo 2 de verilen A_0 ile yarı ömür (görünümünün ters varyasyonu ile doğrulanır (Moore ve Pearson, 1981:60).



Şekil 3: A) Asetonitril içinde anisol ve *N*-nitro-4-metoksi pridinyum katyonundan oluşan kompleksinin 10 ns 355nm lazer atışı ile ışımamı takiben anisol katyon radikalının zaman çözömlenmeli absorpsiyon spektrumları. B) Anisol radikal katyonunun ($AN^{\bullet+}$) 440nm dalga boyunda ışık kullanılarak alınan spektral bozunması spektrumu.

Anisol/MeOPyNO₂⁺ kompleksinin 10 ns (fwhm) lazer darbesiyle (belirtilen zamanlarda kaydedilir) asetonitril içinde 355 nm ışımalarını takiben anisol katyon radikalının zamana bağlı (nanosaniye) absorpsiyon spektrumları Şekil 3A ve 3B de verilmiştir.

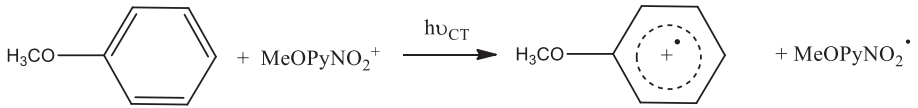
Tablo 2: Anisol radikal katyonunun (AN^{•+})^a bozunması için ikinci dereceden kinetik (Moore ve Pearson, 1981:60)

A_0^b	yarı- ömür ^c	k^d	A_0^b	yarı- ömür ^c	k^d
(x100)	s	$10^6 \text{ A}^{-1} \text{ s}^{-1}$	(x100)	s	$10^6 \text{ A}^{-1} \text{ s}^{-1}$
3.8	32	0.83	6.9	10	1.2
4.5	22	1.2	7.2	12	1.0
4.9	14	1.3	8.1	11	1.3
5.3	13	1.1	8.3	10	1.1

^a: asetonitril içinde anisol (0.1-0.2 M) ve *N*-nitro -4-metoksi pridinyum katyonundan (0.03-0.04 M) oluşan EDA kompleksinin 355 nm yük transfer fotolizi ile anisol radikal katyonu üretilir. ^b: ilk absorpsiyon 440 nm de. ^c: Başlangıç absorpsiyonunun (A_0) yarıya düştüğü zaman. ^d: Absorpsiyon birimlerinde ikinci dereceden hız sabiti.

Anisol radikal katyonunun (AN^{•+}) asetonitril içinde ikinci dereceden kinetik ile bozunmasını gösteren ölçüm sonuçları Tablo 2 de (Moore ve Pearson, 1981:60) verilmiştir.

Toluen, anisol, 1,3,5-trimetilbenzen ve tersiyer butil benzen gibi aromatik dönorların, polimetil benzenler ve sübtitüe anisollerin yük transfer nitrazyonu ile elektrofilik aromatik nitrazyondan oluşan ürünler ayrıntılı olarak karşılaştırılır. Özellikle ürünlerin izomer oranları, yan zincir nitrazyonları ve geleneksel olmayan nitrazyonlar incelenir (Kim vd., 1993:3091). Anisolün yük transfer nitrazyonu reaksiyon denklemi Şema 8 de verilmiştir.

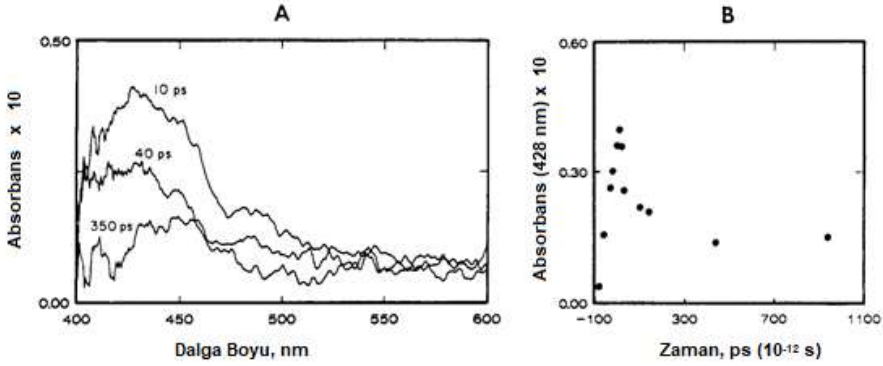


Şema 8

Uyarma dalga boyu (λ_{exc}) 355 nm'de 30 ps lazer darbesi ile asetonitrildeki toluen (TOL) ve *N*-nitro-4-metokspiridinyumun EDA kompleksinin yük transfer uyarımı ile Şekil 4A'da gösterilen zamana bağlı spektrum serisi elde edilir. Maksimum dalga boyu (λ_{maks}) 430 nm ışık ile karakteristik absorpsiyon

spektrumu, önceki raporlardaki toluen katyon radikalinkiyle (TOL^{•+}) aynıdır (Dymerski, 1974:4109; Sehested, 1977:1363).

İzleme dalga boyu (λ_{mon}) 430 nm'de takip edilen toluen ve *N*-nitro-4-metoksipridinyum [TOL, MeOPyN₀²⁺] kompleksinin yük transfer (CT) uyarımı üzerine eşlik eden toluen katyon radikalinin zamansal evrimi, Şekil 2B'deki anisol analogunununkinden belirgin şekilde farklı bir model gösterir. Böylece Şekil 4B, lazer darbesinin yükselme süresi içinde maksimum yoğunluğa ulaşmak için spektral geçici durumu gösterir, ancak AN^{•+} davranışının tersine, bunu 10 ps'den 300 ps zaman aralığında belirgin bir düşüş izler. Maksimum yoğunluğun yalnızca üçte biri olan ciddi şekilde azalmış (artık) absorban görür. 300 ps ve 5 ns arasındaki zayıf artık absorbansta daha fazla fark edilebilir bir değişiklik görülmez (Kim vd., 1993:3091).



Şekil 4: A) 23 °C da hacimce 1:9 oranında toluen ve asetonitril çözeltilisinde 355 nm dalga boyunda ışık ile 0.4 M MeOPyN₀²⁺ nin uyarılması ile elde edilen geçişli absorpsiyon spektroskopisi. B) 428 nm dalga boyunda absorbandaki değişimin sürekli izlenmesi ile ($\lambda_{mon} = 428$ nm de) gözlenen absorbanın geçici yükü, önemli ölçüde azalmış kalıntıyı gösterir.

Deneylerin Yapılışı

N- nitropridinyum tuzu ($4 \cdot 10^{-5}$ mol) yan kol ve Schlenk adaptörü ile donatılmış 10 mm'lik kare kuvars küvete (Şekil 5A) koyulur. Hücre vakum hattına bağlanır ve 1 mL asetonitril şırınga yardımı ile eklenir. Küvet, şeffaf Pyrex dewar içinde bulunan düşük sıcaklık banyosunda soğutmalı termoregülatör yardımıyla (Şekil 5C) - 60±2°C de tutulur. Herhangi bir termal işlemi izlemek için ışık geçirmeyen bir küvette aynı işlemler eş zamanlı olarak sürdürülür. Yukarıdaki yük transferi nitrasyon reaksiyonları için ışık kaynağı olarak parabolik reflektörlü cıva lambası (Şekil 5B) kullanılmıştır. Işık IR radyasyonunu uzaklaştırmak için sirküle (sürekli su geçen) edilen su filtresinden

geçirilir ve silika bikonveks lens ile kuvars küvette bulunan numune üzerine odaklanır. İlgili EDA kompleksinin sadece yük transfer bandının ışınlanmasını sağlamak için kuvars küvetin önüne keskin bir kesme filtresi (Corning CS-3 serisi) veya geniş bant filtresi (350-580 nm) yerleştirilir. Anisol ile *N*-nitro pridinyum katyon çözeltilerinin karıştırılmasından sonra, sarıdan turuncuya solüsyon sürekli olarak ışınlanır ve fotonitasyonun ilerleyişi, fotolizatın UV-vis ve NMR spektrumundaki değişikliklerle periyodik olarak izlenir. Dietil eter ve su ilave edilerek ekstraksiyon yapılır. Eter fazı dahili standart yöntemiyle gaz kromatografi veya yüksek basınçlı sıvı kromatografi cihazları ile kantitatif olarak analiz edilir (Kim vd., 1993:3091). Deneyin gerçekleştirilmesinde kullanılan yan kol ve Schlenk adaptörü ile donatılmış 10 mm'lik kare kuvars küvet resmi Şekil 5A da, cıva lambası resmi Şekil 5B de, soğutmalı termoregülatör resmi Şekil 5C de, Quantel Nd: YAG Lazer resmi Şekil 5D de verilmiştir.



Şekil 5: Deneyin yapılışında kullanılan küvet, lamba termoregülatör ve lazer
A) Yan Kollu (side arm) B) Cıva Lambası C) Soğutmalı Termoregülatör
Küvet



D) Quantel darbeli Nd: YAG Lazer. 1 - 100 Hz tekrarlama oranına sahiptir. Darbe başına 50 mJ enerji verir. Hava soğutmalı ve diyot pompalıdır. 1064, 532, 355, 266 ve 1570 nm iletir.

Kaynak: Quantel Lazer by Lumibird websitesi (Şekil 5D için)

Aromatik katyon radikalının spektral bozunmaları, pikosaniye (ps) zaman ölçeğinde zaman çözümlenmeli diferansiyel absorpsiyon spektrumları alınarak incelenir. Spektrumları elde etmek için uyarıcı ışık kaynağı olarak Nd:YAG lazerin 532 nm (ikinci harmonik) ve 355 nm (üçüncü harmonik) 20 ps (10^{-12} s) darbeleri lazer flaş sistemi kullanılır (Kim vd., 1993:3091, 36).

Uyarıcı ışını silindirik bir lens (f2) ile numuneye odaklanır (Bockman vd., 1992:1581). Nanosaniye/mikrosaniye zaman skalalarında zaman çözümlenmeli spektral çalışmalar, darbe genişliği 10 ns olan Q-anahtarlı Nd-YAG lazer spektrometre ile gerçekleştirilmiştir (Kim vd., 1993:3091). UV ışık yoğunlaştırıcı mercekle donatılmış bir mahfazaya monte edilmiş 150 W'lık bir ksenon ark lambasından oluşan prob ışını, numuneye odaklanır ve numuneden çıkan ışın monokromatörün giriş aralığına odaklanır (Sankararaman, 1987:7824). Şekil 3B de gösterilen spektral bozunmalar 10 ile 40 izden toplanır ve kinetik veri elde etmek üzere ortalaması alınır.

Aren katyon radikallerinin izlendiği dalga boyunda gözlemlenen ns/ s absorpsiyon değişiklikleri, ASYST 2.0 yazılımı kullanılarak birinci veya ikinci dereceden bozulmalara uydurulur. İkinci dereceden kinetik bozunmaların geçerliliği lazer ışın enerjisi değiştirilerek ve ikinci dereceden hız sabitleri ve yarı ömürler, başlangıçtaki absorpsiyon A_0 'nun bir fonksiyonu olarak belirlenir (Kim vd., 1993:3091).

SONUÇ

Nitro aromatik bileşikler endüstri alanında geniş alana yayılmıştır. Aromatik bileşiklerin nitrolanması sentetik olarak çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi ile doğa dostu reaksiyonlar tasarlanabilir.

Aromatik bileşiklerin nitrolanması mekanizması olarak Kerner ve Weiss aromatik substrattan nitronyum iyonuna tek elektron transferini varsayan bir mekanizma önermişlerdir. Daha sonra tek elektron transferi ile oluşan radikaller birleşerek Ingold-Hughes reaksiyonundaki Wheland ara ürününü oluşturmaktadır. Wheland ara ürünü reaksiyon ortamında bir hidrojen iyonu vererek saniyeden daha kısa sürede nitro aromatik bileşiği oluşturmaktadır.

Planlı fotokimyasal elektrofilik aromatik nitrasyon reaksiyonlarında lazer ışığı uygulanmasının hemen ardından *N*-nitropiridinyum katyonu ($C_5H_5NNO_2^+$) ve aromatik hidrokarbon (ArH) moleküllerinden reaktif üçlü: aren radikal katyonu ($ArH^{\bullet+}$), azot dioksit (NO_2^{\bullet}) ve piridin (C_5H_5N) oluştuğu zamana bağlı spektroskopi ile belirlenmiştir. Oluşan radikallerin homolitik birleşmesi ile yine aynı Wheland ara ürünü oluşur ve Ingold-Hughes reaksiyonundaki gibi Wheland ara ürünü bir proton kaybederek nitro aromatik bileşiği oluşturur. Ürünlerin dönüşüm oranları ve orto, para ve meta yönlendirmeleri üzerine sıcaklık, uyarma ışığının dalga boyu, molekülün kendi özelliği ve süre parametrelerinin etkili olduğu belirlenmiştir.

Reaksiyon mekanizmalarına yönelik çalışmalar reaksiyon tasarlamada araştırmacılara zaman kazandırmaktadır. Dolaylı olarak ekonomik kazanım ve çevreyi koruma anlamına gelmektedir.

REFERANSLAR

1. Albini, A., Fagnoni, M. (Eds.). (2010). *Handbook of synthetic photochemistry*. John Wiley & Sons.
2. Anslyn, E. V., Dougherty, D. A. (2006). *Modern physical organic chemistry*. University science books.
3. Benedikt, R. (1889). *The chemistry of the coal-tar colours* (E. Knecht, Trans.). George Bell and Sons.
4. Benesi, H. A., Hildebrand, J. H. J. (1949). A spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, 71(8), 2703-2707.
5. Bockman, T. M., Lee, K. Y., Kochi, J. K. (1992). Time-resolved spectroscopy and charge-transfer photochemistry of aromatic EDA complexes with X-pyridinium cations. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (9), 1581-1594.
6. Bonneau, R., Carmichael, I., Hug, G. L. (1991). Molar absorption coefficients of transient species in solution. *Pure and applied chemistry*, 63(2), 289-300.
7. Buzzetti, L., Crisenza, G. E., Melchiorre, P. (2019). Mechanistic studies in photocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(12), 3730-3747.
8. Crisenza, G. E., Mazzarella, D., Melchiorre, P. (2020). Synthetic methods driven by the photoactivity of electron donor-acceptor complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 142(12), 5461-5476.
9. De Kreijger, S., Troian-Gautier, L. (2022). Sulfonylation enabled through the photoactivation of EDA complexes. *Chem Catalysis*, 2(4), 653-656.
10. Dewanji, A., van Dalsen, L., Rossi-Ashton, J. A., Gasson, E., Crisenza, G. E., Procter, D. J. (2023). A general arene C-H functionalization strategy via electron donor-acceptor complex photoactivation. *Nature Chemistry*, 15(1), 43-52.
11. Dymerski, P. P., Fu, E., Dunbar, R. C. (1974). Ion cyclotron resonance photodissociation spectroscopy spectra of substituted benzenes. *Journal of the American Chemical Society*, 96(13), 4109-4114.
12. Howell, J. O., Goncalves, J. M., Amatore, C., Klasinc, L., Wightman, R. M., Kochi, J. K. (1984). Electron transfer from aromatic hydrocarbons and their pi-complexes with metals. Comparison of the standard oxidation potentials and vertical ionization potentials. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 3968-3976.

13. Hubig, S. M., Kochi, J. K. (2000). Direct observation of the wheland intermediate in electrophilic aromatic substitution. Reversible formation of nitrosoarenium cations. *Journal of the American Chemical Society*, 122(34), 8279-8288.
14. Hughes, E. D., Ingold, C. K., Reed, R. I. (1950). 493. Kinetics and mechanism of aromatic nitration. Part II. Nitration by the nitronium ion, NO²⁺, derived from nitric acid. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2400-2440.
15. Hughes, E.D., Ingold, C.K., Reed, R. I. (1946). Kinetics of aromatic nitration: the nitronium ion. *Nature*, 158(4013), 448-449.
16. Hurley, J. K., Sinai, N., Linschitz, H. (1983). Actinometry in monochromatic flash photolysis: the extinction coefficient of triplet benzophenone and quantum yield of triplet zinc tetraphenyl porphyrin. *Photochemistry and Photobiology*, 38(1), 9-14.
17. Ingold, C. K. Structure and Mechanism in Organic Chemistry; Cornell University Press: New York, 1969.
18. Ingold, C. K., Millen, D. J., Poole, H. G. (1950). 506. Vibrational spectra of ionic forms of oxides and oxy-acids of nitrogen. Part I. Raman-spectral evidence of the ionisation of nitric acid by perchloric, sulphuric, and selenic acids. Spectroscopic identification of the nitronium ion, NO²⁺. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2576-2589.
19. Kenner, J. (1945). Oxidation and reduction in chemistry. *Nature*, 156(3960), 369-370.
20. Kim, E. K., Bockman, T. M., Kochi, J. K. (1993). Electron-transfer mechanism for aromatic nitration via the photoactivation of EDA complexes. Direct relationship to electrophilic aromatic substitution. *Journal of the American Chemical Society*, 115(8), 3091-3104.
21. Masnovi, J. M., Kochi, J. K., Hilinski, E. F., Rentzepis, P. M. (1986). Reactive ion pairs from the charge-transfer excitation of electron donor-acceptor complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 108(6), 1126-1135.
22. Masuhara, H., Miyasaka, H., Karen, A., Uemiya, T., Mataga, N., Koishi, M., Takeshima, A., Tsuchiya, Y. (1983). Temporal characteristics of picosecond continuum as revealed by a two-dimensional analysis of streak images. *Optics Communications*, 44(6), 426-429.
23. Mattay, J., Vondenhof, M. (2005). Contact and solvent-separated radical ion pairs in organic photochemistry. In *Photoinduced Electron Transfer III* (pp. 219-255). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

24. Melander, L.; *Isotope Effects on Reaction Rates*; Ronald Press: New York, 1960.
25. Mitscherlich, E. *Ann. Pharm.* 1834, **12**, 305– 311. [Wiley Online Library](#)[Google Scholar](#)
26. Mitscherlich, E. *Ann. Phys. Chem.* 1834, **108**, 225– 227; [Wiley Online Library](#)[Google Scholar](#)
27. Moore, J. W., Pearson, R. G. (1981). *Kinetics and mechanism*. John Wiley & Sons. 3rd ed., New York, p 60.
28. Mulliken, R. S. (1952). Molecular compounds and their spectra. II. *Journal of the American Chemical Society*, **74**(3), 811-824.
29. Mulliken, R. S., Mulliken, R. S., Person, W. B. (1969). *Molecular complexes: a lecture and reprint volume*. Wiley-Interscience.
30. Nepali, K., Lee, H. Y., Liou, J. P. (2018). Nitro-group-containing drugs. *Journal of medicinal chemistry*, **62**(6), 2851-2893.
31. Okumuş, E., Temiz, M. A. (2023). Polifenollerin Metabolizması ve Toksisitesi. *Sağlık Bilimlerinde Öncü Ve Çağdaş Çalışmalar*, 443-469.
32. Olah, G. A. (1971). Aromatic substitution. XXVIII. Mechanism of electrophilic aromatic substitutions. *Accounts of Chemical Research*, **4**(7), 240-248.
33. Olah, G. A., Lin, H. C., Mo, Y. K. (1972). Stable carbocations. CXXXIX. Nitro-and chlorohexamethylbenzeneium ions and 1-nitro-and 1-chloro-2, 4, 6-trifluoromesitylenium ions. *Journal of the American Chemical Society*, **94**(10), 3667-3669.
34. Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration: Methods and Mechanisms*; VCH: New York, 1989.
35. Quantel Laser by Lumibird <https://www.quantel-laser.com/en/products/item/centurion-50-mj-.html> adresinden 14 Ağustos 2023 tarihinde alınmıştır.
36. Queiroz, J. F. D., Carneiro, J. W. D. M., Sabino, A. A., Sparrapan, R., Eberlin, M. N., Esteves, P. M. (2006). Electrophilic aromatic nitration: understanding its mechanism and substituent effects. *The Journal of organic chemistry*, **71**(16), 6192-6203.
37. Sankararaman, S., Haney, W. A., Kochi, J. K. (1987). Annihilation of aromatic cation radicals by ion-pair and radical pair collapse. Unusual solvent and salt effects in the competition for aromatic substitution. *Journal of the American Chemical Society*, **109**(25), 7824-7838.
38. Schultz, D. M., Yoon, T. P. (2014). Solar synthesis: prospects in visible light photocatalysis. *Science*, **343**(6174), 1239176.

39. Sehested, K., Holcman, J., Hart, E. J. (1977). Conversion of hydroxycyclohexadienyl radicals of methylated benzenes to cation radicals in acid media. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(14), 1363-1367.
40. Shida, T. (1988). *Electronic absorption spectra of radical ions* (No. 34). Elsevier Science Limited.
41. Sun, K., Shi, A., Liu, Y., Chen, X., Xiang, P., Wang, X., Lingbo, Q., Yu, B. (2022). A general electron donor-acceptor complex for photoactivation of arenes via thianthrenation. *Chemical Science*, 13(19), 5659-5666.
42. Takamuku, S., Komitsu, S., Toki, S. (1989). Radical cations of anisole derivatives. Novel complex formation. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part C. Radiation Physics and Chemistry*, 34(4), 553-559.
43. Weiss, J. (1946). Simple electron transfer processes in systems of conjugated double bonds. *Transactions of the Faraday Society*, 42, 116-121.
44. Wheland, G. W. (1942). A quantum mechanical investigation of the orientation of substituents in aromatic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 64(4), 900-908.
45. Wheland, G. W. *The Theory of Resonance*; Wiley: New York, 1944.
46. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02> adresinden 14 Ağustos 2023 tarihinde alınmıştır.
47. Zocher, G., Winkler, R., Hertweck, C., Schulz, G. E. (2007). Structure and action of the N-oxygenase AurF from *Streptomyces thioluteus*. *Journal of molecular biology*, 373(1), 65-74.

Bölüm 36

'Kırmızı Oda' Dizisinin Öğrenciler Üzerindeki Şiddet Farkındalığına ve Empati Eğilimine Etkisi

Burcu DEMİR GÖKMEN¹

Meryem FIRAT²

1 Doç. Dr. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Ağrı/Türkiye Eposta:burcudmr04@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2058-8924>)

2 Doç. Dr. Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Erzincan/Türkiye Eposta:meryemfirat@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4193-2299>)

ÖZET

Amaç: Araştırma 'Kırmızı Oda' dizisinin hemşirelik öğrencileri üzerindeki şiddet farkındalığına ve empati eğilimine etkisini inceleyebilmek amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metod: araştırma Şubat-Nisan 2021 tarihleri arasında tek grupta ön test son test, yarı deneysel tipte yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde öğrenim gören, psikiyatri hemşireliği dersini daha önce almış öğrencilerin tamamı oluştururken (N=64), örneklemini bu öğrencilerden araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenler oluşturmuştur (n=40). Araştırma verilerinin toplanabilmesi için tanıtıcı bilgi formu, Aile İçi Şiddet Farkındalık Ölçeği ve Empatik Eğilim Ölçeği kullanılmıştır. Televizyon ekranında yayınlanan dizinin bölümleri belirlenen süreçte, ard arda 10 hafta süre ile öğrencilere izletilmiştir. Bölümlerin öncesinde ve sonrasında olmak üzere toplam iki defa veriler toplanmıştır. Toplanan veriler SPSS paket programında yüzdellik, ortalama ve t testi analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması $22,30 \pm 1,57$ bulunan öğrencilerin, %60'ının kadınlardan oluştuğu ve aynı oranda öğrencinin geliri ile giderlerinin dengeli olduğu, % 67,5'inin psikolojik filmlere ilgi duyduğu bulunmuştur. Öğrencilerin çoğu 'Kırmızı Oda' dizisinin yararlı olduğunu belirtmiştir. Öğrencilerin diziyi izledikten sonra ön test ve son test verilerinin analizinde Empatik Eğilim Ölçeği puan ortalamaları farkı istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,089$). Ancak Aile İçi Şiddet Farkındalık Ölçeği puan ortalamalarının istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık oluşturduğu belirlenmiştir ($p=0,048$).

Sonuç: Araştırmaya katılan öğrencilerin 'Kırmızı Oda' dizisi sonrasında empatik eğilimlerinin arttığı görülse de bu farkın önemli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak aile içi şiddete yönelik farkındalıklarının etkilenerek daha duyarlı hale geldikleri söylenebilir. Dizilerin insanlar üzerindeki etkisini belirlemede daha kapsamlı niteliksel ve niceliksel çalışmaların birlikte yapılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Şiddet, Empati, Öğrenci, Kırmızı oda, Medya

ABSTRACT

Aim: The research was conducted in order to examine the principles of violence on the violence intensities of the 'Red Room' series and to continue to empathize.

Materials and Methods: Between February and April 2021, semiconductor-type centers as a single group pre-test and post-test consisted of all students who received psychiatry education at the Faculty of Health Sciences of İbrahim

Çeçen University, while those who voluntarily accepted to go were made up of these students. Introductory information formula, domestic violence productivity calculation and empathetic expectation interval were used to collect data in the study. It was watched throughout the episodes of a TV serial and was watched for 10 consecutive weeks. The previous and next episodes of the series that were wanted to be watched were collected. SPSS package design was evaluated using percentage, mean and t-test analyses.

Results: Of the students with an average age of 22.30 ± 1.57 , 60% of them were women, the income and expenses of the child were the same, 67.5% of them were interested in psychological films. states that the local 'most Red Room' series have it. In the analysis of the pretest and posttest data after watching the local series, the difference between the empathic expected measurement mean scores did not find a statistical result ($p=0.089$). However, an account was created that reveals the statistical results of the averages of the domestic violence temperature measurement scores ($p=0.048$).

Conclusion: Although empathetic speeches were seen after the 'Red Room' series of the students participating in the research, this difference is not significant, but it reveals their plans for domestic violence. Conducting more comprehensive qualitative and quantitative studies together to determine the effects of serials on people.

Keywords: Violence, Empathy, Student, Red room, Media

GİRİŞ

Teknolojideki ilerlemelerle beraber günümüzde birçok kavram medya ile yakından ilişkili olmuştur. Medya sektörünü yönetenler toplumda çok sayıda insana hitap edebilecek farklı içerikler üretmektedirler. Bireysel izleyiciliği teşvik eden, kimliklere ayrı ayrı hitap edebilen farklı ve çeşitli televizyon programlarının insanların ilgi alanına göre hizmet vermektedir. Kitle iletişim araçları arasında yaygın olarak kullanılan televizyon, toplum içerisinde genellikle eğlence, dinlenme, haber alma, ürün ve hizmetlerin tanıtımı maksadıyla kullanılmasının yanı sıra bilgi paylaşımı ve eğitim amacıyla da kullanılmaktadır (Sayılğan, 2014; Zavalı & Soydaş Dağcı, 2019). Öyleki herhangi bir konu hakkında farkındalık sağlamada kitle iletişim araçlarının olumlu etki yarattığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (Demir Gökmen & Yıldız, 2022; Yener & Geçer, 2021).

Gerbner'in ekme (yetiştirme) kuramı çerçevesinde kişilerin kendilerini yetiştirmesinde ve hayat standartlarını belirlemede televizyonun yeri önemlidir (Gerbner et al., 1982). Televizyon izleyenlere çeşitli temsiller sunarak bireylerin bilincinde stereotipler oluşturur (Güngör, 2011; Shanahan & Morgan,

1999). Böylece bireyin üzerindeki etkisi yavaş yavaş, derece derece, birikerek, dolaylı ve uzun dönemde ortaya çıkmaktadır. Televizyon yaptığı tekrarlarla izleyicilerde belirli bir dünya görüşü ortaya çıkarmaktadır. Birey uzun süreler boyunca maruz kaldığı bu tekrarlar nedeniyle farkında olmadan etkilenebilmektedir (Özçetin, 2014). Yayınlanan televizyon içeriklerinden biri olan diziler aracılığıyla da insanların tutum ve davranışlarının etkilenebileceği düşünülmektedir (Gerbner et al., 1967).

Son zamanlarda televizyon ekranlarında özellikle yaşanmış gerçek hikayelerin aktarılması önemli izleyici kitlelerine ulaşmaktadır. ‘Kırmızı Oda’ dizisi bunlardan bir tanesidir. Yayınlandığı dönemde yüksek izleyici kitlesi ile dikkat çekmeyi başaran bu dizide ruhsal sorunu olan bazı insanların yardım arama davranışı ve ruhsal sorunların oluşmasındaki temel sebepler üzerinde durulmaktadır. Dizide ruhsal problemler yaşayan bireylerin geçmiş yaşantılarındaki psikolojik ve fiziksel şiddet durumlarının daha sonraki yaşam sürecini nasıl etkilediği anlatılarak, her türlü şiddetin olumsuz bir davranış olduğu aktarılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca dizide terapistlerin, insanların sorunlarına yönelik empatik ve terapötik yaklaşımları da dikkati çekmektedir. Böylece dizide insanların acılarına önyargısız, kabullenici, empatik yaklaşımların gerekliliğine ve aile içi şiddet farkındalığına yönelik toplumun bilinçlenmesi ve eğitilmesi hedeflenmiştir (Fundem, 2021; Isıyel, 2020). Araştırmada, spesifik olarak ‘Kırmızı Oda’ dizisinin öğrenciler üzerinde oluşturduğu etki değerlendirilmiştir.

Toplumda insanlarla doğrudan iletişim halinde olup hizmet sunan ve insanların var olan sorunlarıyla yakından ilgilenen meslek gruplarından biride hemşireliktir. Hemşirelik öğrencileri, almış oldukları eğitim kapsamında sunulan sağlık hizmetlerinin, bütüncül ve insancıl yaklaşımla olması, bireyleri anlamaları, kabul etmeleri ve doğru yardım etmeleri açısından eğitim görürler. Bu nedenle hemşirelik öğrencilerinin empati becerisinin iyi olması gerekmektedir. Öyle ki empati becerisi iyi olanların hasta ile iletişimde daha iyi olduğu ifade edilebilir (Er Korucu et al., 2021; Kılınç & Uludağ, 2017). Bunun yanı sıra şiddet farkındalığının yüksek olması hem bazı olayların erkenden açıklığa kavuşması, hem de topluma rol model olabilmeleri açısından önem arz etmektedir. Araştırmada, televizyon dizisinin bireyler üzerindeki etkisini görebilmek amacıyla anketlerden faydalanılarak ele alınan dizinin Gerbner tarafından oluşturulan ekme (yetiştirme) kuramından hareketle öğrencilerin tutum, davranışını etkileyerek empati eğilimi ve aile içi şiddet konusunda farkındalık oluşturup oluşturmadığı irdelenmiştir. Empati kurma açısından diğer meslek gruplarından daha önde olan, şiddet farkındalığı meslek doğası gereği daha yüksek olan hemşirelerde dizinin etkinliği özel olarak incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Araştırma kırmızı oda dizisinin öğrenciler üzerindeki şiddet farkındalığına ve empati eğilimine etkisini inceleyebilmek amacı ile yapılmıştır. Şubat 2021-Nisan 2021 tarihleri arasında tek grupta ön test son test olarak yarı deneysel tipte yapılan araştırmanın evrenini Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde öğrenim gören psikiyatri hemşireliği dersi almış dördüncü sınıfların öğrencilerinin tamamı (N=64) oluştururken, örneklemini ise araştırmaya katılan (n=56) öğrenci oluşturmuştur.

Araştırma soruları:

- ‘Kırmızı Oda’ dizisi hemşirelik öğrencilerde empatik eğilim üzerinde değişikliğe neden olur mu?
- ‘Kırmızı Oda’ dizisi hemşirelik öğrencilerde aile içi şiddete yönelik farkındalığı üzerinde değişikliğe neden olur mu?

Veri Toplama Araçları

Tanıtıcı Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan öğrencilerin yaş, cinsiyet, gelir durumu gibi kişisel bilgilerinin ve dizi hakkındaki görüşlerinin sorgulandığı toplam 14 sorudan oluşturulan formdur.

Empatik Eğilim Ölçeği: Dökmen (1988) tarafından geliştirilen, kişilerin günlük yaşamında empati kurma eğilimlerini ölçen ölçek; 20 maddeli ve 5’li likert yapısıdır. Ölçekten en az 20 puan, en yüksek 100 puan alınabilmektedir. Puanın yüksek olması, empatik eğilimin yüksek olduğu, düşük olması ise empatik eğilimin düşük olduğu anlamına gelmektedir. Ölçekteki 3, 6, 7, 8, 11, 12, 13, ve 15. maddeler negatif ifadeler olup, ters puanlanmaktadır. Ölçekte kesme puan bulunmamaktadır. Ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0,72’dir (Dökmen, 1988). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0,75 olarak bulunmuştur.

Aile İçi Şiddet Farkındalığı Ölçeği: Özyürek ve Kurnaz tarafından (2019) geliştirilen ölçek; 20 maddeli, 4 boyutlu ve 3’lü likert türdedir. Boyutları aile içi şiddetin tanımlanması, sonuçları, kabullenilmesi ve normalleştirilmesinden oluşmaktadır. Ölçekteki 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ve 20 maddeler tersten puanlanmaktadır. Ölçeğin orjinal çalışmada Cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı 0,92 olup bu çalışmada 0,87 olarak hesaplanmıştır. Ölçek toplam puan alınarak da kullanılabilir. Ölçek toplam puan alınarak da kullanılabilir. Yapılan bu araştırma ölçeğin toplam puanı üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Ölçekten elde edilen toplam puanın yüksek olması,

bireyin aile içi şiddeti yorumlamada bilimsel ve hukuki alanlarda beklenen davranış ve tutumlara uyumlu görüşlere sahip olduğunu, aile içi şiddete yönelik farkındalığının yüksek düzeyde olduğu şeklinde yorumlanabilir (Özyürek & Kurnaz, 2019).

Verilerin Toplanması

1. Aşama: Araştırmanın amacı, yöntemi ve yapılışı ile ilgili süreç açıklanarak, gönüllü olarak araştırmaya katılmayı kabul eden öğrencilerden onam alınmıştır. Daha sonra araştırmacılar tarafından hazırlanan tanıtıcı bilgi formu, Empatik Eğilim Ölçeği (EEÖ) ve Aile İçi Şiddet Farkındalığı Ölçeği (AİŞFÖ) google form oluşturularak öğrencilere uzaktan eğitim platformu (UZEP) aracılığı ile ulaştırılmıştır. Online olan bu yöntemle ön test verileri ilk haftada (26.02.2021) toplanmıştır. Veri toplama formlarının en başında öğrencinin araştırmaya katılmayı kabul ettiğine ilişkin bilgilendirme ikonu yer almaktadır. Bu araştırmada dizi izleme sırasında psikiyatrik bozuklukları daha iyi analiz edebilecekleri düşünüldüğünden 4. Sınıf psikiyatri hemşireliği dersini alan, psikiyatrik bozukluk ve terapötik yaklaşımlar hakkında bilgisi olan öğrencilerin çalışmaya katılması tercih edilmiştir.

2. Aşama: 05.03.2021-14.05.2021 tarihleri arasında izlenmesi istenen 'Kırmızı Oda' dizisi sezon döneminde takip edilmiştir. Bölümlerin gösterildiği televizyon kanalında her hafta cuma günü akşam saat 20:00'de başlamakta ve yaklaşık üç saat sürmektedir. Her hafta bir önceki bölüm ve ardından yeni bölüm ekranlarda gösterilmektedir. Araştırmaya katılan öğrencilerin diziyi izlemeleri istenmiştir. Ardından gelen cumartesi günü sabah 09:00-11:00 saatleri arasında UZEP portalında dizi bölümlerinde yer alan karakterler, olaylar ve yaklaşımlar hakkındaki görüşler ele alınmış ve araştırmacı ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu süreçte öğrencilerin izleyip izlemedikleri geribildirimle takip edilmiş, herhangi bir sebepten düzenli bir şekilde izleyemeyenler (16) araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır.

3. Aşama: Öğrencilere diziyi 10 bölüm izletildikten 2 hafta sonra Empatik Eğilim Ölçeği, Aile İçi Şiddet Farkındalığı Ölçeği son test verileri ön test verilerinin toplandığı aynı yöntemle toplanmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden ve araştırmada izlenmesi istenen diziyi izleme konusunda başka bir işle meşgul olmadan tüm dikkatini ve ilgisini diziyeye vererek ve ardı ardına en az 10 bölümü izleyebilen 40 öğrenci ile araştırma tamamlanmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler istatistiksel analiz programı olan SPSS'e aktarılmıştır. Analizler için ortalama, frekans, t testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada kullanılan ölçeklerin öz bildirim ölçeği olması, yalnızca psikiyatri hemşireliği dersi alan hemşirelik öğrencileriyle gerçekleştirilmesi, kontrol grubunun olmaması ve öğrencilerin bir kısmının diziyi araştırma öncesinden takip ediyor olması bu araştırmanın sınırlılığı sayılabilir.

Araştırmanın televizyon dizilerinin etkilerini değerlendiren çalışmalar açısından değerlendirildiğinde alan yazında çok fazla ver olmadığı görülmektedir. Bu açıdan araştırma literatüre katkı sunabilir.

Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmaya başlamadan önce Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurul Komitesi'nden etik kurul izni, daha sonrasında Fakülte Dekanlığından araştırmanın yapılabilmesi için kurum izni ve veri toplama formlarının, diziyeye ilişkin görüşlerin paylaşımı için UZEP desteği alınmıştır (Karar no: 30.11.2020/156). Ayrıca öğrencilerden bilgilendirilmiş onam alınmış, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak çalışılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1'de öğrencilerin bazı sosyodemografik verileri görülmektedir. Yaş ortalaması $22,30 \pm 1,57$ bulunan öğrencilerin, % 60'ının kadınlardan oluştuğu ve aynı oranda öğrencinin geliri ile giderlerinin dengeli olduğu olduğu, % 67,5'inin psikolojik filmlere ilgi duyduğu bulunmuştur.

Tablo 1. Öğrencilerin Sosyodemografik özelliklerinin dağılımı (n=40)

Sosyo Demografik Değişkenler			
Yaş			
Ort±SS=22,30±1,57			
		n	%
Cinsiyet	Kadın	24	60,0
	Erkek	16	40,0
Gelir durumu	Gelir giderden az	12	30,0
	Gelir gidere eşit	24	60,0
	Gelir giderden fazla	4	10,0
Psikolojik filmlere ilgi duyma	Evet	27	67,5
	Hayır	13	32,5

Tablo 2’de öğrencilerin kırmızı oda dizisi hakkındaki görüşleri görülmektedir. Öğrencilerin % 95’i kırmızı oda dizisini beğendiğini ve % 90’ı diziden olumlu yönde etkilendiğini ifade etmiştir. Öğrencilerin % 97’si dizinin psikiyatri hemşireliği dersine olumlu yönde katkı sağlayabileceğini ve aynı oranda öğrenci dizinin öğretici olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin % 87,5’i dizinin iletişim yeteneği üzerinde olumlu etkili olduğunu, ruhsal bozuklukları öğrenmede faydalı olduğunu düşünmektedir. Son olarak öğrencilerin % 60’ı dizinin eğitici olduğunu düşünürken % 55’i dizideki şiddet içerikli sahnelerin toplumu şiddete yönlendireceğini düşünmektedir.

Tablo 2. Öğrencilerin kırmızı oda dizisi hakkında görüşleri (n=40)

Diziye ilişkin görüşler		n	%
Kırmızı oda dizisini beğenme	Evet	38	95,0
	Hayır	2	5,0
Diziden olumlu yönde etkilendiğini düşünme	Evet	36	90,0
	Hayır	4	10,0
Dizinin ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği dersine katkısı olduğunu düşünme	Evet	39	97,5
	Hayır	1	2,5
Dizinin öğretici olduğunu düşünme	Evet	39	97,5
	Hayır	1	2,5
Dizinin empati yeteneğini etkilediğini düşünme	Evet	38	95,0
	Hayır	2	5,0
Dizinin iletişim yeteneğini etkilediğini düşünme	Evet	35	87,5
	Hayır	5	12,5
Dizinin terapötik iletişim tekniklerini öğrenmede faydalı olduğunu düşünme	Evet	32	80,0
	Hayır	8	20,0
Dizinin ruhsal bozuklukları öğrenmede faydalı olduğunu düşünme	Evet	35	87,5
	Hayır	5	12,5
Dizi ile ilgili genel görüş	Üzücü	9	22,5
	Eğitici	24	60,0
	Ağlamaklı	7	17,5
Dizideki şiddet içerikli sahnelerin toplumu şiddete yönlendireceğini düşünme	Evet	22	55,0
	Hayır	18	45,0
Araştırmaya katılmadan öncede diziyi izliyordum	Evet	24	60,0
	Hayır	16	40,0

Tablo 3’te dizi öncesi ve sonrasında kullanılan ölçeklerden alınan puan ortalamaları ve bu ortalamaların t testi ile karşılaştırılması görülmektedir. Diziyi izlemeden önce Empatik Eğilim Ölçeği puan ortalaması $68,22 \pm 7,56$, diziyi izledikten sonra Empatik Eğilim Ölçeği puan ortalaması $70,42 \pm 8,25$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir ($p=0,089$). Diziyi izlemeden önce Aile İçi Şiddet

Farkındalık Ölçeği puan ortalaması $36,17 \pm 3,96$, diziyi izledikten sonra $35,00 \pm 2,36$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan istatistiki analizde anlamlı farklılığın olduğu belirlenmiştir ($p=0,048$).

Tablo 3. Dizi öncesi ve sonrasında ölçeklerden alınan puan ortalamalarının karşılaştırılması (n=40)

Ölçekler		Ort±SS	Anlamlılık Düzeyi
Empatik Eğilim Ölçeği	Dizi öncesi	68,22±7,56	t=-1,746
	Dizi sonrası	70,42±8,25	p=0,089
Aile İçi Şiddet Farkındalığı Ölçeği	Dizi öncesi	36,17±3,96	t=2,043
	Dizi sonrası	35,00±2,36	p=0,048

TARTIŞMA

Son yıllarda dizilerin farklı tematik alanlarda yaşamdan örnekler vermesi ve bu içeriklerin görsel-işitsel yönden zengin olması oldukça dikkat çekicidir. Dizilerde gerçek yaşamdan esinlenerek verilen olaylarda, izleyici kendinden ya da çevresinden aşına olduğu durumları düşünmekte ve diziyeye karşı farkındalığını artırabilmektedir. Böylece izlediği dizide ki vaka canlanır, hastalık/ hasta /durum/olay sadece bir tanım olmaktan çıkar ve yaşayan bir deneyime dönüşür.

Diziler eğitici amaçlarla kullanıldığında, hastalıkların tanınması, tedavisi ve rehabilitasyonunda, terapötik iletişimde ve empati becerisini geliştirmede, şiddet algısına yönelik olumlu tutum geliştirmede etkili olabilmektedirler (Demir Gökmen & Yıldız, 2022; Tuncer et al., 2021; Yener & Geçer, 2021).

Araştırmada öğrencilerin ‘Kırmızı Oda’ dizisi hakkındaki görüşleri değerlendirildiğinde; çoğunun diziyi beğendiği ve diziden olumlu yönde etkilendiği görülmektedir. Öğrencilerin çoğu dizinin psikiyatri hemşireliği dersine olumlu yönde katkı sağladığını, ruhsal bozuklukları öğrenmede faydalı, öğretici, eğitici olduğunu ve iletişim becerilerini arttırdığını düşünmektedir (Tablo 2). Toplumda yapılan bir başka çalışmada da ‘Mucize Doktor’ isimli dizinin toplumda otizm farkındalığını arttırdığı belirtilmektedir (Yener & Geçer, 2021).

Özellikle ülkemizde izleyiciler tarafından televizyonda en çok tüketilen içeriklerin başında diziler yer almaktadır. Bu nedenle diziler ile toplum arasında sürekli olan bağlantıda, şiddet konusuna ilişkin aktarılan bilgi hem hassas hem de önemli bir konudur. Medya sektörü dizilerde izleyicinin ilgisini çekmek ve reytingi yükseltmek için şiddet konusunu tekrar tekrar tercih etmektedir. Şiddet konusunu içeren bu diziler bireylerde olumsuz etkiler açısından aynı zamanda bir risk oluşturabilir. Dizilerin tekrar tekrar gösterimi ise özellikle olumsuz

içeriklerin toplum tarafından normalleştirilmesine neden olmaktadır (Aydoğdu Karaaslan et al., 2022; Tekelioğlu, 2017; Zavalı & Soydaş Dağcı, 2019). Bu araştırmada öğrencilerin %55'i dizideki şiddet içerikli sahnelerin toplumu şiddete yönlendirebileceğini düşünmektedir (Tablo 2). Bu bulgu literatür bilgisi ile uyumlu olmakla birlikte konu şiddet olsa dahi içeriğin işleniş biçiminin olumlu katkısı göz ardı edilmemelidir. Nitekim birey, dizideki şiddet sahnesini kendi yaşantısı ile özdeşleştirebilir, yaşanmış bir travmanın hatırlanması kişiyi huzursuz edebilir. Bununla birlikte dizideki olaylar, izleyenin bastırılmış duygu ve düşüncelerini hatırlatarak, ortaya çıkararak bireyi rahatlatılabilir. Ekranda sunulan içerik sayesinde uygun çözümler bulunabilir, farkındalığının artırılabilir, yaşadıkları konusunda yalnız olmadığını görebilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle dizi içeriklerinde aktarılabilecek değerlerin topluma faydalı olması, dizinin reyting ve kar amacından öncelikli olmalıdır (Kırtepe, 2014). Şiddetin esas üretildiği yer ailedir. Fiziksel şiddetten psikolojik şiddete kadar, tüm şiddet türleri ailede öğrenilir, arkadaşlar arasında denenir ve toplumda görünür hale gelir (Tekelioğlu, 2017). 'Kırmızı Oda' dizisinde her bölümde; bölüm başlamadan önce dizinin aile içi şiddete yönelik farkındalığa dikkati çekmek için yapıldığı özellikle belirtilmiştir. Yine de bu yayınların doğrudan şiddet davranışını oluşturmaya bile izleyicileri etkileyerek dolaylı olarak şiddete neden olduğu söylenmektedir. Bu şiddet görüntülerinin, saldırgan davranışları arttırdığı, bir gün şiddet mağduru olunabileceğine dair korku ve endişeye sebebiyet verdiği, bireyi ve dolayısıyla toplumu şiddete karşı duyarsızlaştırdığı, şiddetin sıradan bir durummuş gibi algılanmasına ve anlamsızlaşmasına, meşrulaştırılmasına neden olduğunu belirtmektedir (Aydoğdu Karaaslan et al., 2022; Cheviron, 2013; Seymenoglu Baş, 2021).

Araştırmada öğrencilerin empatik eğilimleri diziyi izlemeden önce ve diziyi izledikten sonra karşılaştırıldığında, öğrencilerin empatik eğilimlerinin arttığı fakat istatistiksel olarak bu artışın önemli olmadığı görülmektedir (Tablo 3). Empatik beceriler ve terapötik yaklaşımların insanlar üzerinde tutum ve davranış değiştirebilmesi kısa sürede ve kolay bir şekilde değişim göstermemektedir. Bu değişimlerin gerçekleşebilmesi yavaş yavaş olmakla birlikte terapötik yaklaşımlara ilişkin verilecek eğitimlerin geleneksel yöntemler yerine yenilikçi birey merkezli, rol play, vaka analizi, video gösterimi gibi interaktif eğitim yöntemleriyle sürekliliği olan programlara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmektedir (Altundal Duru et al., 2022; Bhana, 2014; Dığın et al., 2022). Öğrenciler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda sinema filmlerinin ruhsal hastalıklara ve terapötik ortama ilişkin bilgileri öğrenmelerini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (Aye et al., 2015; Demir Gökmen & Yıldız, 2022; Terzioğlu et al., 2017; Von Maffei et al., 2015).

Araştırmaya katılan öğrencilerin ‘Kırmızı Oda’ dizisini izledikten sonra aile içi şiddete yönelik farkındalıklarının olumlu yönde etkilendiği belirlenmiştir (Tablo 3). Yapılan bir çalışmada yerli dizilerde özellikle kadınlara olan şiddet içeriklerini diziyi izleyenlerde izlemeyenlere göre şiddete yönelik algıların olumlu yönde değiştiği belirtilmektedir (Tuncer et al., 2021). Nitekim, geleceğin hemşireleri olacak bu öğrencilerden hasta/birey sağlığını koruyarak toplum sağlığının geliştirilmesi beklenmektedir. Bu doğrultuda hemşirelik öğrencilerinin aile içi şiddete yönelik farkındalıklarının gelişmesi önemlidir. Hemşirelerin görev yetki ve sorumlulukları kapsamında hizmet sunduğu kişilerden şiddet öyküsünü alması, risk düzeyini değerlendirmesi, şiddete ilişkin koruyucu uygulamaları gerçekleştirmesi ve danışmanlık yapması gerekmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Sonuç ve öneriler

Araştırmada öğrencilerin çoğu ‘Kırmızı Oda’ dizisini beğenmekte, diziden olumlu yönde etkilenmekte ve dizinin ruhsal hastalıkların sağaltımına ilişkin faydalı olduğunu düşünmektedirler. Ancak öğrenciler dizideki şiddet içerikli sahnelerin toplumu şiddete yönlendirebileceğini de düşünmektedir. Araştırmaya katılan öğrencilerin ‘Kırmızı Oda’ dizisini izledikten sonra empatik eğilimlerinin arttığı görülse de bu artışın önemli olmadığı, aile içi şiddete yönelik farkındalıklarının ise olumlu yönde etkilendiği belirlenmiştir.

Toplumda şiddet döngüsünün kırılmasında, şiddet içermeyen bir ortamda toplumsallaşma büyük önem taşımaktadır. Böyle bir ortamın sağlanmasında, eğitim ve diğer kitle iletişim araçlarının yanı sıra dizilerden de faydalanılabileceği görülmektedir. Medya platformlarının yayın anlayışında toplumun sağlığı ve güvenliğinin benimsenmesi ve buna göre içerik oluşturulması, aile içi şiddet konusuna yer verilirken daha hassas davranılması, şiddetin meşrulaştırılmaması ve sosyal sorumluluk kapsamında içerik oluşturulması gerekmektedir. Resmi kurumlar dizileri denetleme konusunda daha duyarlı davranmalıdırlar. Araştırma sonuçları aile içi şiddete yönelik kamu politikalarının geliştirmesine ve iletişim becerilerine yönelik verilen eğitim müfredatlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca gelecek çalışmalarda TV dizilerinde yer alan ruhsal hastalık ve sağaltımına yönelik farkındalıkların araştırılabileceği deneysel ve nedensel çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Altundal Duru, H., Denizhan, N. C., Güneşli, G., Yağtu, L., & Yılmaz, M. (2022). Hemşirelik Öğrencilerinin Terapötik İletişim Becerileri Nasıldır? *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*, 5(1), 67–74. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.973733>
2. Aydoğdu Karaaslan, İ., Önür, N., & Söğüt, E. G. (2022). TV Dizilerinde Flört Şiddetinin Temsili ve İzleyicilerin Farkındalıklarının Araştırılması. *International Academic Social Resources Journal*, 7(43), 1321–1333. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.29228/>
3. Aye, A., Adlina, S., Lugova, S., & Edariah, A. B. (2015). Cinemedication in personal and professional development. *ZULFAQAR International Journal of Politics, Defence & Security*, 2, 231–2316.
4. Bhana, V. M. (2014). Interpersonal skills development in Generation Y student nurses: A literature review. *Nurse Education Today*, 34(12), 1430–1434. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2014.05.002>
5. Cheviron, T. (2013). *Televizyon ve içimizdeki şiddet*. Kırmızı Yayınları.
6. Demir Gökmen, B., & Yıldız, M. (2022). The Effect of Cine-education Method on Mental Diseases Beliefs and Stigmatization Tendency in Student Nurses. *Turkish Journal of Science and Health*, 3(3), 223–229. <https://doi.org/10.51972/tfsd.1054064>
7. Dığın, F., İşcan Ataşen, G., & Demirok, N. (2022). Hemşirelik Öğrencilerinin Terapötik İletişim Becerilerinin Belirlenmesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 5(3), 262–272. <https://doi.org/10.54803/sauhsd.1127037>
8. Dökmen, Ü. (1988). Empatinin yeni bir modele dayanılarak ölçülmesi ve psikodrama ile ölçülmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 21, 155–190.
9. Er Korucu, A., Çekiç, Y., & Uslu Şahan, F. (2021). Hemşirelik Öğrencilerinin Empatik Eğilimleri ve Bireyselleştirilmiş Bakım Algıları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 14(4), 370–378. <https://doi.org/10.46483/deuhfed.984305>
10. Fundem, E. (2021). *Psikolog gözüyle Kırmızı odadan terapiye*. Dünya Danışmanlık ve Psikoloji Merkezi. <https://www.dunyadanismanlikmerkezi.com/psikolog-gozuyle-kirmizi-oda-kirmizi-odadan-terapiye/>
11. Gerbner, G., Gross, L., Morgan, M., & Signorielli, N. (1967). Living with Television: The Dynamics of the Cultivation Process. In *Hillsdale, NJ: Erlbaum*.
12. Gerbner, G., Gross, L., Morgan, M., & Signorielli, N. (1982). Charting

- the Mainstream: Television's Contributions to Political Orientations. *Journal of Communication*, 32(2), 100–127. <https://doi.org/10.1111/j.1460-2466.1982.tb00500.x>
13. Güngör, N. (2011). İletişim Kuram Yaklaşımlar. In *İstanbul, Siyasal Kitabevi*.
14. İsiyel, T. (2020). *Kırmızı Oda'dan terapi odasına*. Gazete Duvar. <https://www.gazeteduvar.com.tr/yazarlar/2020/09/26/kirmizi-odadan-terapi-odasına>
15. Kılınç, M., & Uludağ, A. (2017). The Relationship Between Aggressive Behavior And Empathic Tendency Levels Of Health Workers. *Gaziantep University Journal of Social Sciences*, 16(3), 809–825. <https://doi.org/10.21547/jss.307207>
16. Kırtepe, S. (2014). *Televizyon dizilerinin toplum üzerindeki etkileri sosyo-kültürel bir  z mlleme: Erzurum  rneği*. Atatürk University.
17. Özçetin, B. (2014). Hik yeler, Televizyon ve Yetiştirme: Gerbner'in Medyaya Karşı'sı. *İlef Dergisi*, 1(2), 117–124. <https://doi.org/10.24955/ilef.106595>
18. Özyürek, A., & Kurnaz, F. B. (2019). Aile İçi Şiddet Farkındalığı  l eği: Güvenilirlik ve Geçerlilik  alışması / Domestic Violence Awareness Scale: Reliability and Validity. *Kalem Uluslararası Eğitim ve İnsan Bilimleri Dergisi*, 9(1/16), 227–250. <https://doi.org/10.23863/kalem.2019.126>
19. Sağlık Bakanlığı. (2020). Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. *Resmi Gazete*.
20. Sayılğan, E. (2014). Medya Sektöründe Bir Uzmanlaşma Olgusu Olarak Tematik Kanallar ve İzleyici  eşitliliğinin Tematik Kanal Oluşumundaki Rolü. *Gümüşhane Üniversitesi İletişim Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2(3), 1–15. <https://doi.org/10.19145/guifd.08416>
21. Seymenoğlu Baş, A. (2021). *Türk Televizyon Dizilerinde Kadına Yönelik Şiddet: Sen Anlat Karadeniz  rneği*. Maltepe Üniversitesi, İstanbul.
22. Shanahan, J., & Morgan, M. (1999). Television and its Viewers. In *Cambridge University Press*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511488924>
23. Tekelioğlu, O. (2017). *Televizyon Halleri: Dizi Dizi Türkiye*. Habitus Yayıncılık.
24. Terzioğlu, C., Eskiuyurt, R., &  zkan, B. (2017). Psikiyatri Hemşireliği Eğitiminde Sinema Filmi İzletilmesi Yöntemi İle  ğrencilerin Bakım Uygulamalarındaki Farkındalıklarının Araştırılması. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4(3), 149–161. <https://doi.org/10.17681/hsp.304904>

25. Tuncer, C. O., Şimşek, S. S., & Akdemir, N. (2021). Türkiye’de Yerli Dizilerin Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Algısı Üzerine Etkileri. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 18(41), 3362–3395. <https://doi.org/10.26466/opus.975120>
26. Von Maffei, C., Görges, F., Kissling, W., Schreiber, W., & Rummel-Kluge, C. (2015). Using films as a psychoeducation tool for patients with schizophrenia: a pilot study using a quasi-experimental pre-post design. *BMC Psychiatry*, 15(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0481-2>
27. Yener, İ., & Geçer, E. (2021). Televizyon Dizileri, Toplumsal Farkındalık Ve Otizm: “Mucize Doktor” Dizisi Örneği. *Akademik İncelemeler Dergisi*, 16(1), 146–162. <https://doi.org/10.17550/akademikincelemeler.766630>
28. Zavalı, Y. S., & Soydaş Dağcı, Y. (2019). Televizyon Dizilerinin Toplum Üzerindeki Etkisi (Karabük Örneği). *Çukurova Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi (ÇÜİFD)*, 19(1), 185–201. <https://doi.org/10.30627/cuilah.549553>

Bölüm 37

Besin Etiketleri: Tüketici Bilgilendirmesi ve Etik Kurallar

Meryem SABAN GÜLER¹

¹ Arş. Gör.; Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
meryemsaban@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7202-0524

ÖZET

GİRİŞ

Ülkelerin refah seviyelerindeki artışla beraber, tüketicilerin besinlerin içeriği, güvenilirliği ve sağlıklı olması konusundaki hassasiyetleri artmıştır. Bu nedenle, üreticiler de kalite kontrolünün bir işareti olarak ürünlerini sertifikalandırmak ve etiketlemek yönünde adımlar atmaya başlamışlardır (Cebeci ve ark., 2017). Besin etiketleri, tüketicilere alışveriş sırasında, seçilen ürünün içeriği, besin değeri ve alerjen varlığı hakkında bilgi veren önemli bir araçtır. Etiketlerde ürün ile ilgili verilen bu bilgiler, tüketicilerin besin kalitesi algısını ve tercihlerini etkileyerek, sağlıklı ve bilinçli seçim yapmasını kolaylaştırmaktadır (Martini ve ark., 2021). Tüketicilerin seçimlerini etkilemek için işletmelerin önemli bir pazarlama aracı olarak kullandıkları etiketler, günümüzün gelişen besin üretim teknik ve teknolojisi ile uyumlu olarak sürekli gelişmekte ve içerikleri farklılaşmaktadır. Çoğu gelişmiş ülke, tüketicilerin sağlıklı beslenme ve tüketici hakları konusundaki bilinç artışına bağlı olarak, etiketlerde yer alan bilgileri düzenleyen yeni yasalar çıkarmaktadır. Sonuç olarak etiketlerin, hem tüketici, hem üretici ve hem de kanun koyucular açısından önemi gittikçe artmaktadır (Özgül ve ark., 2006).

BESİN ETİKETLERİ

Etiket, ürünü tanımlayan bilgileri içeren ve tüketiciye bu bilgilerin anlaşılır ve pratik bir şekilde iletilmesini sağlayan önemli bir iletişim aracıdır (Güneş ve ark., 2014). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği'ne göre, etiket; gıda ürünlerinin ambalajı veya kabının üzerine yazılan, basılan, şablonla basılan, işaretlenen, kabartma ile işlenen, soğuk baskı ile basılan, yapıştırılan veya iliştirilen herhangi bir işareti, markayı, damgayı, resimli veya diğer tanımlayıcı unsurları içerirken, etiketleme; gıdaya eşlik eden veya atıfta bulunan herhangi bir ambalaj, belge, bildirim veya etiket üzerinde yer alan, gıda ile ilgili herhangi bir yazı, bilgi, ticari marka, resimli unsur veya işaretleri ifade etmektedir (TGK Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği, 2017).

Besinleri etiketlemenin hem üreticilere hem de tüketicilere yönelik çeşitli amaçları bulunmaktadır. Besin üreticisine yönelik, üretilen gıdaların ulusal ve uluslararası ticarete rekabet edebilme şansını artırmak, uluslararası ticaret standartlarına uyum sağlamayı kolaylaştırmak, besin endüstrisine güveni artırmak ve daha besleyici gıdaların üretimini teşvik amaçlanırken; tüketiciler için dengeli bir diyet oluşturma konusunda sağlıklı besinleri seçme süreçlerinde yardımcı olmak ve beslenme konusunda doğru bilgi sağlamak amaçlanmaktadır (Peker ve ark., 2006). Besin etiketlemesi, gıda güvenliği, genel sağlık ve refah üzerindeki etkileri nedeniyle kritik öneme sahiptir (Mansour ve ark., 2021). Bu nedenle besin etiketlerinde bazı bilgilerin yönetmeliğe uygun olarak besinlerin ambalajlarında bulunması ve yanıltıcı olmaması gerekmektedir. Türkiye'de besin etiketlemesi, Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından Avrupa Birliği yönetmeliğinden uyarlanan "Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği" ile düzenlenmektedir. Bu yönetmeliğe göre gıdaların ambalajında aşağıdaki bilgilerin belirtilmesi zorunludur:

- Gıdanın adı
- Bileşenler listesi
- Alerjiye veya intoleransa neden olan belirli madde veya ürünler
- Belirli bileşenlerin veya bileşen gruplarının miktarı
- Net miktar
- Tavsiye edilen tüketim tarihi, son tüketim tarihi ve dondurulduğu tarih
- Özel muhafaza ve/veya kullanım koşulları
- Gıda işletmecisinin adı veya ticari unvanı ve adresi
- İşletme kayıt numarası veya tanımlama işareti
- Menşe ülke

- Kullanım bilgisi olmadığında gıdanın uygun şekilde tüketimi mümkün değilse, gıdanın kullanım talimatı
- Hacmen % 1,2'den fazla alkol içeren içeceklerde hacmen gerçek alkol derecesi
- Beslenme bildirimini
- Parti işareti veya numarası
- Onay numarası

Beslenme bildiriminde ise zorunlu olarak enerji, yağ, doymuş yağ, karbonhidrat, şeker, protein ve tuz miktarları ile yağ içeren gıdaların %2'den fazla trans yağ içermesi durumunda trans yağ miktarı verilmelidir. Tekli ve çoklu doymamış yağlar, posa, polioller veya şeker alkolleri, nişasta ve belirgin miktarda bulunan vitamin ve minerallerin beslenme bildiriminde zorunlu olarak yer alması gerekmez. Ancak, bu besin öğelerinin miktarı ile bilgiler verilerek beslenme bildirimini desteklenebilir. Ek olarak, ilgili yönetmelikte, "Etiketinde İlave Zorunlu Bilgiler Bulunması Gereken Gıdaların etiketlemeyle ilgili ayrıntıları ayrıca bildirilmektedir (TGK Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği, 2017).

ETİKETLERDE ETİK İHLALLER

Besin etiketleri, tüketici güveninin artmasını sağlayarak daha sağlıklı besin seçimlerine yardımcı olmak amacıyla satın alma süreçlerinde önemli bir role sahiptir. Etik değerlere öncelik veren şirketler, ürünlerini doğru ve güvenilir bilgilerle etiketleyerek tüketicilere yönlendirici bilgi sunabilir ve bilinçli tüketici araştırmalarını destekleyebilir (Bektaş ve ark., 2020; Çelik ve ark., 2021). Bunun yanında besin etiketlerinde düşük yağlı, tuzsuz, düşük kalorili, glutensiz, yüksek proteinli, yüksek lifli, GDO'suz gibi içerik bilgileri yanında, üretim sürecine ilişkin tercihleri ifade eden organik, doğal, katkısız gibi tanımlamalar, adil ticaretin yapıldığını belirten ifadeler de bulunmaktadır. Hem içerik bilgileri hem de üretim tercihlerine dair bilgiler, tüketicilerde sağlıklı bir algı oluşturarak ürüne yönelmelerini teşvik eder. Etiket bilgilerinin tüketicide oluşturduğu bu algı, ürünün aslında sahip olduğu özelliklerden bağımsız olarak ortaya çıkar ve sonuç olarak ürünün gerçekte olduğundan farklı bir şekilde değerlendirilmesine neden olabilir (Sousa ve ark., 2023). Besin etiketlerinde yer alan bu bilgiler bilinçli bireyler tarafından dikkatli bir şekilde incelenirken, özellikle sağlık okuryazarlığı düşük olan tüketicilerin bu bilgileri anlamakta güçlük çektikleri veya nadiren kullandıkları bildirilmektedir (Doğan, 2019; Tarım ve Orman Bakanlığı, Kamuoyu Duyuruları Çalışmaları, 2023). Bu nedenle tüketicilerin besinlerde varabilecek herhangi bir hile endişesi, ürün etiketlerinin doğruluğu, organik

ürünlerin gerçekliği, katkı maddesi kullanımı, ürün kalitesi ve sağlık riskleri gibi konuları sorgulamalarına neden olur. Bu soruların yanıtları, uygun ortamlarda ve analiz yöntemleriyle elde edilmektedir, çünkü ürünlerin görünümü ve tadı bu bilgileri açıklamak için yeterli değildir (Çelik ve ark., 2021).

Uluslararası besin pazarlarında meydana gelen, besinlerde yapılabilecek sahtecilik olayları, çeşitli kategorilere ayrılarak kayıt altına alınmakta ve izlenmektedir:

Yanlış etiketleme: Etiketlerin yerleştirilmesi sırasında ürün ve içerik özellikleriyle ilgili yanlış bilgilerin verilmesi durumu olarak ifade edilmektedir.

Onaysız pekiştirme, eşik aşma: Ürünün niteliğini arttırmak, farklılaştırmak, raf ömrünü uzatmak gibi amaçlarla, bilinmeyen veya etikette açıklanmayan içeriklerin eklenmesi veya izin verilen içerik eşik değerlerinin aşılması olarak tanımlanabilir.

İkame etme: Bir ürünün spesifik bileşenlerinin, daha düşük maliyetli veya daha yaygın olarak bulunan alternatif bileşenlerle değiştirilmesi işlemidir.

Gizleme: Bir ürünün veya ürün içeriğinin (düşük) kalitesini saklamaktır (Doğan, 2019).

Ülkemizde Tarım ve Orman Bakanlığı, gıda güvenilirliğini sağlama, taklit ve tağşişi önleme, sağlığı koruma, tüketicilerin aldatılmasını ve haksız rekabeti engelleme amacıyla mevzuat ve denetimlerde yenilikler yaparak güvenilir gıda üretiminin teşvik edilmesini amaçlamaktadır. Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'na göre laboratuvar sonucuyla taklit veya tağşiş yapılan gıdaların üreticileri/ithalatçıları ile bozulmuş, değiştirilmiş gıdaları üreten/satanların bilgileri kamuoyuna açıklanmaktadır. Bu çerçevede, resmi kontroller sonucunda 5996 sayılı Kanun'a uygun şekilde idari para cezası uygulanırken, sağlık riski taşıyan ürünlerin toplatılması ve mülkiyetin kamuya geçirilmesi sağlanmaktadır. Bu duyurular, tüketicinin sağlığı ve menfaatinin korunması ve haksız rekabetin önlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Yapılan kamuoyu duyuruları sonucunda, 7255 sayılı Kanun ile taklit ve tağşiş yapanlara ağır yaptırımlar getirilerek bu tür sahteciliklerin önüne geçilmesi hedeflenmektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı, Kamuoyu Duyuruları Çalışmaları, 2023).

GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ ORGANİZMA (GDO) ÜRÜNLERİNİN ETİKETLENMESİ

Genetiği değiştirilmiş organizmalar, genetik materyalin (DNA) çiftleşme ve/veya doğal rekombinasyon yoluyla “doğal olarak oluşmayan bir şekilde” değiştirildiği organizmalar olarak tanımlanabilir (Dünya Sağlık Örgütü, Food, genetically modified, 2015). Tarımsal ürünlerde GDO, zararlılarla (herbisit,

haşere) mücadele sonucu ürün verimliliğini artırmak, besin değerini artırmak veya aşuların üretiminde sağladığı avantajlar gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Ancak, GDO'ların kullanımı ve etkileri hakkında çeşitli etik, sosyal ve çevresel tartışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle, GDO'ların ticari kullanımı ve etiketlenmesi gibi konular, farklı ülkelerde çeşitli yasal düzenlemeler ve düzenleyici önlemlerle ele alınmaktadır (Dizon ve ark., 2016).

Ülkemizde GDO'suz ürünlere özel bir logo bulunmamaktadır. Dünya'da bazı ülkelerde GDO'suz ürünlere yönelik logo örnekleri Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1: Dünya'da GDO'suz ürünlerin etiketlerinde bulunan logo örnekleri

Kaynak: <https://www.freepik.com/> sitesinden indirilmiştir.

Ülkemizde, Bakanlık tarafından belirlenen eşik değer üzerinde GDO içeren ürünlerin etiketlerinde bu durumun belirtilmesi zorunludur (Biyogüvenlik Kanunu, 2010). "Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik" kapsamında, gıdaların etiketlenmesiyle ilgili olarak 18. maddede, eşik değer üzerinde GDO içeren besinlerde etiketlenmenin nasıl yapılacağı ile ilgili detaylı bilgi yer almaktadır (Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik, 2010).

Türkiye'de kanun kapsamında gıda amaçlı kullanım için onaylanmış herhangi bir GDO bulunmamaktadır. Kanunda belirtilen GDO etiketlemesini gerektiren eşik değer, geleneksel üretim yapılsa bile, ticaret veya dolaşım sırasında oluşabilecek bulaşmaları önlemek için belirlenmiş bir orandır. "Gıda ve Yem Amaçlı Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerinin İthalatı, İşlenmesi, İhracatı, Kontrol ve Denetimine Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik"te, "Gıda veya yem, GDO'lar dan biri ya da birkaçını toplamda en az %0.9 oranında içeriyor ise, GDO'lu olarak kabul edilir." ifadesi yer almaktadır. GDO içeren hammaddelerin bebek mamaları, bebek formülleri, devam mamaları ve küçük çocuk formülleri ile bebek ve küçük çocuk besin takviyelerinde kullanımı yasaktır. Ancak bazı ürünlerin yem ve hayvancılık

sektöründe GDO içeriği ile kullanımına izin verilmektedir (Gıda ve Yem Amaçlı Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerinin İthalatı, İşlenmesi, İhracatı, Kontrol ve Denetimine Dair Yönetmelik, 2009).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, çoğu tüketici GDO'ların güvenli kullanımı için etiketlenmesini talep etmektedir. ABD'de 1997'den bu yana yapılan kamuoyu yoklamaları, ABD halkının GDO'ların etiketlenmesini istediğini ve etiketleme yapıldığı takdirde çoğunluğun GDO içeren ürünleri tüketmeyeceğini göstermektedir (Özdemir ve ark., 2010, Tukulman ve ark., 2017)

Amerikalı tüketicilerin GDO içeren yiyeceklerin etiketlenmesiyle ilgili tepkilerini inceleyen bir çalışmada, tüketicilere içinde GDO olup olmadığını gösteren etiketli örnek ürünler gösterilmiştir. Araştırmada, etiket üzerinde "GDO içermez" ifadesiyle mi yoksa "GDO içerir" ifadesiyle mi daha iyi bir hizmet sunulacağı konusunda ayırıcı sorular sorulmuştur. Araştırma sonucunda tüketiciler, "GDO içerir" ifadeli etiketleri genel olarak daha basit ve "GDO içermez" yazan etiketlere göre daha fazla güvenilir bulmuşlardır. Araştırmanın sonucuna göre GDO'lu ürünlerin etiketinde tüketicileri aydınlatacak ve güven telkin edecek bilgilerin yer alması gerekmektedir (Roe ve ark., 2007)

Sonuç olarak; özerklik ilkesi kapsamında, insanların ne ile besleneceklerini bilmeleri ve tercih etmeleri haklarıdır. Bu hakların korunması için, transgenik katkı maddelerini içeren ürünlerin etiketlenmesi gerekmektedir. Böylece, transgenik ürünleri tercih etmeyen bireylerin marketlerde alternatif ürünlere kolaylıkla ulaşabilmesi sağlanmalıdır (Hayırlıdağ ve ark., 2016).

GIDA KATKI MADDELERİNİN ETİKETLENMESİ

Gıda katkı maddeleri, besinlerin lezzet, renk, tat, görünüm gibi özelliklerini geliştirmek, raf ömrünü uzatmak, ticari üretim kolaylığı sağlamak, besin değerini artırmak gibi amaçlarla kullanılmaktadır (Wu ve ark., 2022).

Toplum yapısının ve yemek kültürünün değişimi ile besin endüstrisinde gıda katkı maddelerinin kullanımı artmış ve yasal düzenlemelerin gerekliliği ön plana çıkmıştır. Gıda katkı maddelerinin özellikleri ve kullanım miktarları uluslararası düzeyde tartışılan bir konudur (Küşümler ve ark., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ile iş birliği yaparak gıda katkı maddelerinin insan sağlığı üzerindeki risklerini değerlendirmektedir. Gıda katkı maddelerinin risk değerlendirmesi, bağımsız ve uluslararası bir uzman bilimsel grubu olan Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO/DSÖ Uzman Komitesi (JECFA) tarafından gerçekleştirilir. JECFA değerlendirmeleri, belirli bir katkı maddesiyle ilgili tüm mevcut biyokimyasal, toksikolojik ve diğer ilgili verilerin bilimsel incelemesine dayanmaktadır. Bir gıda katkı maddesinin sağlığa zararlı etkileri olmadan güvenle kullanılabilmesi miktarı belirlemek için, kabul

edilebilir günlük alımın (ADI) saptanması gerekmektedir. Gıda katkı maddelerinin güvenli olarak değerlendirilmesinin ve maksimum kullanım dozlarının belirlenmesinin ardından, ulusal mevzuatlar kullanılacak katkı maddelerine onay vermelidir (Dünya Sağlık Örgütü, Food Additives, 2023).

Ülkemizde “Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği” gıdalarda kullanılmasına izin verilen katkı maddeleri, bunların kullanım koşulları ve etiketleme kurallarını belirlemektedir. Bu yönetmelik çerçevesinde, gıda katkı maddesi içeren bir besinin etiketinde, söz konusu katkı maddesinin hangisi olduğunu gösteren bilgi bulunmalıdır (TGK Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, 2013). Ürünlerde kullanılan gıda katkı maddeleri besin etiketlerinde iki farklı şekilde belirtilebilir. Bunlardan biri, katkının işlevi ve adının belirtilmesidir. Diğeri ise daha sıklıkla kullanılan bir yöntem olan katkının işlevi ve E kodunun yazılmasıdır. E kodu, her bir gıda katkı maddesi için Avrupa Birliği tarafından onaylanarak belirlenen, toksikolojik araştırmaları tamamlanmış ve zararsız dozu belirlenmiş kod numarasını ifade etmektedir (Çuhacı Çakır ve ark., 2020). Gıda katkı maddelerinin olası sağlık riski taşıyan en önemli nedeni, bu maddelerin mevzuatta belirtilen dozların üstünde kullanılması veya kullanımına izin verilmeyen katkı maddelerinin gıdalara eklenmesidir. Gıda katkı maddelerinin kullanımı yasal düzenlemelerle belirlenen ve teknolojik gerekliliklere uygun miktarlarda olmalı ve düzenli olarak denetlenmelidir. Bu yaklaşım, tüketicilerin olası sağlık risklerine karşı korunmasını amaçlamaktadır (Eroğlu ve ark., 2018; Çağılıcı ve ark., 2017)

ORGANİK ÜRÜNLERİN ETİKETLENMESİ

Organik gıdalar; sentetik kimyasallar içermeyen, doğal gıda maddelerini kapsamaktadır. Bu ürünlerin üretiminde gübreler, herbisitler, böcek ilaçları, antibiyotikler ve genetik olarak değiştirilmiş organizmalar gibi yapay kimyasallar kullanılmaz (İnan ve ark., 2021). Organik etiketleme terimi, organik gıda üretimi yasalarına uygun olarak üretilen ürünleri ifade eder. Uluslararası organik ilkelere uygun olarak, hayvancılıkta antibiyotiklerin ve genetiği değiştirilmiş organizmaların kullanımı kısıtlanmış, yapay renklendiriciler, sentetik tatlandırıcılar, yapay tatlar ve hidrojene yağlar da yasaklanmıştır. Bu nedenle organik malzemelerden üretilen konvansiyonel ürünlere alternatifler ortaya çıkmıştır. Organik ürünler, yerel kaynaklı bileşenler kullanmaları, sentetik katkı maddeleri içermemeleri ve ekolojik dengeyi ve insan sağlığını desteklemeleri ile ayırt edilmektedir (Kamboj ve ark., 2023).

Organik gıdaların üretim prensipleri, çeşitli ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler tarafından belirlenmektedir ve bu düzenlemeler aracılığıyla organik gıdaların güvenilirliği sağlanmaya çalışılmaktadır (Türküzü ve ark.,

2014). Ülkemizde, “Organik Tarım Kanunu” ve “Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik’ ile organik tarım alanında kullanılacak bitkisel ve hayvansal gıdaların miktarları belirlenmiştir ve sadece belirlenen miktarlarda kullanımlarına izin verilmektedir (TGK Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik, 2010; TGK Organik Tarım Kanunu, 2004). Organik gıdaların etiketlenmesi ve organik gıda sertifikası, ürünün yetiştirme koşullarına dair bir işareti temsil eder. Ülkemizde, organik tarım ürünü logolarının bulunduğu etiketler bakanlık tarafından üretilir veya onaylanır (Şekil 2) Etiket kullanma yetkisi, bakanlık tarafından atanmış olan yetkili organik komiteye aittir. Uluslararası standardizasyon ve düzenlemelere göre, etiketlerde ürünün organik olduğu açıkça belirtilmelidir. Bir gıda ürününün organik olarak kabul edilmesi için en az %95 oranında organik içerik içermesi gerekmektedir (Eti, 2014).



Şekil 2: Organik ürünlerde kullanılacak logo örnekleri

Kaynak: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14217&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> sitesinden alınmıştır.

Organik tarımda karşılaşılan temel sorun, organik üretim standartlarına uymayan ürünlerin organik olarak satışa sunulmasıdır. Bu durum hem tüketicinin aldatılmasına ve sağlığının riske atılmasına neden olmakta, hem de işini hakkıyla yapan şirketler açısından haksız rekabet söz konusu olmaktadır (Çetiner, 2011).

Sonuç olarak, organik besinler, geleneksel alternatiflerine göre daha sağlıklı ve çevre dostu olduğu ve yerel ekonomiye fayda sağlayabileceği için sürdürülebilir tüketimin temel bir türü olarak kabul edilmektedir. Tüketiciler de, besin kalitesi ve güvenliği konusundaki endişeleri sebebiyle pestisit ve kimyasal kalıntı içermediğine inandıkları için organik gıdaya ilgi göstermektedirler (Yang ve ark., 2023). Ülkemiz de dahil olmak üzere, organik pazarın gelişmiş olduğu ülkelerde, organik ürünler için belirli standartlar ve etiketleme kuralları

bulunmaktadır. Bu ürünlerin etiketlerinde kullanılan logolar veya işaretler tüketicilere sağlıklı, sürdürülebilir gıda üretimi ve tüketimini teşvik etmeyi amaçlamaktadır.

GLUTENSİZ ÜRÜNLERİN ETİKETLENMESİ

Gluten, buğday, çavdar, arpa, yulaf veya bunların melez türlerinden ve bu tahıllardan elde edilen ürünlerden türetilen bir protein karışımıdır (Kola ve ark., 2022). Gluten, özellikle viskoelastik özelliklerinden dolayı, işleme yardımcısı olarak besinlerde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Glutene duyarlı bireylerde, gluten tüketimi bağırsıklık sistem tepkilerini aktive ederek bağırsakta hasara yol açabilir. Gluten tüketiminin immün sistem tepkilerine yol açtığı hastalıklar (çölyak ve gluten duyarlılığı), ömür boyu süren gluten içermeyen bir diyetle tedavi edilmektedir (Rybicka, 2023).

Glutensiz ürünlerin etiketlenmesine ilişkin dünya çapındaki düzenlemelerin çoğu, Codex Alimentarius Standardı'na dayanmaktadır. Codex Standardında, glutensiz ürünler için, ürünün buğday, arpa, çavdar ve yulaftan elde edilen bileşenler içerip içermediğine bakılmaksızın, son üründeki gluten içeriğinin 20 mg/kg'dan fazla olmaması gerekir. Düşük glutenli gıdalarda ise, glüten içeriğinin 20 ila 100 mg/kg arasında olmasına izin verir (Diaz-Amigo ve ark., 2012).

Türkiye'de Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği'nde Codex Alimentarius Standardı ile uyumlu olarak, gluten içeriği azaltılarak özel işlemlerle işlenmiş, buğday, çavdar, arpa, yulaf veya bu türlerin melez çeşitlerinden elde edilen ve son tüketiciye satıldığında en fazla 100 mg/kg glüten içeren gıdalar için "çok düşük glüten/çok düşük glutenli" ifadesi kullanılabilir. Eğer ürünün içeriğinde en fazla 20 mg/kg glüten bulunuyorsa, "glütensiz", "glüten içermez" veya "glüten yoktur" ifadeleri kullanılabilir (TGK Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği, 2012). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği'ne göre, 1 Ocak 2020 tarihinden itibaren, toplu tüketim yerlerinde alerjen bilgisinin tüketiciye sunulması zorunlu hale getirilmiştir. Bu yönetmeliğe göre, içerisinde gluten içeren tahıllar dahil olmak üzere belirlenen 14 alerjenin ürün içinde bulunması durumunda, bu alerjenlerin içindekiler listesinde belirtilmesi gerekmektedir (Toplu Tüketim Yerlerinde Alerjen Bildirimi, 2023).

BALIN ETİKETLENMESİ

Farklı coğrafi özellikleri, zengin bitki çeşitliliği ve ekonomik olarak önemli olan arı ırkları sayesinde Türkiye, arıcılık potansiyeli yüksek olan ülkeler arasında yer almaktadır. Özellikle kırsal bölgelerde geleneksel tarımsal bir faaliyet olarak sürdürülen arıcılık sonucunda bal, polen, propolis, arı sütü ve bal

mumu gibi ürünler elde edilmektedir (Özkök ve ark., 2021). Besleyici ve terapötik özellikleri sebebiyle uluslararası düzeyde geniş bir tüketime sahip olan balın kimyasal bileşimi, tadı ve rengi, özellikle balın botanik kaynağına, arı türüne, iklime ve coğrafi bölgeye bağlı olarak değişiklik gösterir. Ballar botanik kökenlerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Tek bir bitki türünün içeriğiyle yoğunlaşan ballar "unifloral" veya "monofloral" ballar olarak adlandırılırken, birden çok bitki türünün karıştığı ballar "polifloral" veya "multifloral" ballar olarak adlandırılmaktadır. Türkiye'nin zengin bitki çeşitliliği sayesinde, bir bölgeden elde edilen balın özellikleri diğer bölgedeki ile aynı olmayabilir. Bu nedenle, çeşitli botanik kökenlere sahip balların fenolik profil, toplam fenolik içerik, antioksidan aktivite, antimikrobiyal aktivite ve mineral içeriği gibi fonksiyonel özellikleri arasında belirgin farklılıklar bulunabilmektedir (Bayram, 2022).

Balın etiketlenmesi ile ilgili kurallar Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 2000/13/EC sayılı Direktifinde belirtilmiştir. Balın kalitesi ve kökeni arasındaki ilişki göz önüne alındığında, tüketicinin ürün kalitesi konusunda yanıltılmaması için bu konularda eksiksiz bilgi sağlanması gerekmektedir. Balın coğrafi özelliklerine yönelik tüketici çıkarları ve bu alandaki şeffaflık gereklilikleri nedeniyle, balın hasat edildiği ülkenin etikette belirtilmesi gerekmektedir (Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi, 2001).

Türkiye'de balın ambalajlanması ve etiketlenmesinde, Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği ile belirlenmiş olan kurallar uygulanır. Bu tebliğde madde 13'e göre, bala dışarıdan gıda katkı maddeleri, aroma vericiler veya aroma verme özelliği taşıyan gıda bileşenleri dahil olmak üzere hiçbir gıda bileşeni katılamaz. Buna ek olarak, tebliğde balda bulunabilecek maksimum pestisit kalıntı miktarları ve veteriner ilaçları için tolerans düzeyleri de yer almaktadır (TGK Bal Tebliği, 2020). Ülkemizde petekli bal üretiminde boş petekleri korumak amacıyla naftalin kullanımı yaygındır. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği'ne göre ballarda bulunmasına izin verilen naftalin miktarı maksimum 10 µg kg-1 olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda yapılan bir çalışma, naftalin içeren petekli ballardan alınan süzme bal örneklerinde naftalin kalıntısına rastlanmaması, petekli balların süzme ballara göre naftalin kalıntısı bakımından daha fazla risk taşıdığını göstermektedir. Sonuç olarak, ülkemiz ballarındaki kalıntı sorununun çözümüne arıcıların eğitimi, hızlı ve ucuz kalıntı analiz ve izleme tekniklerinin geliştirilmesi gibi bazı uygulamaların önemli katkı sağladığı anlaşılmaktadır (Çakar ve ark., 2019).

Balların etiketlenmesinde dikkat edilmesi gereken bir başka husus ise, unifloral olarak sınıflandırılan balların botanik orijini ve polen miktarının mevzuatta belirtilen kriterlere uyumunun sağlanması zorunluluğudur. Türk Gıda

Kodeksi Bal Tebliği'nde bazı unifloral bal türleri için ballarda bulunması gereken minimum polen miktarı belirlenmiştir. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada balın etiketinde belirtilen botanik orijini ile polen içeriğinin, mevzuattaki kriter ile uyumlu olmadığı gösterilmiştir. Özellikle ülkemizde polifloral çiçek ballarına kıyasla daha yüksek fiyatla satılan unifloral türlerin (kestane balı gibi), botanik köken tespit analizinin rekabetin adil bir şekilde sağlanması açısından önemlidir. Bu nedenle özellikle mevzuatta belirtilmeyen lavanta ve çörekotu gibi farklı unifloral bal türleri için de polen içeriği değerlerinin belirlenmesi ve daha sıkı denetimlerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca, üreticiden alınan sözlü bilgiler yerine polen analizlerinin kullanılması, balın kaynağının daha kesin şekilde belirlenmesi için önemlidir (Özkök ve ark., 2021; Özenirler ve ark., 2019).

TRANS YAĞIN ETİKETTE BELİRTİLMESİ

Yemeklik yağlar, günlük diyetin temel bir bileşenidir. Yağların kalitesi, besin değeri ve oksidatif stabilitesi gibi faktörlere bağlı olarak değerlendirilmektedir. Yağların cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomerik formu vardır. Cis formlarının sağlık açısından faydalı olduğu ancak trans formlarının olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Doğal trans yağlar, geniş getiren hayvanlarda biyohidrojenasyon yoluyla oluşurken, endüstriyel trans yağlar ise genellikle sıvı ve katı yağların işlenmesi sırasında meydana gelmektedir. Doğal yağlar %6'ya kadar trans yağ asidi içerebilirken, endüstriyel yağlar %60'a kadar trans yağ asidi içerebilir. Yağların doymamış formlarının dönüştürülmesi, ürünlerin tat ve tekstürünü iyileştirirken, teknolojik avantajlar sağlar (Nagpal ve ark., 2021).

Trans yağların neden olduğu sağlık endişeleri nedeniyle, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2003 yılında tüm ambalajlı besinlerin etiketlerinde, besinlerdeki trans yağ asidi miktarının açıkça belirtilmesini zorunlu hale getirmiştir (FDA, Food labeling: trans fatty acids in nutrition labeling, nutrient content claims, and health claims, 2003). Avrupa Komisyonu, Nisan 2021'de, tüm gıda ürünlerinde endüstriyel trans yağ seviyelerini maksimum 2 g/100 g yağ olarak düzenlemiştir. Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, İrlanda, Polonya ve İngiltere gibi birkaç Avrupa ülkesi, toplam enerjinin %1'inin altında trans yağ asidi alımını tavsiye etmiştir (Nagpal ve ark., 2021). Amerikan Kalp Derneği (AHA), günlük trans yağ alımının toplam kalorinin %1'inden daha az olmasını önermektedir, bu da 2.000 kalorilik bir diyet uygulayan kişiler için <2 g/gün'e karşılık gelmektedir (Jasti ve ark., 2010). Ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği'ne göre sürülebilir yağlar, margarinler, yoğun yağlar, bitkisel yağlar ve bu tür yağları içeren besinlerde, trans yağ içeriği %2'yi aştığında trans yağ miktarının belirtilmesi gerekmektedir (TGK Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme

Yönetmeliği, 2017). Ancak, etiketlerinde “trans yağ asidi içermez” ifadesi bulunan ürünlerin analizlerinde, mevzuatta belirtilen maksimum sınırı aşan değerlerin ortaya çıkması ve bu duruma rağmen yönetmelik gerekliliklerine uygun bildirim yapılmamış olması hususu tespit edilmiştir. Bu tür durumlar, kamuoyunun güvenini zedelerken, düzenleyici otoritelerin denetim ve uyumluluk mekanizmalarının sıkı bir şekilde gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır (Taşan ve ark., 2019). Ülkemizde besinlerdeki trans yağ asidi türü ve miktarının belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar, trans yağ asidinin oluşumunu azaltmaya yönelik uygulamaların ve yasal limitlerin belirlenmesinin yolunu açacaktır. Bu çalışmaların odak noktası halk sağlığının korunmasıdır. İlgili yasal sınırların ve standartların oluşturulması ve uygulanması, üretici firmalara denetim mekanizmaları getirilmesine yardımcı olacaktır. Aynı zamanda, etiketleme konusunda hassas çalışmalar yapılmalı, tüketiciler bilgilendirilip bilinçlendirilerek sağlıklı alternatif gıda seçeneklerine yönlendirilmelidir (Kahraman ve ark., 2011).

HELAL GIDALARIN ETİKETLENMESİ

Helal gıda, FAO ve DSÖ tarafından kurulan Codex Alimentarius Komisyonu'na göre, İslami kurallara aykırı olan herhangi bir unsuru içermeyen ve bu unsurlardan arındırılmış alanlarda veya cihazlarda hazırlanmış, işlenmiş, ambalajlanmış, taşınmış ve depolanmış ürünler olarak tanımlanmaktadır (Codex Alimentarius Komisyonu, General Guidelines For Use Of The Term “Halal”, 1997) Müslümanların daha bilinçli tüketici davranışları sergilemeye başlamaları ve dini inançlarına uygun hareket etme istekleri, helal ürünlere olan talebin artmasına yol açmıştır (Özgen ve ark., 2019). Aynı zamanda, helal gıdaların daha hijyenik koşullarda üretilmesi ve ürün içeriğinin şeffaf bir şekilde sunulması gibi sebepler, Müslüman olmayan tüketicilerin de bu ürünlere olan taleplerini artırmaktadır. Dünya çapında tüketiciler, tükettikleri gıdaların etik yönleriyle ilgili daha fazla bilgiye ulaşmak istemektedir (Rejeb ve ark., 2021).

Dünya nüfusunun yaklaşık %23,4'ünün Müslüman olduğu tahmin edilmektedir. Bu da, helal gıda pazarının günümüz besin ticaretinde belirgin bir paya sahip olduğunu göstermektedir (Ahmad ve ark., 2018). Küresel olarak besin talebi ve ticareti arttıkça, sahtecilik, taklit, tağşiş gibi risklerin ortaya çıkma olasılığı da yükselmektedir. Helal gıdalarda en büyük endişe besinlerde kullanılan katkı maddeleridir. Gıdalarda kullanılan katkı maddeleri hayvansal, bitkisel ve mikrobiyal kökenli olmak üzere üç farklı kaynaktan elde edilmektedir. Bu katkı maddelerinin helal kabul edilip edilmemesi, elde edildiği kaynağa, insan sağlığına potansiyel etkilerine ve işlem sırasında maruz kaldıkları kimyasal değişikliklere bağlıdır (Güneş ve ark., 2020).

Gıda katkı maddelerinin çoğunun İslam inancına göre tüketilmesine izin verilmeyen hayvanlardan elde edildiği belirtilmektedir. Bazı gıdaların üretiminde gıdaya eklenen katkı maddeleri arasında, karmin (E 120), jelatin, peynir mayası, emülgatörler [özellikle mono ve digliseritler (E 471- E 472)], şellak (E 904), lanolin (E 913), kemik fosfatı (E 542), L-sistein (E 920), sistin (E 921) bulunmaktadır. Şüpheli olarak belirtilen bu katkı maddeleri İslam dininin izin verdiği hayvanlardan elde edilmişse bu ürünlerin gıdalarda kullanılmasında bir sakınca bulunmamaktadır. Paketli bir besinin etiketinde kullanılan gıda katkı maddelerinin hangi kaynaktan elde edildiğini belirtme zorunluluğunun olmaması da katkı maddeleri ile ilişkili bir başka sorunu oluşturmaktadır (Tekle ve ark., 2013). Bu sebeple çoğu Müslüman, gıda ürünlerinin helal üretim yöntemleri kullanılarak üretilip üretilmediğini değerlendirmek için genellikle sertifikasyon ve etiketlemeye güvenmektedir (Ng ve ark., 2022).

Helal sertifika, özellikle Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere Müslümanların azınlıkta olduğu ülkelerde, Müslümanların dini kimliklerini koruma amacıyla geliştirilmiştir. Helal gıdanın belgelendirilmesi ilk kez 1960'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanmaya başlanmıştır (Gök ve ark., 2019). Ürünün helal sertifikasına sahip olması ve buna uygun işaretleme ve logoların bulunması, tüketicilerin şüphelerini gidermede etkili bir yol sunar. Helal sertifikası, yetkili kuruluşlar tarafından ilgili ürünlerin helal standartlara uygun olduğunu belirten bir belgedir. Helal gıda belgesi veren kuruluşlarda farklı uygulamalar ve standartlar olmasına rağmen, temel amaçlar genellikle helal gıda konusunda hassas tüketicilerin taleplerini karşılamak, ürünlerin helal, hijyenik ve sağlık standartlarına uygunluğunu sağlamak, uluslararası pazarlarda ürünlerin kabul edilmesini ve ulaştırılmasını desteklemektir (Çöp ve ark., 2021). Bir ürün helâl sertifikasını aldıktan sonra, helâl logosu, ilgili ürünlerin ambalajlarında kullanılabilir. Sertifikanın alındığı kurum ve ülkeye göre kullanılan logolar farklılık gösterebilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: TSE ve GİMDES tarafından verilen helal gıda logoları
Kaynak: <https://seeklogo.com/> ve <https://www.gimdes.org/> sitelerinden alınmıştır.

Türkiye'de, Türk Standartları Enstitüsü (TSE), Gıda ve İhtiyaç Maddeleri Denetleme ve Sertifikalama Araştırmaları Derneği (GİMDDES), Helalder, Dünya Helal Birliği gibi birçok kuruluş, helal sertifikası verme yetkisine sahiptir. Türk Standartları Enstitüsü, 14 Temmuz 2011 tarihinden itibaren, İslam Ülkeleri Standardizasyon ve Metroloji Enstitüsü (SMIC) tarafından yayınlanan standartlara uygun olarak helal gıda belgelendirmesi yapmaktadır (Aslan ve ark., 2018). Helal sertifikasının geçerlilik süresi, ürünün türüne bağlıdır. Tipik olarak, her bir sevkiyat için verilen sertifika, genellikle ürünün son kullanma tarihine kadar geçerlidir. Eğer sertifikalı ürün, sabit bir formüle dayanıyorsa, bir sertifika, bir yıl, iki yıl veya üç yıl gibi belirli bir süre için verilebilir (Memiş ve ark., 2020).

Ülkemizde ayrıca ürünün aldığı helal gıdanın sertifikasının geçerli olup olmadığı kontrolünün sağlanması amacıyla mobil uygulama araçları da bulunmaktadır (Ceptehelal, Mobil helal ürün doğrulama yazılımı).

Sonuç olarak, helal sertifikalarının veya işaretlerinin yanlış kullanımı, üretim süreçlerinde kontaminasyon, İslam ritüellerine uygun olarak kesilmeyen hayvanların kullanılması ve hayvan refahının göz ardı edilmesi helal ürünlerin etik açıdan ihlal edildiği durumlar arasında sayılabilmektedir. Ayrıca, gıda etiketlerinde emülsiyonlar, aroma vericiler gibi çeşitli katkı maddelerinin bildirilme zorunluluğu bulunmamaktadır. Bu durum da katkı maddelerinin domuz eti içeren maddeler ile kontaminasyon riskini artırabilir. Gıda etiketlemesi konusuna ek olarak, helal gıda sahtekarlığına yönelik artan endişeler mevcuttur. Gıda üretim süreçlerinin karmaşıklığı ve gıda sahtekarlıkları, Müslüman tüketicilerin gıda seçimlerini daha dikkatli bir şekilde yapmasına neden olmaktadır. Bu sebeple, tedarik zinciri denetimleri ve sıkı bir şekilde takip edilen sertifikasyon yönergeleri gibi önlemler, helal gıda ürünlerinin güvenilirliğini ve uygunluğunu sağlamada büyük bir öneme sahiptir (Ahmad ve ark., 2018).

BESLENME BİLDİRİMLERİNİN ETİKETTE BELİRTİLMESİ

Türk Gıda Kodeksi Beslenme Beyanları Yönetmeliği'ne göre, beslenme beyanı, bir gıdanın içerdiği enerji, besin öğeleri veya diğer bileşenler nedeniyle beslenme açısından sahip olduğu faydalı özellikleri belirten, iddia eden veya ima eden herhangi bir ifade olarak tanımlanmaktadır. Bu yönetmeliğe göre beslenme beyanı yapılan ürünlerde beslenme bildirimini yapılması zorunludur (TGK Beslenme Beyanları Yönetmeliği, 2023). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği'ne göre etiketlerde zorunlu olarak beslenme bildirimini yapılması gereken enerji ve besin öğelerinin gösterim biçimi Tablo 1'de yer almaktadır. Yönetmeliğe göre enerji değeri ve besin öğesi miktarları 100 g veya 100 mL üzerinden verilmektedir. Ayrıca, enerji değeri ve besin öğesi miktarlarına ait referans alım oranları, isteğe bağlı olarak gıdaların

etiketlerinde yer alabilir. Bu düzenlemeler, tüketicilerin ürün içeriği hakkında doğru ve eksiksiz bilgi edinmelerini sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Tablo 1: Etiketlerde zorunlu beslenme bildirimiminin gösterim biçimi

Enerji ve besin öğeleri	100 g veya 100 mL için
Enerji	(kj ve kcal)
Yağ	(g)
-Doymuş yağ	(g)
-Trans yağ	(g)
Karbonhidrat	(g)
-Şekerler	(g)
Protein	(g)
Tuz	(g)

Türkiye’de yapılan çalışmalarda zorunlu beslenme bildirimi kapsamındaki besin öğelerinin bildirim oranlarının etiket ile uyuşmadığı belirlenmiştir (Konak, 2019; Niziplioğlu, 2019; Erem ve ark., 2018; Uzun ve ark., 2018). Bu nedenle ambalajlı besinlerin piyasaya sürülmeden önce zorunlu beslenme bildirimi yapılması gereken etiket bilgilerinin analizlerinin yapılarak ürün ile uyumunun sağlanması ve bir standart oluşturulması gerekmektedir. Aynı zamanda üretilen diğer parti ürünlerin de bu standarda uygun olması sağlanmalıdır. Bu hedeflere ulaşabilmek kontrol mekanizmaları kurulmalı ve denetimler sıklaştırılmalıdır. Bu yaklaşım, uygunsuzlukların giderilmesi ve tüketicilere güvenilir ürünler sunulması adına etkili bir çözüm olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, besin etiketleri; tüketici sağlığını korumak, doğru alışveriş kararlarına yardımcı olmak, ekonomik etkinliği artırmak ve firmalar arası rekabeti düzenlemek amacıyla önemli bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni besin etiketleme formatları, tüketicilerin kolayca fark edebileceği ilk bakışta görünen, karmaşıklık oluşturmeyen, ileri düzeyde beslenme bilgisi gerektirmeyen, bilimsel verilere dayalı ve gelecekteki gelişmelere uyum sağlayabilen şekilde tasarlanmalıdır. Bu sayede, açıklayıcı, kullanışlı ve anlaşılır besin etiketleri oluşturularak, tüketicilerin daha sağlıklı gıda seçimleri yapmalarına etkili bir şekilde katkı sağlanabilir. Etiketlerin tüketici tarafından anlaşılır, güvenilir ve kolayca fark edilebilir şekilde tasarlanması ve düzenlemelerin güncellenmesi, toplum sağlığının desteklenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahmad, A. N., Abidin, U. F. U. Z., Othman, M., ve Rahman, R. A. (2018). Overview of the halal food control system in Malaysia. *Food Control*, 90, 352-363.
2. Aslan, H., & Aslan, İ. (2018). Helal gıda sektörü: Malezya ve Türkiye karşılaştırılması, 1. Uluslararası Battalgazi Multi Disipliner Çalışmalar Kongresi, 7(9).
3. Avrupa Toplulukları Resmi Gazetesi. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:010:0047:0052:EN:PDF> adresinden 11.08.2023 tarihinde alınmıştır.
4. Bayram, N. E. (2022). Ticari olarak satışa sunulan bazı bal örneklerinin polen analizi ile botanik orijinlerinin tespit edilmesi. *Arı ve Arıcılık Teknolojileri Dergisi*, 1(1), 11-18.
5. Bektas, A., Ulusoy, M., ve Bektas, V. (2020). Gıda Etiketlerinde yer alan bilgilerin sağlıklı algılanma (Health Halo) etkisi. *Gıda*, 45(3), 590-599.
6. Biyogüvenlik kanunu. Resmî Gazete Tarihi: 26.03.2010. Sayı: 27533 <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5977&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5> adresinden 04.08.2023 tarihinde alınmıştır.
7. Cebeci, A., ve Güneş, F. E. (2017). Türkiye ve Avrupa'daki tüketicilerin gıda etiketi okuma tutumlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 261-267.
8. CEPTEHELAL. Mobil helal ürün doğrulama yazılımı. <http://ceptehehal.com/> adresinden 18.08.2023 tarihinde alınmıştır.
9. Codex Alimentarius Komisyonu, General guidelines for use of the term "Halal". (1997). <https://www.fao.org/3/y2770e/y2770e08.htm> adresinden 20.08.2023 tarihinde alınmıştır.
10. Çağılıcı, O. C., Gümrükçüoğlu, A., Alp, H., Vanlı, E., Ocak, Ü., ve Ocak, M. (2017). Baharatlarda Sudan I boyası'nın tayini için basit bir spektrofotometrik yöntem. *Karadeniz Chemical Science and Technology*, (1), 16-21.
11. Çakar, E., ve Gürel, F. (2019). Süzme ve petekli balların pestisit, naftalin ve antibiyotik kalıntıları bakımından karşılaştırılması. *Mediterranean Agricultural Sciences*, 32(3), 453-459.
12. Çelik, E., ve Yaşar, A. (2021). Gıda etiği üzerine bir değerlendirme. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(2), 129-136.
13. Çetiner, S. (2011). Organığı kimler yiyor?. *Tarla Sera Dergisi*, 14-17.
14. Çöp, S., Çakmak, M., ve Köklü, O. (2021). Helal gıda sertifikalarına yönelik bir araştırma. *Helal ve Etik Araştırmalar Dergisi*, 3(2), 47-65.

- 15.Çuhacı Çakır, B., ve Duyan Çamurdan, A. (2020). Gıda katkı maddeleri. Editör S. Başkan, *Çocuk beslenmesi* (pp107-114). Ankara: Türkiye Klinikleri. 1. Baskı.
- 16.Diaz-Amigo, C., ve Popping, B. (2012). Labeling regulations, detection methods, and assay validation. *Journal of AOAC International* 95(2), 337-348.
- 17.Dizon, F., Costa, S., Rock, C., Harris, A., Husk, C., ve Mei. J. (2016). Genetically modified (GM) Foods and ethical eating. *Journal of Food Science*, 81(2), R287-R291.
- 18.Doğan, O. (2019). Gıdada tağışın tarihi ve politik ekonomisi üzerine bir inceleme. *Toplum ve Hekim Dergisi*. Cilt: 34 Sayı: 4.
- 19.Dünya Sağlık Örgütü. (2023). Food additives. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives> adresinden 09.08.2023 tarihinde alınmıştır.
- 20.Dünya Sağlık Örgütü. (2015). Food, genetically modified. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/food-genetically-modified> adresinden 04.08.2023 tarihinde alınmıştır.
- 21.Erem, S., Yeşil, E., Ercan, A., ve Tayfur, M. (2018). Günlük yaşamda sıklıkla tüketilen çeşitli besinlerin etiket bilgilerinin değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(1), 40-48.
- 22.Eroğlu, E. İ., ve Ayaz, A. (2018). Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri: risk değerlendirme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(3), 311-319.
- 23.Eti, H. S. (2014). Organik gıdaların pazarlanması ve organik gıdalara karşı tüketici tutum ve davranışları analizi. Tarım Ekonomisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi.
- 24.FDA, HHS. (2003). Food labeling: trans fatty acids in nutrition labeling, nutrient content claims, and health claims. Final rule. *Federal Register*, 68(133), 41433-41506.
- 25.Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik, 13 Ağustos 2010. Sayı: 27671 <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/08/20100813-4.htm> adresinden 04.08.2023 tarihinde alınmıştır.
- 26.Gıda ve Yem Amaçlı Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerinin İthalatı, İşlenmesi, İhracatı, Kontrol ve Denetimine Dair Yönetmelik. 26 Ekim 2009. Sayı: 27388. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/10/20091026-4.htm> adresinden 04.08.2023 tarihinde alınmıştır.

27. Babür, T. E. (2019). Helal gıda sertifikasyon sistemleri. Editörler N. Yüzbaşıoğlu; P. Ç. Çaylak, *Helal Turizm (Muhafazakar dostu)* (pp. 99-118). Eğitim Yayınevi. 1. Baskı.
28. Güneş, F. E., Aktaş, Ş., ve Korkmaz, B. (2014). Tüketicilerin gıda etiketlerine yönelik tutum ve davranışları. *Academic Food Journal/Akademik GIDA*, 12(3).
29. Güneş, Z., ve Yetim, H. (2020). Helâl gıda üretimi ve tüketimi. *Academic Platform Journal Of Halal Lifestyle*, 2(2), 70-94.
30. Hayırlıdağ, M., Arslan, M. F., ve Büken, N. Ö. (2016). Genetiği değiştirilmiş gıdalar ile ilgili etik ve hukuki tartışmalar ve kıtalararası durum değerlendirmesi. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, 22(1), 1-9.
31. İnan, R., Bekar, A., ve Urlu, H. (2021). tüketicilerin organik gıda satın alma davranışları ve tutumlarına ilişkin bir değerlendirme. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 9(1), 220-235.
32. Jasti, S., ve Kovacs, S. (2010). Use of trans fat information on food labels and its determinants in a multiethnic college student population. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 42(5), 307-314.
33. Kahraman, S. D., ve Küplülü, Ö. (2011). Trans yağ asidi içermez beyanı bulunan bazı endüstriyel gıdaların yağ asidi profilleri. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 82(2), 15-24.
34. Kamboj, S., Matharu, M., ve Gupta, M. (2023). Examining consumer purchase intention towards organic food: An empirical study. *Cleaner and Responsible Consumption*, 9, 100121.
35. Kola, O., Parıldı, E., ve Keçeli N. (2022). Çölyak hastalığı ve iyi tarım uygulamaları ilişkisi: Glutensiz gıda ürünleri teknolojisi. Editör H. F. Gülerman, *Çölyak hastalığı* (pp 15-20) Ankara: Türkiye Klinikleri. 1. Baskı.
36. Konak, H. (2019). Ambalajlı et ve süt ürünleri ile etli ve sütü ürünlerin 'beslenme bildiriminin' değerlendirilmesi. İstanbul Bilgi Üniversitesi Doktora Tezi.
37. Küşümler, A. S., ve Özgün, D. (2020). Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2(1), 22-26.
38. Mansour, R., John, J.R., Liangputtong, P., ve Arora, A. (2021). Food insecurity and food label comprehension among Libyan migrants in Australia. *Nutrients*, 13(7), 2433.
39. Martini, D., ve Menozzi, D. (2021). Food labeling: analysis, understanding, and perception. *Nutrients*, 13(1), 268.
40. Memiş, S., ve Cesur, Z. (2020). Ürünlerde helal sertifikasyon ve logo uygulamaları. *Balkan ve Yakın Doğu Sosyal Bilimler Dergisi*, 6, 65-68.

- 41.Nagpal, T., Sahu, J. K., Khare, S. K., Bashir, K., ve Jan, K. (2021). Trans fatty acids in food: A review on dietary intake, health impact, regulations and alternatives. *Journal of Food Science*, 86(12), 5159-5174.
- 42.Nızıplioğlu, B. (2019). Ambalajlı hububat ve fırıncılık ürünlerinin “Beslenme Bildiriminin” değerlendirilmesi. İstanbul Bilgi Üniversitesi Doktora tezi.
- 43.Ng, P. C., Ahmad Ruslan, N. A. S., Chin, L. X., Ahmad, M., Abu Hanifah, S., Abdullah, Z., ve Khor, S. M. (2022). Recent advances in halal food authentication: Challenges and strategies. *Journal of Food Science*, 87(1), 8-35.
- 44.Özdemir, O., ve Duran, M. (2010). Biyoteknolojik uygulamalara ve genetiği değiştirilmiş organizmalara (GDO) ilişkin tüketici davranışları. *Akademik Gıda*, 8(5), 20-28.
- 45.Özenirler, Ç., Mayda, N., Çelemlı, Ö. G., Özkök, A., ve Sorkun, K. (2019). Paketli balların botanik orijin tespiti ve mikroskopik analizleri: etiket bilgileri ile içerik uyumluluğunun karşılaştırılması. *Gıda*, 44(5), 861-865.
- 46.Özgen, I., ve Hazarhun, E. (2019). Gıda Etiketlerindeki E-Kodlu Katkı Maddelerinin Helal Gıda Kapsamında İncelenmesi. *Balikesir University Journal Of Social Sciences Institute*, 22(41).
- 47.Özgül, E., ve Aksulu, İ. (2006). ambalajlı gıda ürünlerinde tüketicilerin etiket duyarlılığındaki değişimler. *Ege Akademik Bakış Dergisi*, 6(1), 1-9.
- 48.Özkök, A., ve Bayram, N. E. (2021). Kestane (*Castanea Sativa*) balı örneklerinin botanik orijinlerinin doğrulanması ve toplam polen sayıları. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 21(1), 54-65.
- 49.Peker, Y., ve Caner, C. (2006). Gıdaların etiketlenmesi ve çizgi kod sistemi barkod. *Akademik Gıda*, 4(3), 37-41.
- 50.Rejeb, A., Rejeb, K., Zailani, S., Treiblmaier, H., ve Hand, K. J. (2021). Integrating the Internet of Things in the halal food supply chain: A systematic literature review and research agenda. *Internet of Things*, 13, 100361.
- 51.Roe, B., ve Teisl, M. F. (2007). Genetically modified food labeling: The impacts of message and messenger on consumer perceptions of labels and products. *Food Policy*, 32(1), 49-66.
- 52.Rybicka, I. (2023). Comparison of elimination diets: Minerals in gluten-free, dairy-free, egg-free and low-protein breads. *Journal of Food Composition and Analysis*, 118, 105204.
- 53.Sousa, I. C., Mucinható, R. M. D., Prates, C. B., Zanin, L. M., da Cunha, D. T., Capriles, V. D., ... ve Stedefeldt, E. (2023). Do brazilian consumers intend to use food labels to make healthy food choices? An assessment

- before the front-of-package labelling policy. Food Research International, 113107.
54. Tarım ve Orman Bakanlığı. Kamuoyu Duyuruları Çalışmaları. <https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/1438/Kamuoyu-Duyurulari> adresinden 09.08.2023 tarihinde alınmıştır.
55. Taşan, M., ve Demir, B. A. (2019). Trans yağ asidi içermez beyanı bulunan bazı endüstriyel gıdaların yağ asidi profilleri. Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi, 16(1), 23-33.
56. Tekle, Ş., Sağdıç, O., Nursaçan, Ş., Yetim, H., ve Erdem, M. (2013). Ülkemizde ve Dünyada helal gıda hususunda karşılaşılan problemler. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, 1(1), 1-6
57. Toplu Tüketim Yerlerinde Alerjen Bildirimi [https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/2023/Toplu Tuketim Yerlerinde Alerjen Bildirimi#:~:text=26.01.2017%20tarihinde%20yay%04%B1mla%20T%C3%BCrk,t%C3%BCketicije%20sunulmas%04%B1%20zorunlu%20hale%20getirilmi%05%9Ftir](https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/2023/Toplu_Tuketim_Yerlerinde_Alerjen_Bildirimi#:~:text=26.01.2017%20tarihinde%20yay%04%B1mla%20T%C3%BCrk,t%C3%BCketicije%20sunulmas%04%B1%20zorunlu%20hale%20getirilmi%05%9Ftir) adresinden 14.08.2023 tarihinde alınmıştır.
58. Tukulman, E. Ö. (2017). Genetiği değiştirilmiş ürünlere karşı üreticilerin farkındalıkları. Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
59. Türk Gıda Kodeksi Bal Tebliği. 22 Nisan 2020. Sayı: 31107 <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/04/20200422-13.htm> adresinden 10.08.2023 tarihinde alınmıştır.
60. Türk Gıda Kodeksi Beslenme Beyanları Yönetmeliği. 20 Nisan 2023. Sayı: 32169 <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2023/04/20230420-2.htm> adresinden 14.08.2023 tarihinde alınmıştır.
61. Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. 26 Ocak 2017 Sayı:29960. (Mükerrer). <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170126M1-6.htm> adresinden 04.08.2023 tarihinde alınmıştır.
62. Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği. 04 Ocak 2012 – 28163. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120104-8.htm> adresinden 14.08.2023 tarihinde alınmıştır.
63. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. 30 Haziran 2013. Sayı: 28693. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18532&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden 09.08.2023 tarihinde alınmıştır.

64. Türk Gıda Kodeksi Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik. 18 Ağustos 2010. Sayı:27676. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=14217&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> adresinden 10.08.2023 tarihinde alınmıştır.
65. Türk Gıda Kodeksi Organik Tarım Kanunu. 3 Aralık 2004. Sayı:25659. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.5262-20100311.pdf> adresinden 10.08.2023 tarihinde alınmıştır.
66. Türköz, D., ve Karabudak, E. (2014). Organik gıdaların besin değeri, gıda güvenliği ve lezzet açısından değerlendirilmesi. *Gıda*, 39(2), 119-126.
67. Uzun, Ö., Yağmur, C., ve Özer, E. A. (2007). Türkiye’de üretilen bazı patates ve mısır cipslerinin besin bileşimi ve enerji değerlerinin belirlenmesi, standartlara ve etiket bilgilerine uygunluğunun incelenmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 35(2), 53-62.
68. Wu, L., Zhang, C., Long, Y., Chen, Q., Zhang, W., ve Liu, G. (2022). Food additives: From functions to analytical methods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(30), 8497-8517.
69. Yang, Q., Al Mamun, A., Naznen, F., Siyu, L., ve Makhbul, Z. K. M. (2023). Modelling the significance of health values, beliefs and norms on the intention to consume and the consumption of organic foods. *Heliyon*, 9(6), e17487.

Bölüm 38

Otolog Trombosit Konsantreleri ve Periodontolojide Kullanım Alanları

Muhammet Burak YAVUZ¹

Cemre DAĞ²

Nichal SALI³

1 Arş Gör. , Eskiřehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-5477-9943

2 Arş Gör. , Eskiřehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-4832-8438

3 Arş Gör. , Eskiřehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakóltesi, Periodontoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0003-3947-6068

ÖZET

Otolog trombosit konsantreleri diş hekimliğinin her dalında yaygın olarak kullanılan ürünlerdir. Kişinin kendi kanından otojen olarak elde edilen bu ürünler içeriklerine ve hazırlanma yöntemlerine göre sınıflandırılmaktadır. Periodontoloji alanı dışında oral ve maksillofasiyal cerrahi, oftalmoloji, plastik cerrahi alanlarında, cilt lezyonları ve spor hekimliğinde de kullanılmaktadır. Periodontolojide ise trombositten zengin fibrin, bir fibrin matriksinde hapsolmuş büyüme faktörleri ve sitokinlerden oluşan otojen formu en çok kullanılmaktadır. İçerisinde barındırdığı büyüme faktörleri ve fibrin matriksi birleşerek yara iyileşmesi için uygun bir ortam oluşturur. Periodontolojide; peri-implantitis tedavisi ve peri-implant rejenerasyon prosedürlerinde, oral liken planusun oral lezyonlarının tedavisinde, sinüs elevasyon prosedürlerinde, yumuşak doku cerrahisinde kök kapama işlemlerinde, palatal donör sahanın iyileşmesinde, diş eti ogmentasyon tedavisinde, periodontal rejenerasyon tedavisinde, yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonunda, implant yerleştirme prosedürlerinde, alveolar kret ogmentasyonu işlemlerinde, kemik içi defektlerde ve furkasyon defektlerinde, alveolar osteitisin önlenmesinde, şişlik ödem ve ağrının azaltılmasında, peri-implant kemiğin korunmasında ve oroantral fistül tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu kitap bölümünün amacı diş hekimliğinde kullanılan otolog trombosit konsantrelerinin periodontolojide ki kullanım alanları hakkında güncel bilgileri siz değerli okuyucularla paylaşmaktır.

Anahtar kelimeler: Otolog trombosit konsantreleri, Periodontoloji, Trombositten zengin fibrin

Günümüz diş hekimliğinde sert veya yumuşak dokuların rejenerasyonunu hızlandırmak için bir dizi teknik kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda doku rejenerasyonunun sağlanması amacı ile çeşitli biyolojik materyallerin kullanımına odaklanılmış olsa da otolog trombosit konsantrelerinin kullanımının da doku yenilenmesini desteklediği ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır(1). Dohan ve ark. 2009 yılında yaptıkları sınıflama trombosit konsantrelerinin en çok kabul gören sınıflandırmasıdır(2). Bu sınıflandırmaya göre materyaller lökosit ve fibrin içeriğine göre 4 kategoriye ayrılmaktadır.

- Saf trombosit zengin plazma (P-PRP)
- Lökosit ve trombosit zengin plazma (L-PRP)
- Saf trombosit zengin fibrin (P-PRF)
- Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-PRF)

İlk nesil trombosit konsantreleri olan PRP, hastanın venöz kanının santrifüjlenmesi ile üretilen trombositleri yüksek bir plazma konsantrsidir. PRP'nin elde edilme sırasında doğal pıhtılaşma süreci söz konusu değildir. PRP oluşturulmak amacı ile alınan kan kimyasal maddelerin bulunduğu yani içerisinde antikoagülan bileşimi olan tüplere alınmaktadır. Böylece protrombinin trombine dönüşümü engellenmektedir. Sonrasında santrifüj işlemi yapıp seperasyonu tamamlanan ürüne dışarıdan otojen olmayan yapay kimyasallar ya da sığır trombinini gibi bazı maddeler eklenerek doğal olmayan, yapay bir pıhtı elde edilir ve PRP'nin oluşumu tamamlanmış olur. Sonraki yıllarda antikoagülan faktörlerinden arındırılmış trombosit konsantrelerinin üretilmesi için çalışmalar yapılmış ve 2000'lerin başlarında Joseph Choukroun PRF olarak isimlendirilen ikinci nesil trombosit konsantrisini üretmeyi başarmıştır(3).

PRP ve PRF arasındaki en önemli fark jelleşmedir. Eğer pıhtılaşma süreci bozulmamış, doğal ve yavaş bir pıhtılaşma sağlanır ise PRF elde edilirken, çeşitli antikoagülanların bulunduğu tüplerde kanın santrifüj edilmesinden sonra içerisine farklı kimyasalların konulması ile yapay bir pıhtılaşmanın oluşturulması ile PRP'ler elde edilmektedir. PRF'ler, PRP ile aynı niteliklere sahip olmanın yanı sıra osteojenik özellikte olma avantajına sahiptirler. PRF'de fizyolojik olarak erişilebilir trombinin etkisi altında fibrine dönüştürülen fibrinojenin varlığı nedeniyle katkı maddeleri gerekli değildir. Bu sayede postoperatif komplikasyon riskinin en aza indirilmesi sağlanmıştır(3).

P-PRP ve L-PRP preparatlarında bulunan fibrin ağı küçük çaplıdır ve olgunlaşmamıştır. Bu fibrin ağı, ameliyat sırasında trombosit uygulamasını desteklemesine rağmen rezorbe olma süresi kısadır. Çoklu lif birleşimine sahip P-PRF ve L-PRF preparatlarında ise fibrin lifleri dirençli bir matris oluşturmaktadır. Ayrıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin PRP'lerden kısa sürede

hızlı bir şekilde salınırken, PRF'lerin içeriğindeki büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin ise daha yavaş ve uzun süreli salındığı yapılan çalışmalarla saptanmıştır. He ve ark.'nın çalışmasında 28 gün sonra bile PRF'nin içerisinden hala büyüme faktörlerinin salınımının gerçekleştiği kanıtlanmıştır(4).

PRF' nin Hazırlanışı

Lökosit içermeyen yüksek yoğunluklu fibrin ağ yapısına sahip olan preparatlar P-PRF olarak adlandırılır. L-PRF ise lökosit içeriği fazla olan yüksek yoğunluklu güçlü bir fibrin ağına sahip olan preparatlardır(5).

L-PRF ile P-PRF'nin elde edilme yöntemleri aynı değildir, santrifüj protokolleri farklılık göstermektedir. P-PRP, L-PRP ve P-PRF preparatlarının hepsinin elde edilmesi için iki aşamalı santrifüj işlemi gerçekleştirilmektedir ve bu preparatların içeriğine çeşitli antikoagülan maddeler eklenmektedir. Bu yüzden içlerinde bulunan trombosit sayısı fizyolojik değerlerden çok daha fazladır. Hücre çoğalmasının uyarılabilmesi için kullanılması gereken en etkin kan konsantre ürünlerinin özellikleri çeşitli araştırmalar ile saptanmaya çalışılmıştır. Bu araştırmaların sonuçlarına göre kandaki trombosit sayısından 2.5 kat daha fazla trombosit içeriğine sahip kan konsantrelerinin hücre çoğalmasının uyarılabilmesi için en uygun özelliğe sahip oldukları saptanmıştır. Daha yüksek miktarda trombosit içeriğinin olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmiştir(6,7).

L-PRF'yi hazırlama protokolü tek basamaklı bir yöntemdir. L-PRF, kişinin kendisinden alınan 10 ml'lik venöz kanın antikoagülan içermeyen steril cam kaplı plastik tüplere ya da cam tüplere alınmasıyla ve düşük hızda (yaklaşık 400g; 2700 rpm-12 dak) santrifüj edilmesiyle temin edilir. Kana trombin, antikoagülan veya kalsiyum klorid gibi herhangi bir biyokimyasal ajan uygulanmadığı için kan tüp içerisine alındığında koagülasyon süreci başlamaktadır. Santrifüj işleminden sonra tüpün içerisinde 3 farklı bölge oluşur;

- Üst kısmında trombositten fakir asellüler plazma
- Tabakalar arasında ise fibrin pıhtısı oluşur
- Tüpün alt kısımda kırmızı kan hücreleri tabakası

Trombositlerin ve lökositlerin teorik olarak bu fibrin ağ içinde hapsoldüğü ve bu durumun PRF'nin degradasyona karşı direncini arttırdığı düşünülmektedir(8).



Şekil 1: L-PRF tabakalarının görüntüsü

İşlemin başarısı kanın alınma ve santrifüj edilme hızı ile yakından ilişkili olduğundan, kanın alınması ve alındıktan sonra santrifüj cihazına transferine kadar geçen sürenin mümkün olduğunca kısa olması istenmektedir. Bu süre uzadıkça tüpün ortasında fibrinojen birikmekte ve fibrin dağınık bir şekilde polimerize olmaya başlamaktadır. Bunun sonucunda elde edilen ürün çok düşük miktarda fibrin ağ içermektedir(9).

PRF Tipleri ve Santrifüj Protokolleri

Büyüme faktörleri ve hücre miktarı açısından daha etkili bir preparatın elde edilmesini amaçlayan araştırmalar, santrifüj hızını ve zamanını değiştirerek Titanium Prepatated Platelet-Rich Fibrin (T-PRF), Advanced Platelet-rich fibrin (A-PRF), A-PRF +, Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF) ve Konsantre Büyüme Faktörü (CGF) gibi ürünlerin gelişmesini sağlamışlardır.

<i>PRF Tipi</i>	<i>Santrifüj Protokolü</i>
L-PRF	2700 rpm 12 dk
T-PRF	2700 rpm 12 dk
A-PRF	1500 rpm 14 dk
I-PRF	700-800 rpm 3-4 dk
CGF	2400-2700 rpm 12 dk

Steril cam veya cam ile kaplı plastik tüpler içine alınan kanın 2700rpm'de 12 dakika boyunca santrifüj işleminden geçirilmesi ile L-PRF elde edilmektedir. Steril düz cam tüpler içinde daha yavaş santrifüj hızında (1500 rpm) daha fazla

santrifüj süresi (14 dakika) kullanılarak A-PRF elde edilir. Bu uygulama sayesinde, trombosit dağılımı daha fazla homojen olur ve B ve T lenfositlerin sayıca fazla elde edilir.

Tunalı ve ark. silika kaynaklı uzun ya da kısa dönem yan etkilerden kaçınmak ve cam tüplere kıyasla daha etkin bir trombosit aktivasyonu sağlamak amacıyla biyouyumluluğu daha fazla olan titanyum tüplerle hazırlanmış trombosit zengin fibrini (T-PRF) geliştirmişlerdir. Hazırlama protokolleri benzerdir. 2800rpm de 12 dakika santrifüj edilerek elde edilir. T-PRF'nin geleneksel PRF ile karşılaştırıldığında daha kalın, daha sıkı ağa ve hücre yapısına sahip olduğunu, dokudaki rezorpsiyon süresinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. T-PRF'nin, rezorpsiyonu süresinin doku içinde 30 günden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(13).

I-PRF'nin ise, diğer PRF çeşitleri ile kıyaslığında fiziksel olarak dahaakışkan ve enjekte edilebilir olduğu görülmektedir. Sadece beyaz hücreleri ve trombositlerideğil, kök hücreleriveendotel hücrelerini de barındırdığı düşünüldüğünden bir trombosit konsantresi değil, "kan konsantresi" olarak kabul edilmektedir,I-PRF'nin elde edilebilmesi için kan örneği antikoagülan içermeyen boş tüplere alınırve tüpler 700 rpm'de 3 dakika santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra tüpün üst kısmında turuncu renkte bir yapı (I-PRF) ve tüpün alt kısmında kanın diğer elemanlarının bulunduğukırmızı renkte bir yapı oluşur. Tüp açıldıktan sonra en üstte yer alan I- PRF kısmı enjektörün yardımıyla toplanır. I-PRF'nin diğer bir avantajı, enjeksiyon sonrası hemen pıhtılaşarak bir biyomateryal oluşturmasıdır. Ayrıca herhangi bir biyomateryal ile birleştirilebilir.Ayrıca greft materyalleriyle karıştırılarak da kullanılabilir, polimerizasyonu için 5-10 dk beklendikten sonra oluşan rijit blok greft benzeri bu yapı 'yapışkan kemik-sticky bone' olarakadlandırılır ve rekonstrüksiyon işlemlerinde kolayca uygulanabilir(14,15).

PRF'nin avantaj ve dezavantajları nelerdir?

Avantajları;

- Toksik değildir.
- Tamamen otojen kaynaklı olduğu için immün ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet vermez.
- Enfeksiyöz hastalıklar için geçiş riski oluşturmaz.
- Dokuya uyumludur.
- Doku iyileşmesini hızlandırır.
- İçerdiği büyüme faktörleri sayesinde vaskülarizasyonu hızlandırır.

- Operasyon öncesinde yada esnasında hızlı bir şekilde ve kısa sürede elde edilebilir.
- Adeviz özelliği ile greft materyallerinin stabilitesinde etkilidir.
- İçerdiği büyüme faktörlerinin yavaş ve kontrollü şekilde salınımını sağlar.
- Lökositler ve salgıladıkları sitokinler sayesinde inflamasyon ve enflamasyonu baskılar.
- Ek bir malzeme ihtiyacı olmadığı için ekonomiktir.

Dezavantajları;

- Sınırsız miktarda elde edilemez.
- Allojenik bir materyal olarak kullanılamaz.
- Boyutsal ve yapısal açıdan değişime uğradığından uzun süre saklanamaz(8).

Protokole uygun olarak hazırlanması elde edilen preparatın kalitesini etkilediğinden hazırlanma sürecinde dikkatli olunmalıdır.

Periodontolojide Otolog Trombosit Konsantrelerinin Kullanım Alanları

Otolog trombosit konsantreleri (OTK'ler; PRP ve PRF), özellikle ağız ve çene-yüz cerrahisi, periodontoloji, implantoloji, plastik cerrahi ve spor hekimliği olmak üzere çeşitli tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanılan otolog biyoaktif maddelerdir. Bu uygulamaların ana fikri, doku rejenerasyonunu teşvik ederek iyileşme sürecini desteklemek için kullanılacak tüm elementleri hastanın kendi kan örneğinden elde etmektir.

OTK'lerin doku rejenerasyonu sürecinde umut verici bir tedavi seçeneği olduğunu savunan çeşitli yazarlar tarafından PRF'nin farklı klinik uygulamaları öne sürülmüştür. PRF ile tüm alveoler kemiğin yeniden şekillendirilmesini, diş eti hacminin ve periimplantal kemiğin restorasyonunu içeren "*doğal kemik rejenerasyonu*" kavramı Simonpieri ve ark. (16) tarafından önerilmiştir. Chang ve Zhao(17) periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde PRF ile olumlu klinik sonuçlar bildirmiştir. Klinik çalışmalarda, maksiller sinüs tabanının ogmentasyonunda ve sinüs membran perforasyonunun tedavisinde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir(18).

Literatürde PRF'lerin periodontolojik açıdan farklı uygulama alanları bulunmaktadır.

- Çekim soketleri
- Sinüs elevasyonu prosedürleri
- Yumuşak doku cerrahisinde kök kapama işlemleri
- Palatal donör saha
- Diş eti ogmentasyonu

- Periodontal rejenerasyon
- Yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonu
- İmplant yerleştirme prosedürleri
- Kret ogmentasyonu işlemleri
- Kemik içi defektler
- Furkasyon defektleri
- Alveolar osteitisin önlenmesi ve tedavisi
- Şişlik, ödem ve ağrının azaltılması
- Periimplantal kemiğin korunması
- Oroantral ilişki/fistül tedavisi
- Oral liken planus lezyonları
- Periimplantitis tedavisi
- Periimplantal rejenerasyon prosedürleri

Çekim soketlerinde PRF kullanımı

Çekim soketlerinde PRF, proanjyogenik, proinflamatuvar sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımı özellikleriyle çekim soketlerinde iyileşmeyi uyarmak için uygulanabilir. Miron ve ark.'nın(19) çalışmasında kist enükleasyonu ardından diş çekimi yapılan bölgelerin PRF ile doldurulmasının iyileşmenin ileri dönemlerinde kemik defektlerinin tam olarak dolumunu sağladığı ileri sürülmüştür. Karşılaştırmalı bir çalışmada, PRF'nin greft materyali kullanılmayan gruba kıyasla alveolar kretin korunmasını artırdığı, kemik rezorpsiyonunu önlediği tespit edilmiştir (20). Başka bir çalışmada maksiller I. moların çekiminden sonra oluşan oroantral fistülün PRF kullanılarak başarılı bir şekilde kapatıldığı gösterilmiştir (21).

Sinüs elevasyonu prosedürlerinde PRF kullanımı

PRF, lateral sinüs elevasyonu cerrahisi sırasında tek greft materyali olarak Schneiderian membranı onarmak ve lateral pencereyi kapatmak için kullanılabilir(22). Bu işlemlerin başarı oranı çok yüksek olmakla birlikte, şimdiye kadar çok az sayıda karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır(23). Mazor ve ark.(18) ve Simonpieri ve ark.(24) lateral sinüs elevasyonu işlemini tek greft materyali olarak PRF kullanarak yapmış ve implantları çatı görevi görecektir şekilde hemen uygulamıştır. İyileşme döneminde herhangi bir komplikasyon görülmezken 2 yıllık takip süresi boyunca toplam 57 sinüs ogmentasyonu prosedürü ve 110 implantta %100 sağ kalım oranı tespit edilmiştir. Sinüs ogmentasyonu işleminden 6 ay sonra kemik hacmini incelemek için yapılan radyografik incelemelerde ortalama kemik kazancının 9.8 mm olduğu tespit edilmiştir. Yapılan histolojik ve

histomorfometrik incelemede yoğun kolajen matriks, lakünlerdeki osteositler, osteoblastlar ve kemik matriksi ile yapılandırılmış trabeküllere sahip iyi organize, canlı kemik oluşumu gösterilmiştir(18).

Genel iyileşme sürecini hızlandırmak için sinüs ogmentasyonu işlemlerinde PRF, herhangi bir kemik greftleme materyali ile kombine olarak kullanılabilir(1). Choukroun ve ark.(25), demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti+PRF ile sinüs ogmentasyonu cerrahisini yapmıştır. Hem test hem de kontrol grubunda vital kemik/inert kemik oranını %20 olarak tespit ederken PRF grubunda daha kısa iyileşme süresi saptamıştır. Zhang ve ark.(26), test grubu için PRF+ksenogreft karışımını ve kontrol grubu için tek greft materyali olarak ksenogrefti uygulamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Xie ve ark.,(27) lateral maksiller sinüs elevasyonu operasyonunda i-PRF'nin grefte ek bir katkısının olup olmadığını araştırmıştır. i-PRF'nin iyileşme sürecini hızlandırdığını, osteogenezi arttırdığını ve maksiller sinüs elevasyonunda kullanılabilir bir materyal olduğunu belirtmiştir.

Sonuç olarak sinüs elevasyonu işleminde greft materyali olarak PRF'nin etkisi konusunda görüş birliği olmamasına rağmen, PRF sert doku iyileşmesini hızlandırmada osteoindüktif özellikleri ile iyi bir alternatif materyaldir.

Yumuşak doku cerrahisinde kök kapama işlemlerinde PRF kullanımı

PRF'nin yaygın kullanım alanlarından biri de açık kök yüzeylerini kapatma işlemleridir(28). PRF, yumuşak doku rejenerasyonu üzerine doğrudan etkili olduğu için çok sayıda klinik çalışmada, mukogingival defektlerin periodontal cerrahisi sırasında PRF'nin kullanımına odaklanılmıştır(29). Collins ve ark.'nın(29) çalışmasında Miller Sınıf I ve II defektlerin tedavisinde PRF'nin potansiyeli araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre kalın biyotipe sahip Miller Sınıf I ve II defektlerde bağ dokusu grefti (BDG) yerine PRF kullanımının vaskülarizasyonda artış, yara iyileşmesinde hızlanma ve hasta morbiditesinde azalma gibi olumlu etkiler sağladığı bulunmuştur(29). Miller Sınıf I diş eti çekilmesinin, PRF+koronale pozisyone flep (KPF) veya BDG+KPF ile etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini savunan çalışmada ise PRF+KPF kombinasyonu ile, BDG+KPF kombinasyonu karşılaştırılmış ve BDG ile daha yüksek oranda kök kapanması elde edildiği gösterilmiştir(28). PRF'nin uygun hasta seçimiyle Miller Sınıf I ve II çekilme defektlerinde BDG veya kolajen kaynaklı ksenogreft materyali kadar etkili olabileceği bildirilmiştir(30).

PRF'nin kök kapama işlemlerindeki asıl avantajı, ikinci bir cerrahi alana ihtiyaç duyulmaması sebebiyle bu prosedürler için iyi bir alternatif olmasıdır.

Palatal donör sahada PRF kullanımı

PRF, palatal donör sahada ikinci bir cerrahi bölgeye veya kolajen membran kullanımına gerek kalmaksızın yara iyileşmesini ve benzer kök örtücülüğüne sahip dokuların revaskülarizasyonunu hızlandırarak etki gösterir(28).

PRF'nin yara iyileşmesi üzerine özelliklerini araştıran benzer bir çalışmada, epitelize BDG alınmış palatal donör saha, PRF veya jelatin sünger ile tedavi edilmiş ve sonuç olarak PRF konulmuş palatal alanda yara iyileşmesinin önemli ölçüde hızlandığı ve hasta morbiditesinin azaldığı bildirilmiştir(31).

Diş eti ogmentasyonunda PRF kullanımı

Dişeti fenotipi periodontal sağlık, estetik ve fonksiyonda belirleyici ve tedavi sonuçlarını etkileyen bir faktördür. i-PRF, gelişmiş rejeneratif potansiyeli nedeniyle yakın zamanda önerilen bir diş eti ogmentasyonu materyalidir.

Gingival fenotip modifikasyonu için i-PRF etkinliğinin değerlendirildiği güncel bir çalışmada i-PRF uygulanan test grubunda diş eti kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Test grubunda 3 ay sonra diş eti kalınlığında %26.56 ve 6 ay sonra %29'luk genel bir artış tespit edilmiştir(32).

İnce diş eti fenotipine sahip bireylerde hyaluronik asit ve i-PRF uygulamalarının etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada takip süreleri boyunca her iki grupta da dişeti kalınlığının ve keratinize doku genişliğinin arttığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir(33).

Özsağır ve ark.(34) i-PRF'yi tek başına ve mikro iğneleme ile kombinasyon halinde ince diş eti fenotipine sahip bireylerde diş eti ogmentasyonunda kullanmıştır. Diş eti kalınlığındaki artışın her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Altıncı ay kontrol seansında mikro iğneleme ile i-PRF uygulanan grup, sadece i-PRF uygulanan gruba göre diş eti kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.

Periodontal rejenerasyonda PRF kullanımı

Periodontal dokuların rejenerasyonu, farklı embriyonik kökenlerden birçok doku ve hücre tipini içerdiği için çoğu dokudan daha karmaşıktır(35). PRF matriksi, büyüme faktörlerinin uzun süreli yavaş salınımı yoluyla rejenerasyon sürecine katkı sağlar, doku onarımını iyileştirir ve pıhtı oluşumuna yardımcı olur(35).

Periodontal hastalıklarda kemik defektleri, bakteri ve yan ürünleri nedeniyle oluşur, bu da PRF uygulamasının patojenleri ortadan kaldırabilen lökositler ve makrofajlar içermesi sebebiyle yararlı bir tedavi seçeneği olacağını düşündürür.

PRF, diş eti fibroblastları, kondrositler, osteoblastlar ve endotel hücreleri gibi farklı hücre tiplerinin bir araya gelmelerini, çoğalmalarını, farklılaşmalarını etkiler ve dokuların sert ve yumuşak doku onarımına yardımcı olur(36).

Yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonunda PRF kullanımı

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) ve yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu (YKR) başarılı ve öngörülebilir sonuçlar sergiler(29). PRF, küçük parçalara bölünebilir ve çeşitli kemik biyomateryalleri veya greft materyalleriyle birleştirilerek ya da bir bütün halinde YDR/YKR prosedürlerinde bariyer membran olarak kullanılabilir(30).



Şekil 2: Membran halindeki L-PRF görüntüsü

Doğal kan pıhtısından daha sağlam yapıda olan L-PRF, kemik içi defektlerde sert doku rejenerasyonunun sağlanmasında greft materyali olarak tercih edilebilir(16). L-PRF, periostun iyileşme üzerindeki özelliklerini olumlu yönde etkilediğinden dolayı periost iyileşmesi ile kemik içi defektlerinin onarımı da sağlanır(37). Randomize kontrollü bir çalışmada PRF'nin açık flep debridmanı ile birlikte kullanımının, yalnızca açık flep debridmanı uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kemik dolumu, sondlama derinliklerinde azalma ve yumuşak doku iyileşmesi açısından anlamlı olarak daha yüksek oranda iyileşme sağladığı saptanmıştır(38).

PRF, otolog büyüme faktörleri ve konağın immün lökositlerini içermesi nedeniyle geleneksel kolajen membranlara kıyasla çok sayıda avantaj sunar(30). Bu hücreler patojenlere karşı savaşarak enfeksiyon oranını 10 kata kadar azaltır(30). Bu nedenle, PRF membranlarının avantajlarından birisi de kontaminasyon riskini artırmadan ağız boşluğunda açık bırakılabilmesidir(39).

Bugüne kadar, PRF ile YKR prosedürünü birleştirmek için iki yöntem önerilmiştir(39). Birincisi, PRF'nin düzleştirilerek üstündeki yumuşak dokuların yara iyileştirme özelliklerinin artırılmasını sağladığı bir bariyer membran gibi kullanılmasındadır(39). İkincisi ise, PRF membranlarını küçük parçalara ayırıp bunları kemik greft materyalleri ile karıştırarak kemik greft partiküllerinin PRF ile birleşimini sağlamaktır(39). İkinci yöntem, kemik greftlerini daha adeziv hale getirerek taşınma ve yerleştirme özelliklerini geliştirir, aynı zamanda kemik biyomateriyallerinde anjiyogenezi kolaylaştıran proteinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını sağlar(1).

İmplant yerleştirme prosedürlerinde PRF kullanımı

PRF, implantolojide alveolar kret boyutlarını korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için soket greftleme prosedürlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır(40,41). Yapılan çalışmalarda PRF ile tedavi edilen gruplarda greft uygulanmayan kontrol bölgelerine kıyasla daha iyi klinik ve histolojik sonuçlar görülürken alveolar kret boyutlarının korunmasında ve hasta konforunda benzer sonuçlar tespit edilmiştir(40,41).

Maksiller posterior sahaya yerleştirilen PRF'nin etkisi ve implant yerleştirilmesinden 4 ila 6 hafta sonra implant stabilitesi ile ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada, implant stabilitelerinin rezonans frekans analizi ile değerlendirilmesi sonucunda, PRF ile yerleştirilen implantların stabilitesinin PRF kullanılmadan implant yerleştirilen kontralateral bölgeye kıyasla daha iyi olduğu saptanmıştır(42). Elde edilen sonuçların, büyüme faktörlerinin ve PRF'nin iyileşmeyi hızlandırıcı özellikleriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur(43).

PRF, yüksek miktarda büyüme faktörü içermesi nedeniyle diğer kemik greftleriyle birlikte çekim soketlerinin iyileşmesinde ve alveolar kret ogmentasyonu işlemlerinde kullanılabilir(43). PRF, implant yerleştirmeden önce kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için de periodontolojide yaygın olarak kullanılır.

Kret ogmentasyonu işlemlerinde PRF kullanımı

İmplantolojide PRF'nin ana kullanım alanı, yeterli doku kalınlığının olmaması ve ayrıca maksiller sinüs tabanının veya mandibular alveolar sinirin kret tepesine yakın olması sebebiyle implant öncesi kemik dokunun artırılması işlemleridir(44,45). Kemik ogmentasyonu işlemlerinde greft materyallerine PRF'nin eklenmesiyle yeni terapötik formlar geliştirilebilir(24,46).

Kemik içi defektlerde ve furkasyon defektlerinde PRF kullanımı

Kemik içi defektlerde PRF kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda PRF kullanıldığında kemik ogmentasyonunun arttığı gösterilmiştir(42). Lekovic ve ark.(46), sığır kaynaklı ksenogreft kullanımına ek olarak PRF kullanımını test etmiş ve klinik parametrelerin önemli ölçüde iyileştiğini tespit etmiştir. PRF sadece açık flep debridmanı prosedürüyle birlikte kullanıldığında da benzer sonuçlar bildirilmiştir(38,47). Sharma ve ark.(48) tarafından furkasyon defektlerinin tedavisinde PRF kullanımında rejenerasyon açısından PRF kullanılmayan bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Flep cerrahisi ve PRF ile tedavi edilen bölgelerde kontrol sahalarına göre daha yüksek büyüme faktörü konsantrasyonları ve geleneksel flep bölgeleri açısından daha iyi periodontal iyileşme saptanmıştır(49). Emdogain uygulanan bölgelere PRF eklenmesi sondlama derinliğinin azalmasını ve klinik ataşman seviyesi kazanımını iyileştirmemiştir(50). Açık flep debridmanı+PRP+hidroksiapatit kombinasyonu, tek başına PRF'ye göre kemik içi defektlerin tedavisinde sonucu iyileştirmiştir(51).

Pradeep ve ark.(52) ve Bajaj ve ark.(53) sırasıyla kemik içi ve furkasyon defektlerinde PRP ve PRF'nin etkilerini incelemiştir. İlk çalışmada, PRP veya PRF ile tedavi edilen kemik içi defektlerde benzer sondlama derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesi artışı gözlemlenmiş ve her ikisi de tek başına açık flep debridmanına kıyasla önemli bir iyileşme göstermiştir. Furkasyon defektlerinin tedavisinde PRF, PRP'den biraz daha fazla etkili olarak bulunmuştur. PRF daha az zaman alıcı ve tekniğe daha az duyarlı olduğu için, PRP'den daha iyi bir tedavi seçeneği sunabilir(52).

Alveolar osteitisin önlenmesi ve tedavisinde PRF kullanımı

PRF'nin yumuşak doku iyileşmesindeki rolü, çeşitli meta-analizlerde kanıtlanmıştır. Bu çalışmalara göre, diş çekiminden sonra alveolar osteitis, akut inflamasyon veya alveoler enfeksiyon açısından önemli bir fark yoktur, ayrıca kemik kazanımı ve kemiğin yeniden şekillenmesi konusu da çelişkilidir. Ancak PRF'nin diş çekimi sonrası şişlik, ödem, ağrı ve trismus azaltmada olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır(54).

PRF'nin mandibular 3. molar diş cerrahisini takiben alveolar osteitis ve ağrı üzerindeki etkisinin incelendiği derlemede, PRF kullanımının alveolar osteitis insidansını ve postoperatif ağrıyı azalttığı belirtilmiştir(55).

Alveolar osteitise sahip molar çekim bölgelerine PRF yerleştirilerek 100 hastanın tedavi edildiği bir çalışmada postoperatif 3. ve 7. günlerde ağrıda anlamlı azalma ve 2. haftanın sonunda daha iyi yara iyileşmesi olduğu saptanmıştır(56).

PRF kullanımı, alveolar osteititisi hastalarda ağrının azalması ve daha iyi iyileşme açısından umut verici sonuçlar vadetmektedir.

Şişlik, ödem ve ağrının azaltılmasında PRF kullanımı

Klinik çalışmaların sonuçlarına göre PRF kullanımı yumuşak doku iyileşmesinde, şişlik ve trismusun azaltılmasında ve hasta konforunun artırılmasında avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, ağrının azaltılmasına ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve genellikle yumuşak doku iyileşmesinin erken oluşumuna bağlı olarak olumlu etkiler sağlanmaktadır(57).

Periimplantal kemiğin korunmasında PRF kullanımı

İmplantların etrafındaki kemiğin korunmasına ilişkin önceki çalışmalar, yumuşak doku kalınlığına odaklanmış ve implantların etrafındaki yeterli yumuşak doku hacminin, marjinal kemiğin korunmasında olumlu bir etkiye sahip olduğu ve PRF'nin yumuşak doku ogmentasyonu için elverişli bir materyal olduğu varsayılmıştır. Sert doku ogmentasyonu için PRF kullanımıyla ilgili araştırmalar çelişkili sonuçlara sahiptir ve PRF'nin marjinal kemiği koruyan etkisiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(58).

Oroantral ilişki/fistül tedavisinde PRF kullanımı

Oroantral ilişki tedavisinin birçok yöntemi vardır. PRF de yakın zamanda tanıtılan bu tedavi yöntemlerinden biridir. Oroantral ilişkinin kapatılmasında PRF kullanımını inceleyen araştırmalarda, yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu ve iyileşme sırasında yumuşak doku kalınlığında artış olduğu sonucuna varılmıştır. Doğal içeriği sayesinde ek materyal kullanımına gerek kalmaz, bu sayede daha az donör alan morbiditesi oluşur(59).

Güncel bir derlemeye göre, PRF'nin 5 mm'ye kadar olan oroantral ilişkinin/fistülün tedavisinde tek başına kullanılabileceği ve daha büyük defektlerde farklı tekniklerle birleştirilerek kullanılması tavsiye edilmiştir(60).

Oroantral fistülün kapatılması için PRF ile *çift bariyer tekniğinin* tanıtıldığı güncel bir araştırmada PRF+bukkal ilerletme flebi kullanılarak oroantral ilişki tedavi edilmiştir. Bu yöntem implant çıkarılmasından veya dış çekiminden sonra posterior maksiller bölgede kronik fistülü olan iki hastayı tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır(61).

PRF, oroantral ilişkinin kapatılmasında diğer tekniklere kıyasla minimal postoperatif morbidite ile etkili bir tedavi seçeneğidir.

Oral liken planusun oral lezyonlarının tedavisinde PRF kullanımı

Tunalı ve ark.(62) çalışmalarında i-PRF'nin oral liken planusun eroziv lezyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için 13 hastanın bilateral eroziv liken planus lezyonlarının bir tarafına i-PRF, diğer tarafına intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu uygulamıştır. Hem i-PRF hem de kortikosteroid gruplarında başlangıca göre kontrol seansında ağrı ve lezyon boyutunun azaldığı bildirilmiştir. Ancak i-PRF ve kortikosteroid grupları arasında ağrı ve lezyon boyutundaki değişiklikler açısından anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir.

Güncel bir randomize kontrollü çalışmada, semptomatik, bilateral oral liken planus lezyonları olan 12 hasta, bukkal mukozanın bir tarafına 1 ml'lik intralezyonel PRF enjeksiyonu ve karşı tarafa 0.5 ml'lik triamsinolon asetonid enjeksiyonu olacak şekilde rastgele ayrılmıştır. Sonuç olarak oral liken planus tedavisinde hem triamsinolon asetonid hem de PRF etkili olarak bulunurken iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir(63).

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre i-PRF primer tedavi seçeneği olarak kabul edilmese de sistemik ve lokal yan etkileri olan kortikosteroid enjeksiyonu yerine i-PRF enjeksiyonunun alternatif olabileceği söylenebilir.

Periimplantitis tedavisi ve periimplantal rejenerasyon prosedürlerinde PRF kullanımı

Periimplantitis tedavisinde PRF kullanımı günümüzde halen araştırılan bir tedavi yaklaşımıdır, ancak çok az güvenilir kanıt olmasına rağmen periimplantitisin etkili bir şekilde tedavi edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Patil ve ark.'nın(64) yayınladığı vaka raporuna göre periimplantal defekt bölgesine PRF uygulanmasının sondlamada kanama bulgusunda iyileşme, cep derinliğinde azalma ve kemik oluşumunda artışa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PRF ile tedavi yaklaşımının periimplantal defektlerin tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır.

Shah ve ark.(65) periimplantitis teşhisi konulan 3 implant bölgesine L-PRF uygulamış ve bu bölgelerde doku biyotipinde kalınlaşma, açıkta kalan implant yivlerinde yeterli şekilde kapanma ve vestibüler derinlikte belirgin artış elde etmiştir.

Periimplantitis kemik defektinin rekonstrüksiyonunda PRF+YKR kombinasyonunun klinik etkisini araştıran bir çalışmada, PRF uygulanan grubun rejenere kemik yoğunluğu ameliyattan 60 ve 120 gün sonra anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(66).

Periimplantal defektlerde PRF kullanımı, düşük maliyetli olması, elde edilmesinin ve kullanımının kolay olması, postoperatif ağrı-ödem riskinin düşük

olması nedeniyle önerilen bir tedavi alternatifidir. Bu sonuçlar ümit verici olsa da periimplantitis tedavisinde PRF kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır ve daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Büyüme faktörlerini içeren güçlü fibrin matriksi ve yavaş salınımı ile PRF, yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Oral cerrahi işlemlerde başarı için en önemli faktör erken yara iyileşmesidir. PRF, iyileşme süresini kısaltarak ve kemik iyileşmesini artırarak etki gösterir. Ayrıca PRF'nin ağrı, şişlik ve ödemi azaltma etkisi de kanıtlanmıştır. Bu nedenle, üçüncü molar diş çekimleri, oroantral fistül kapama ve alveoler kemik rekonstrüksiyonları ile birlikte çoğunlukla yumuşak doku iyileşmesiyle ilgili uygulamalarda çok umut verici bir malzemedir. Geleceğe yönelik olarak, büyüme faktörü kapasitesi artırılmış yeni nesil PRF'lerin greft materyalleri ile kombine kullanımı ile PRF'nin oral cerrahi uygulamalarında daha fazla alanda karşımıza çıkması beklenmektedir.

Kaynakça

1. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, vd. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 01 Temmuz 2017;21(6):1913-27.
2. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 01 Mart 2009;27(3):158-67.
3. Cells | Free Full-Text | Maxillary Sinus Augmentation Using Autologous Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, and Concentrated Growth Factor) Combined with Bone Graft: A Systematic Review [İnternet]. [a.yer 18 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/13/1797>
4. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 01 Kasım 2009;108(5):707-13.
5. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane - Dohan Ehrenfest - 2010 - *Journal of Periodontology* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 18 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2009.090531>
6. M. Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, vd. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*. 01 Haziran 2012;13(7):1131-7.
7. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17(2):212-9.
8. Arora S, Agnihotri N. Platelet Derived Biomaterials for Therapeutic Use: Review of Technical Aspects. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 01 Haziran 2017;33(2):159-67.
9. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, vd. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 01 Mart 2006;101(3):e45-50.
10. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, vd. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and

- advanced-PRF. Clin Oral Investig. 01 Aralık 2016;20(9):2353-60.
11. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, vd. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. Platelets. 17 Şubat 2018;29(2):171-84.
 12. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells | Journal of Oral Implantology [İnternet]. [a.yer 19 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://meridian.allenpress.com/joi/article/40/6/679/6702/Advanced-Platelet-Rich-Fibrin-A-New-Concept-for>
 13. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, vd. A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. BioMed Res Int. 21 Ocak 2014;2014:e209548.
 14. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, vd. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? Clin Oral Investig. 01 Kasım 2017;21(8):2619-27.
 15. Mourão CF de AB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MDC. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. Rev Colégio Bras Cir. Aralık 2015;42:421-3.
 16. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, vd. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. Curr Pharm Biotechnol. Haziran 2012;13(7):1231-56.
 17. Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. Aust Dent J. Aralık 2011;56(4):365-71.
 18. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus Floor Augmentation With Simultaneous Implant Placement Using Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as the Sole Grafting Material: A Radiologic and Histologic Study at 6 Months. J Periodontol. 2009;80(12):2056-64.
 19. J. Miron R, Du Toit J. Use of Platelet Rich Fibrin for the Management of Extraction Sockets: Biological Basis and Clinical Relevance. İçinde: Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications [İnternet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [a.yer 20 Ağustos 2023]. s. 59-80. Erişim adresi:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119406792.ch5>
20. Canellas JV d. S, Medeiros PJD, Figueredo CM d. S, Fischer RG, Ritto FG. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 01 Mart 2019;48(3):395-414.
 21. Assad M, Bitar W, Alhajj MN. Closure of Oroantral Communication Using Platelet-rich Fibrin: A Report of Two Cases. *Ann Maxillofac Surg.* 2017;7(1):117-9.
 22. Membranes | Free Full-Text | PRF-Solution in Large Sinus Membrane Perforation with Simultaneous Implant Placement-Micro CT and Histological Analysis [Internet]. [a.yer 20 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2077-0375/11/6/438>
 23. Barbu HM, Iancu SA, Hancu V, Referendaru D, Nissan J, Naishlos S. PRF-solution in large sinus membrane perforation with simultaneous implant placement-micro CT and histological analysis. *Membranes.* 2021;11(6):438.
 24. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte-and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent.* 2011;20(1):2-12.
 25. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, vd. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2006;101(3):e56-60.
 26. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2012;40(4):321-8.
 27. Hui XIE, Yong-fu XIE, Ling-yan S, Min-zhen C. Bone regeneration effect of injectable-platelet rich fibrin (I-PRF) in lateral sinus lift: a pilot study. *Shanghai J Stomatol.* 2019;28(1):71.
 28. Joshi A, Suragimath G, Varma S, Zope SA, Pisal A. Is platelet rich fibrin a viable alternative to subepithelial connective tissue graft for gingival root coverage? *Indian J Dent Res.* 2020;31(1):67.
 29. Collins JR, Cruz A, Concepción E, López C, Hou W, Romanos GE. Connective tissue graft vs platelet-rich fibrin in the treatment of gingival recessions: a randomized split-mouth case series. *J Contemp Dent Pract.* 2021;22(4):327-34.
 30. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. Clinical evaluation

- of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: A 6-month study. *J Periodontol.* 2009;80(2):244-52.
31. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, vd. Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(2):103-13.
 32. Manasa B, Baiju KV, Ambili R. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) for gingival phenotype modification: a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2023;1-9.
 33. Faour NH, Dayoub S, Hajeer MY, Faour N, Hajeer MY. Evaluation of the Hyaluronic Acid Versus the Injectable Platelet-Rich Fibrin in the Management of the Thin Gingival Phenotype: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Cureus.* 2022;14(5).
 34. Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):489-99.
 35. Agrawal M, Agrawal V. Platelet rich fibrin and its applications in dentistry-A review article. *Natl J Med Dent Res.* 2014;2(3):51.
 36. Mohan SP, Jaishangar N, Devy S, Narayanan A, Cherian D, Madhavan SS. Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Regeneration: A Review. *J Pharm Bioallied Sci.* Mayıs 2019;11(Suppl 2):S126-30.
 37. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, vd. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1207-30.
 38. Patel GK, Gaekwad SS, Gujjari SK, SC VK. Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2017;88(11):1192-9.
 39. Yoon JS, Lee SH, Yoon HJ. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: A study of rabbit cranial defects. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2014;42(7):1071-7.
 40. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent.*

- 2013;22(3):295-303.
41. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, vd. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016;43(11):990-9.
 42. Tabrizi R, Arabion H, Karagah T. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(5):672-5.
 43. Fan Y, Perez K, Dym H. Clinical uses of platelet-rich fibrin in oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin.* 2020;64(2):291-303.
 44. Raes F, Cosyn J, Crommelinck E, Coessens P, De Bruyn H. Immediate and conventional single implant treatment in the anterior maxilla: 1-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics. *J Clin Periodontol.* 2011;38(4):385-94.
 45. Cosyn J, Hooghe N, De Bruyn H. A systematic review on the frequency of advanced recession following single immediate implant treatment. *J Clin Periodontol.* 2012;39(6):582-9.
 46. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, vd. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol Res.* 2012;47(4):409-17.
 47. Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82(12):1705-12.
 48. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82(10):1396-403.
 49. Arabacı T, Kose O, Albayrak M, Cicek Y, Kizildag A. Advantages of autologous platelet-rich fibrin membrane on gingival crevicular fluid growth factor levels and periodontal healing: a randomized split-mouth clinical study. *J Periodontol.* 2017;88(8):771-7.
 50. Aydemir Turkal H, Demire S, Dolgun A, Keceli HG. Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2016;43(11):955-64.
 51. Pradeep AR, Bajaj P, Rao NS, Agarwal E, Naik SB. Platelet-rich fibrin combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2017;88(12):1288-96.

52. Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012;83(12):1499-507.
53. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, vd. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2013;48(5):573-81.
54. Del Fabbro M, Bucchi C, Lolato A, Corbella S, Testori T, Taschieri S. Healing of postextraction sockets preserved with autologous platelet concentrates. A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(8):1601-15.
55. Zhu J, Zhang S, Yuan X, He T, Liu H, Wang J, vd. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(3):398-406.
56. Rastogi S, Choudhury R, Kumar A, Manjunath S, Sood A, Upadhyay H. Versatility of platelet rich fibrin in the management of alveolar osteitis— A clinical and prospective study. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2018;8(3):188-93.
57. Shah N, Cairns M. Autologous Platelet Concentrates to improve post extraction outcomes. *Evid Based Dent.* 2018;19(4):118-9.
58. Hehn J, Schwenk T, Striegel M, Schlee M. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: results of a randomized, controlled clinical trial. *Int J Implant Dent.* 2016;2(1):1-10.
59. Borgonovo AE, Berardinelli FV, Favale M, Maiorana C. Surgical options in oroantral fistula treatment. *Open Dent J.* 2012;6:94.
60. Salgado-Peralvo AO, Mateos-Moreno MV, Uribarri A, Kewalramani N, Peña-Cardelles JF, Velasco-Ortega E. Treatment of oroantral communication with Platelet-Rich Fibrin: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(5):e367-75.
61. Jung JW, ok Hong S, Lee EJ, Kim RY, Jee YJ. The double-barrier technique using platelet-rich fibrin for closure of oroantral fistulas. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2023;49(3):163-8.
62. Tunalı M, ÖZSAĞIR ZB, ÜNVER T, SAĞLAM E, BAYER ALINCA S. A NEW TREATMENT APPROACH FOR PATIENTS WITH ORAL

LICHEN PLANUS I-PRF. 2018;

63. Al-Hallak N, Hamadah O, Mouhamad M, Kujan O. Efficacy of injectable platelet-rich fibrin in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis.* 2023;29(5):2256-64.
64. Patil PS, Bhongade ML, Dhadse PV, Bajaj P. Management of peri-implantitis with prf as a sole grafting material: a case report. *Sch J Dent Sci.* 2016;3(7):204-6.
65. Shah R, Shah H, Shetty O, Mistry G. A novel approach to treat peri implantitis with the help of PRF. *Pan Afr Med J.* 07 Ağustos 2017;27:256.
66. Sun G, Cao L, Li H. Effects of platelet-rich fibrin combined with guided bone regeneration in the reconstruction of peri-implantitis bone defect. *Am J Transl Res.* 15 Temmuz 2021;13(7):8397-402.

Bölüm 39

Pilonidal Sinüs Hastalığında Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri

Nurullah DAMBURACI¹

¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.
nurullah.damburaci@usak.edu.tr ORCID: 0000-0001-7574-4571

ÖZET

Pilonidal sinüs hastalığı genellikle sakrokoksigeal bölgede akıntılı bir sinüs veya apse ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Halk arasında kıl dönmesi olarak ta bilinen bu hastalık Genel Cerrahi pratiğinde oldukça sık rastlanılan ve tedavisi de bir o kadar tartışmalı bir hastalıktır. Pilonidal hastalık, erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık, genellikle 15 ila 30 yaşları arasında ortaya çıkan sık görülen süpüratif bir durumdur. Hastalarda ilk başvuruda kötü kokulu akıntı, kaşıntı ve ağrı ile cerrahi polikliniklerine başvuruda tanısı klinik olarak basit bir şekilde konulmaktadır. Tedavisinde temel yaklaşım cerrahi olmakla birlikte tartışmalıdır, özellikle son zamanlarda minimal invaziv yaklaşımlar ile cerrahi dışı yaklaşımlara doğru eğilimde artış gözlenmektedir.

Bu bölümde özellikle cerrahi dışı yaklaşımları güncel bilgiler ile tartışılmıştır.

Giriş:

Pilonidal sinüs sakrokoksigeal alanda ortaya çıkan erkeklerde iki katı sık görülen, genç erişkinleri ilgilendiren ciddi bir morbidite nedenidir. Hastalar akut formunda klinik olarak genellikle apse ile kronik formda ise genellikle akıntı ile başvururlar (Duyuron B,1983:201). İlk kez pilonidal sinüs apsesinin literatüre görsel olarak geçiren Abraham Wendell Anderson (1804-1876) dur (Corman ML, 1981:324). Dünya savaşı sırasında pilonidal hastalık başvurularında artış nedeniyle yapılan araştırmalar sonucunda özellikle askeri araçlarda oturmadan dolayı 'jeep koltuğu' hastalığı olarak adlandırmıştır (Casberg MA, 1949:493).

Pilonidal hastalık, tipik olarak genç erkek ve kadınları etkileyen yaygın bir anorektal problemdir. Çok sayıda cerrahi prosedür tanımlanmıştır, ancak tedavi başarısızlığı ve hastalık nüksleri siktir ve bu da sağlıklı hastalarda önemli morbiditeye yol açmaktadır. Bu sorunu başarılı bir şekilde yönetmek için, cerrahlar hastalığın patogenezi ve prezentasyonunu göz önünde bulundurmalı ve herhangi bir operasyonun avantaj ve dezavantajlarını değerlendirmelidir (Bendewald P, 2007:86).

Fizyopatoloji:

İki temel teoriye dayanılarak çok tartışılmıştır;

"Konjenital" teori;

Hastalığın doğumsal olduğunu savunan ve epiderm kalıntılarından kaynaklandığını savunan cerrahlar kist dermoit sakral adını vermiştir. Enfeksiyonun doğumda mevcut olan ve ilkel ektodermin birleşmesinin yokluğundan kaynaklanan konjenital subkutan pilonidal sinüsten kaynaklandığını ileri sürmüştür. Gerçekten de asemptomatik hastalarda tipik çukurlar düzenli olarak görülmektedir (Parades D, 2013:237).

"Edinilmiş" teori;

Modern çağda ise özellikle kist duvarı olmaması ve hemen hemen hiçbir zaman epitel örtüsü olmaması nedeniyle pilonidal sinüs hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bu teoride temel neden kıl folikülü olarak suçlanmaktadır. Gluteal kıvrımlar sakral bölgede uzunlamasına eksende bir vadi oluştururlar (natal kleft, intergluteal sulkus) ve bu vadinin derinliği kişiden kişiye değişiklik gösterir. Gluteal boşluk kenarlarının yürüme ve oturma ile sürtünme sonrasında burada kılların matkap ucu haline gelmesi savunulur.

Özellikle puberte ile birlikte hormon aktif hastalarda gluteal alanda olan gerginlik ve burada olan kıl köklerinde genişleme hastalığa neden olmaktadır. Bu kıl foliküllerinin, kıl ve tekstil artıkları ile dolması sonucu oluşan staz

burada bakteri kolonizasyonuna neden olur. Bu bakteri kolonizasyonu folikül epitelini tahriş etmesi yanında apokrin ter bezlerinin sekresyonunda bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırması sorumlu tutulmaktadır (Parades D, 2013:237).

Klinik bulgular:

Pilonidal sinüs hastalığı için için kilolu, gluteal vadisi derin, perianal bölgede aşırı kıllanma gösteren, bol salgıdan dolayı yağlı bir derisi olan ve stafilokok infeksiyonlarına karşı hassas bir erkek tipik hasta olarak tanımlamıştır. Hastalığın tanısı anüsün yaklaşık 4-5 cm üzerinde intergluteal bölgede akıntılı sinüsün fizik muayenede görülmesi ile konur.

Klinik olarak bazı hastalarda orta hatta klinik olarak sinüslerin varlığına rağmen asemptomatik olabilirler. Bu hastalarda bu sinüsler hiç semptom vermeyebilir. Semptomatik hasta kendini ağrılı ve apse formasyonunda gösterir. Bu şekilde gelen hastalarda gluteal sulkusta kızarıklık ve ağrı ile hastalarda oturma pozisyonun değişiklik göstermektedir. Bu apseler tekrarlayan infeksiyonlar ile sekonder orifisler açarak veya cerrahi olarak drene olabilir. Yeterli cerrahi drenaj sonrasında hastalığın tedavisi gerçekleştirilebilir. Tekrarlayan apselerin sonunda kronikleşir, buda inflamasyonun ve eşlik eden skarlaşmanın derecesine göre klinik değişiklik göstermesine neden olur (Harries RL, 2019:370).

Klinik sunumu her ne olursa olsun, klinikte pilonidal sinüs hastalığı şu elemanlar oluşturmaktadır;

- + Bir ya da daha fazla orta hat follikülü (pit de denilir)
- + Orta hatta akut ya da yanlara uzanabilen kronik apse kavileri
- + Sekonder orifis ya da orifisler

Ayrırcı tanı:

Klinik olarak fizik muayene ile kolaylıkla tanısı konulmaktadır, nadiren tamamlayıcı tetkiklere ihtiyaç duyulur. Anal fistül ve hidradenitis süpürativa burada en çok karışabilecek iki patolojidir (Laffert M, 2011:349).

Bununla birlikte görüntüleme yöntemlerinden Ultrasonografi ve pelvik magnetik rezonans (MR) ile perianal fistül, posteriordan fistülize olan anorektal tümörler ile pelvik osteomyelit ayrırcı tanısında kullanılabilir (Marra B, 2005:388 ve Verdu A, 2000:1015). Bakteri kültürleri veya histopatolojik tetkikler nadiren yararlı olur, polimikrobiyal olması nedeniyle spesifik değildir. Nadiren tüberküloz ve aktinomikoz gibi antitelerin tanısının konulmasına faydalı olabilir.

Tedavi:

Pilonidal sinüs hastalığında tedavi seçeneklerinin çoğunluğu cerrahiye dayanmaktadır. Hedefler basittir: süpürasyonu ortadan kaldırmak, mümkün olduğunca çabuk iyileşme sağlamak ve morbiditeyi ve nüks riskini mümkün olduğunca sınırlamaktır. Hastalığın farklı klinik tiplerle seyredebileceği temel ilkesi göz önünde bulundurularak en uygun tedavi yöntemi uygulanmaya çalışılmalıdır. Müdahale basit insizyon ve drenajdan geniş rekonstrüktif prosedürlerle geniş eksizyona kadar değişebilir.

Akut pilonidal sinüs (apse):

Akut pilonidal apse şikayeti ile gelen hastalarda yeterli drenaj ile %60 vakada yeterli tedavi olduğunu, 10 haftalık izlem sonrasında iyileşmenin olduğu gözlenmiştir. Apse drenajının özellikle orta hattın lateralinden yapılması ve içerisinde olan kılların temizlenmesi ile iyileşmede belirgin düzelme gözlenmiştir. Bunun üzerine yapılan epilasyonun klinik iyileşmeye katkısı gösterilmiştir. Özellikle tekrarlayan pilonidal hastalığın non-operatif tedavisi olarak kabul edilmektedir (Shabbir J, 2011:1619). Ancak çoğu çalışma retrospektif olması nedeniyle kanıtsal değeri tartışmalıdır.

Pilonidal sinüs:

Cerrahi tedavinin iki temel hedefi vardır; enfekte kaviterin yok edilmesi ve ilk aşama sırasındaki doku kaybının derecesine göre bu yeni kavitenin ortadan kaldırılmasıdır.

Marsupiyelizasyon: süpürasyon boşluğunun ve ilgili çukurların toplamının rezeksiyonundan oluşur. Amaç, tekrarlama riskini en aza indirmektir. Bu geniş eksizyon periferik olarak yüzeyseldir. İçte doğru eğimli bir insizyon yoluyla, cerrah önemli bir iyileşme faktörü olan boşluğa eşit şekilde düşen ve çıkıntı yapmayan cilt kenar elde eder. Öte yandan, eksizyon süpürasyonun merkezinde daha derindir, ancak maksimum sağlıklı yağ dokusu bırakılır ve sakral fasyaya kadar uzanır ve fasya korunur.

Hasta, marsupiyelizasyon ile açık bırakılan yara için günlük pansuman ve bakımlarını yaptırması nedeniyle güçlükleri beraberinde getirmektedir. Özellikle son zamanlarda giderek artan yara bakım ürünleri ile hızlı bir yara iyileşmesi elde edilmektedir. Bunun için yara iyileşmesinin dönem dönem değerlendirilmesi önerilir (Brölmann FE, 2011: 1172).

Doğrudan orta hat dikişler ile kapama; Orta hattaki iki deri kenar boşluğunun tek veya çok katmanlı sütürlerle kenardan kenara yakınlaştırılması nispeten kolaydır. Ancak erken postoperatif mobilizasyon dikiş hattının belirli kısımlarında aşırı gerginliğe neden olabileceğinden dolayı yüksek bir ayrışma

riskine maruz kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, gerginliği en aza indirmeyi amaçlayan çeşitli plastik rekonstrüksiyon teknikleri önerilmiştir (Hosseini SV, 2006:228).

Orta hat dikişlerinde olan gerginlik nedeniyle 1973'te Yunan cerrah George Karydakıs ve 1987'de Amerikalı John Bascom tarafından geliştirilen teknikler gündeme gelmiştir. Karydakıs ve Bascom tekniklerinin her ikisi de dikiş hattını orta hattın bir tarafına kaydırmayı, gluteal oluşu düzleştirmeyi ve böylece postoperatif hareketler sırasında uygulanan mekanik strese bağlı yara gerginliğini azaltmayı amaçlamaktadır (Gurer A, 2005:1979 ve Bascom J, 2007:606)

Plastiler: özellikle gluteal alanda olan gerginliğin azaltılması ile yara iyileşmesinin daha hızlı olması üzerine flep yöntemleri pilonidal sinüs hastalığı tedavisine yerleşmiştir. Bunun için V-Y, Z plasti, Limberg ve rhomboid flep yöntemleri kullanılmıştır (Okus A, 2012:431).

Tedavide amaç olarak iyileşmeyi sağlamak ve nüksü en aza indirmek olmasına rağmen tüm bu cerrahi yöntemlerde nüks riski mevcuttur. Bu nedenle özellikle son zamanlarda cerrahi literatürde cerrahi dışı yöntemler daha fazla tercih edilmektedir. Bu yöntemlerden özellikle PRP (trombositten zenginleştirilmiş plazma) ve kristalize fenol uygulaması rağbet görmektedir.

PRP:

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden üretilir. Pıhtı oluşumunun yanı sıra algıladığı büyüme faktörleri ile osteoblastlar, fibroblastlar ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ile kollojen matrisi oluşumunu hızlandırması ile yara iyileşmesinin hızlandırmaktadır (Kevy SV, 2004:28). Trombositten zenginleştirilmiş plazma kullanımı tıpta ve diş hekimliğinde kullanımı giderek artmaktadır. Ortopedide eklem yerlerinde ve saç dökülmesi ile yüzde kullanımı artış göstermektedir.

Pilonidal sinüste PRP kullanımı ilk etapta marsupiyelize edilen hastalarda yara iyileşmesinde, cerrahi sonrasında olan açık yara ile fleplerin pansumanı sırasında kullanılmıştır. Bu yöntemlerin hepsinin minimal invaziv olmaması ve cerrahi sonrasında yapılması nedeniyle zamanla PRP nin jel haline getirilmesi üzerine çalışılmıştır (Karahan Ö, 2016:14).

PRP nin jel formunda kullanımı ile minimal invaziv olarak temizlenmiş içerisi temiz bir sinüs ortamının iyileşmesinin hızlı bir şekilde dolması ve patogeneze neden olan kılların tekrar enfeksiyona neden olmamasıdır. Beraberinde yara iyileşmesinin hızlanması nedeniyle daha hızlı kapanma elde edilmektedir. Avantajı otolog bir ürün olması nedeniyle tahriş ve alerjen bir sorun görülmemektedir.

PRP hazırlık:

PRP jel formunun hazırlanmasında özellikle dışarıdan olan hazır kitler kullanılabilceği gibi sitratlı tüplerde yapılan iki santrifüj ile elde edilen trombositten zengin plazma da kullanılabilir. Hazırlanan plazma CaCl ile karıştırılarak trombositler aktive edildikten 10-15 dakika sonra kullanıma hazır hale gelir. Bu hazırlık sırasında cam kaplarda bekletilmelidir.

Hazırlanan jel PRP poliklinik ortamında lokal anestezi ile pilonidal sinüs pitlerinden içerisinde olan kıllar temizlendikten ve kürete edildikten sonra sinüs içerisine yerleştirilir (18). İşlem sonrasında 1 hafta sonra yapılan kontrol sonrasında hastalar 1. ve 3. ayda yapılan kontrollerinde değerlendirilmektedir. 1. Ayda halen açıklık saptanması durumunda sinüs küretajının yeterli olmaması, kişinin hijyen sorunları nedeniyle başarısızlık olarak değerlendirilir ve nüks olan saptanan hastaya tekrar uygulama yapılır.

Endikasyonları ve kontrendikasyonları

Basit vakalardan komplike sinüslere, cerrahi sonrasında nüks etmiş tüm vakalarda kullanılmaktadır. Apse varlığında kontrendikasyon oluşturmamakta, yeterli drenaj ve debridman sonrasında kullanılabilir.

Trombositopeni ve ciddi anemisi olan hastalarda kontrendikedir.

Komplikasyonlar:

Her cerrahi işlemde olduğu gibi kanama, enfeksiyon ve nüks görülebilir.

Kristalize Fenol:

Fenolün pilonidal sinüslere sklerozan bir ajan olarak enjekte edilmesi sonucunda fistül yolunun debridman yaparak iyileşmesini teşvik eder. İlk olarak Maurice ve Greenwood tarafından 1964 yılında daha kapsamlı cerrahi prosedürlere alternatif olarak ortaya konulan ilk yöntemdir (Kayaalp C, 2009:189).

Fenolün kimyasal koterizasyon ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Özellikle kimyasal koterizasyon ile antimikrobiyal ve sklerozan bir ajan olması beraberinde lokal anestetik etkileri nedeniyle işlemin poliklinik koşullarında yapılması büyük avantajdır. Bununla birlikte sağlıklı cilt üzerine tahriş edici etkisi nedeniyle dikkat edilmelidir.

Kullanımı:

Fenol kullanımı poliklinik koşullarında lokal anestezi ile yapılır. İşlem öncesinde özellikle gluteal sulkusun kıllardan temizlenmesi istenir. Pitlerden sinüslerin içerisi temizlendikten içerisi kürete edilir. Sonra sağlam deri vazelin

emdirilmiş spançlar ile korunarak sinüslerin içerisi fenol ile doldurulur ve 1-3 dakika beklendikten sonra aspire edilir ve izotonik ile yıkandıktan sonra tüm fenolün çıkartılması tercih edilir. İşlem sonrasında yara çevresi temiz pansuman ile kapatılır.

Endikasyonları ve kontrendikasyonları

Pilonidal sinüs hastalıklarında kristalize fenol kullanımı yaygın bir yer bulmaktadır. Özellikle komplike fistüllere yaklaşımda tercih edilen fenolün apse varlığında tedaviye etkisi özellikle yeterli drenajın yapılmış olması ve yaranın hazırlanmasını gerektirir.

Özellikle ekzojen bir ürün olması ve ciltte tahriş ile yanıklara neden olması nedeniyle işlem öncesinde kişilerin alerjik durumları konusunda mutlak bilgi sahibi olunması ve cildin korunması şarttır.

Komplikasyon:

Komplikasyon oranı %15 e kadar çıkan fenol kullanımının en önemli komplikasyonu ciltteki tahriştir. Beraberinde minimalde olsa cerrahi bir işlem olması nedeniyle kanama, enfeksiyon ve nöksler görülebilir.

Sonuç:

Genel cerrahi polikliniklerinde geniş bir yer bulan ve ciddi morbidite nedeni olan pilonidal sinüs hastalığında giderek artan oranda minimal invaziv, daha az ağrılı ve gündelik hayata daha hızlı dönmek için tedavi rejimleri geliştirilmektedir. Özellikle PRP ve Kristalize fenolün yara iyileşmesine olan etkileri, göz önünde alındığında ileri zamanlarda daha fazla tercih konusu olacağı gerçektir. Bu iki yöntemden özellikle PRP nin ekzojen ve allerjen olmaması nedeniyle klinik olarak tercih konusu olmuştur.

Kaynaklar:

1. Bascom J, Bascom T (2007). Utility of the cleft lift procedure in refractory pilonidal disease. *Am J Surg.* 193:606—9
2. Bendewald FP, Cima RR (2007). Pilonidal disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 20(2):86-95
3. Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CM, Vermeulen H (2012). Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *Br J Surg.* 99:1172—83.
4. Casberg MA (1949). Infected pilonidal cysts and sinuses. *Bull US Army Med Dep.* 9:493-6
5. Corman, M.L (1981) Classic articles in colonic and rectal surgery, Pilonidal Sinus. *Diseases of the Colon and Rectum* 24:324-326
6. Duyuron B, Dinner MI, Dowden RV. (1983) Excision and grafting in treatment of recurrent pilonidal sinus disease. *Surg Gynecol Obstet.* 156:201-4.
7. Gurer A, Gomceli I, Ozdogan M, Ozlem N, Sozen S, Aydin R (2005). Is routine cavity drainage necessary in Karydakias flap operation? A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 48:1797—9.
8. Harries RL, Alqallaf A, Torkington J, Harding KG (2019). Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Int Wound J.* 16(2):370-378
9. Hosseini SV, Bananzadeh AM, Rivaz M, et al (2006). The comparison between drainage, delayed excision and primary closure with excision and secondary healing in management of pilonidal abscess. *Int J Surg.* 4:228—31.
10. Karahan Ö, Sevinç B, Şimşek G, Demirgöl R. (2016) Minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease using platelet-rich plasma. *Transl Surg.* 1:14—17.
11. Kayaalp C, Aydın C (2009). Review of phenol treatment in sacrococcygeal pilonidal disease. *Tech Coloproctol* 13:189-193
12. Kevy SV, Jacobson MS. (2004) Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol.* 36:28—35.
13. Marra B, Fantini C, Bruscianno L, et al (2005). Management of sacrococcygeal chordoma mimicking a pilonidal sinus: report of a case. *Int J Colorectal Dis.* 20:388—9.
14. Okus A, Sevinc, B, Karahan O, Eryilmaz MA (2012). Comparison of Limberg flap and tension-free primary closure during pilonidal sinus surgery. *World J Surg.* 36:431—5.

15. Shabbir J, Chaudhary BN, Britton DC (2011). Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a snapshot of current practice. *Int J Colorectal Dis.* 26:1619—20.
16. V. de Parades, D. Bouchard, M. Janier, A. Berger (2013). Pilonidal sinus disease. *Journal of Visceral Surgery.* 150, 237—247
17. Verdú A, García-Granero E, García-Fuster MJ, Martín A, Millán M, Lledo S (2000). Lumbar osteomyelitis and epidural abscess complicating recurrent pilonidal cyst: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 43:1015—7.
18. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J (2011). Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 223:349—55.

Bölüm 40

Obezite Potogenezinde Aquaporinler

Orkide PALABIYIK¹

¹ Dr.Öğr.Üyesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Edirne. orkidepalabiyik@gmail.com. ORCID No: 0000-0002-3488-3740

ÖZET

Obezite, önemi giderek artan, yağ dokusunun büyümesi ve iltihaplanması olarak tanımlanan en önemli metabolik bozuktur. Yağ dokusu, metabolik aktivitesi yüksek bir endokrin organdır. Anatomik dağılımları ve homeostatik fonksiyonlarına göre beyaz (BYD), kahverengi (KYD) ve bej (son dönem tanımlanan) yağ dokusu olmak üzere 3 tipte sınıflandırılır. Aquaporinler (AQP'ler), ozmotik veya çözünen madde gradyanları tarafından yönlendirilen, suyun ve küçük çözünen moleküllerin hücre zarları boyunca geçişini kolaylaştıran transmembran proteinlerdir. Aquagliseroporinler, AQP ailesinin alt ailelerinden biridir, su ve gliserol gibi küçük yüksüz moleküllerin geçişini sağlamada görev alır. Aquagliseroporinlerin, gliserol metabolizmasını kolaylaştırarak yağ dokusundan çeşitli doku/organlara gliserolün dağıtımındaki rolü, bu membran kanallarının lipid dengesi ve enerji homeostazında önemli aktörler olduğunu ortaya koymaktadır. Ek olarak, aquagliseroporinlerin insülin direnci, obezite ve diyabet gibi çeşitli patofizyolojik mekanizmalara dahil oldukları bilinmektedir. Son çalışmalar, AQP'leri modüle etmek için monoklonal antikorlar ve mikro-RNA'lar gibi biyolojik ajanların kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bu, birçok kimyasal bileşiğin toksik yan etkilerini aşma ve AQP tabanlı tedavilere yeni stratejiler açma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, AQP'lerin diğer yağ düzenleyici moleküllerle etkileşimini çözmek, hormonlarla düzenlenmesini anlamak ve kanal kapama olasılığını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle Yağ dokusundaki AQP7'nin ifade ve işlevini düzenlemek için özgül düzenleyicilerin geliştirilmesi, obezite ve diğer metabolik bozuklukların kontrolünde yeni bir yaklaşım oluşturabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, yağ dokusu, aquagliseroporin, gliserol, AQP7

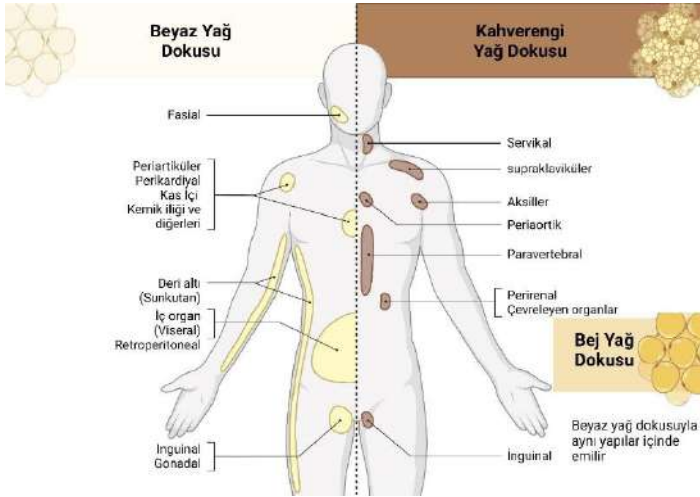
GİRİŞ

Obezite, 21.yüzyılda epidemik boyutlara ulaşan, yağ dokusunun büyümesi ve iltihaplanması olarak tanımlanan en önemli metabolik bozuktur (Flegal, Carroll, Kit, & Ogden, 2012). Bu bozukluk, aşırı kalori alımı ile iç organlarda (viseral) ve deri altı (subkutan) dokuda yağ birikmesi ile karakterizedir. Biriken yağ dokusu, sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen pek çok hastalığın gelişimi için büyük bir risk faktörü oluşturur. Bu risk faktörleri, insülin direnci, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda metabolik komplikasyonun gelişimine neden olabilir (De Heredia, Gómez-Martínez, & Marcos, 2012; Grundy, 2004). Bu metabolik komplikasyonların birlikte ortaya çıkması durumu metabolik sendrom olarak adlandırılmakta ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir (Despres & Lemieux, 2006)]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya çapında 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu ve obez olduğu bildirilmiştir (Organization, 2023). Dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yetişkinlerde fazla kilo ve obezite görülme sıklığı %30,2 olarak bildirilmiştir (Bakanlığı, 2023). Nüfusun bu kadar büyük bir bölümünün obeziteden muzdarip olmasının en büyük nedenlerinden biri hazır gıdaların tüketiminin giderek yaygınlaşması ve sedanter yaşam koşullarının buna eşlik etmesidir.

YAĞ DOKUSU BİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Son yıllarda, önemli endokrin fonksiyonlara sahip bir organ olarak kabul edilen yağ dokusu, metabolizma, bağışıklık yanıtları ve termogenez gibi organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli vücut enerjisinin düzenlenmesinde hayati rol oynar (Bays et al., 2008). Sağlıklı bireylerin vücut kütlelerinin %20'si ile %28'ini yağ dokusu oluşturur. Bu oran cinsiyete ve kalori alım durumuna göre değişir. Bu nedenle, obezitesi olan bireylerde yağ dokusu vücut kütlelerinin %80'ini oluşturabilir. Yağ dokusunun dağılımı ve lokalizasyonu onun işlevini belirlemektedir. Derinin altında bulunan deri altı (subkutan) yağ dokusu, yağ dokusunun en yüksek oranını temsil eder. İç organ (visseral) yağ dokusu, özellikle böbrekleri (perirenal yağ dokusu), bağırsakları (mezenterik ve omental yağ dokusu), gonadları (epididimal ve parametrial yağ dokusu), damar sistemini (perivasküler veya periadventisyal yağ dokusu) ve kalbi (epikardiyal ve perikardiyal yağ dokusu) çevreler (Despres, 2006) (Şekil 1). Yağ dokusu, organlara veya sistemlere destek sağlayan bağ doku grubuna dahildir. Son zamanlarda, yağ dokusunun sadece bir enerji deposu veya pasif bir metabolizma organı olmadığı, aynı zamanda enerji durumunu da etkilediği ve buna katıldığı gösterilmiştir (Frigolet & Gutierrez-Aguilar, 2020). Yağ dokunun

diğer fonksiyonları arasında, vücut sıcaklığının korunması, hücre dışı matrisin yeniden yapılandırılması, anjiyogenez, bağışıklık reaksiyonlarına ve üreme sisteminin fonksiyonlarına katkı, hemostaz, vb. gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesi sayılabilir (Tozzi & Novak, 2017). Yağ dokusu, anatomik dağılımları ve homeostatik fonksiyonlarına göre beyaz (BYD), kahverengi (KYD) ve bej (son dönem tanımlanan) yağ dokusu olmak üzere 3 tipte sınıflandırılır (Şekil 1). BYD, kimyasal enerjinin lipid şeklinde depolanması ve serbest bırakılmasında görev alır. BYD'de yağ birikmesi sonrasında işlev bozukluğu ve periferik lipotoksitenin oluşması obezitenin temel etiyolojik faktörüdür. BYD, yağ hücrelerinden, damar dokusundan ve bağışıklık hücrelerinden oluşur ve çoğunlukla kollajen gibi proteinlerden oluşan hücrelerarası matris tarafından şekillendirilir. (Lefterova & Lazar, 2009). Pozitif enerji dengesi durumlarında (artan gıda alımı veya azalan enerji harcaması) yağ dokusunda artan serbest yağ asidi (SYA) ve gliserol alımı ile triaçilgliserollerin (TAG) sentezi oluşur ve hücrelerin morfolojileri değişir. Bunun sonucunda lipid birikimi nedeniyle olgun yağ dokusunun sayısı (hiperplazi) ve boyutu (hipertrofi) artar.



Şekil 1. Beyaz, kahverengi ve bej yağ dokusunun lokalizasyonu. Sarı renk beyaz yağ dokusu ve Kahverengi renk kahverengi yağ dokusu depolarını göstermektedir. BioRender programı ile oluşturuldu.

KYD ise, insanlarda ve kemirgenlerde ısı üretmek için enerji kullanan özel bir yağ deposudur. İlginç şekilde, zayıf insanlar obezlerden daha fazla KYD'na sahip olduğu görülmüştür (Chen et al., 2016; Enerback, 2010). KYD'nin rengi çok miktarda mitokondri içermesinden ve yüksek düzeyde damarlanmasından

kaynaklanmaktadır (Saely, Geiger, & Drexel, 2012). KYD'nin belirleyici proteini, mitokondri membranının iç kısmında bulunan uncoupling protein1 (UCP1)dir ve bu protein enerji harcamasına pozitif yönde katkı sağlar (Saito, 2013). BYD ve KYD aktivasyonu esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Sempatik sinirler, lipolizin ana düzenleyicileri olarak kabul edilen norepinefrin (NE) ve adrenalin (AD) salgılar. Her ikisinde, G protein reseptör ailesinin bir üyesi olan β adrenarjik reseptörler (β -AR) aracılığı ile lipolitik cevabın oluşmasını sağlarlar. Lipolitik cevap oluşumunda, NE ile aktive olan β 3-AR reseptörler, siklik AMP (cAMP) üretimini arttırır. Bu artış protein kinaz A (PKA) aktivasyonunu ve lipolizin oluşumunda etkin proteinlerin fosforilasyonunu indükler. Klasik BYD ve KYD'a ek olarak bej veya brite (beyaza benzer kahverengi) olarak isimlendirilen yağ dokusu BYD depolarında tanımlanmıştır. KYD'ye çok benzer bir morfoloji olması, termojenik gen ifadesi göstermesi ve aynı zamanda termojenez geçirme kabiliyeti de göz önüne alındığında, bu doku "indüklenebilir KYD" olarak da adlandırılır (Chen et al., 2016). Hem klasik KYD hem de indüklenebilir KYD /bej yağ dokusu yetişkin insanlarda bulunur ve kütle ve/veya aktiviteleri vücut kitle indeksi ile ters orantılıdır. Çalışmalar, BYD'deki bej adipositlerin yaklaşık %10'unun soğuk maruziyeti durumunda düz kas öncüllerinden oluştuğunu göstermiştir (Long et al., 2014). Yetişkin erkeklerde kısa süreli (2 saat) soğuk maruziyetinin KYD miktarında ve enerji harcanmasında anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Yoneshiro et al., 2011). Fare ve sıçanlarda uzun dönem soğuk maruziyetinin KYD'de hiperplazi oluşturduğu ve BYD'lerde KYD farklılaşmasına yol açtığı görülmüştür (Barbatelli et al., 2010). Bu bulgular, KYD kütesinin ve/veya aktivitesinin arttırılması veya BYD adipositlerinin bej adipositlere dönüştürülmesinin, obezite ve metabolik hastalıkların tedavisi için potansiyel bir strateji olabileceğini öngörmektedir (Long et al., 2014). Obezite görülme sıklığının önlenmesinde, KYD fonksiyonunu teşvik edebilecek ve BYD'nin kahverengileştirilmesinde kullanılabilecek terapötik hedefler, enerji tüketimini arttırmak ve kilo alımını engellemek için umut verici yaklaşımlar olarak görülmektedir.

OBEZİTEDE PATOGENEZİNDE AQUAPORİNLERİN ROLÜ

Aquaporinler (AQP'ler), ozmotik veya çözünen madde gradyanları tarafından yönlendirilen, suyun ve küçük çözünen moleküllerin hücre zarları boyunca geçişini kolaylaştıran transmembran proteinlerdir (Agre, 2004). Memelilerde, şimdiye kadar tanımlanan 13 aquaporin izoformu (AQP0–12) geniş bir doku yelpazesinde eksprese edilir ve pek çok biyolojik fonksiyonda yer alır (Verkman, Anderson, & Papadopoulos, 2014). AQP'ler yaklaşık 28

kDA ve 360 aminoasit rezidüleri içeren, tetramer yapıya sahip, membrana yerleşik kanal proteinleridir. Her bir monomer altı transmembran alanına sahiptir ve bağımsız porlar olarak hareket eder (King, Kozono, & Agre, 2004). AQP'ler birincil dizilimlerine ve geçirgenlik özelliklerine göre üç alt aileye ayrılır: 1- Geleneksel (orthodox) AQP'ler, (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 ve AQP8) spesifik su kanalları olarak kabul edilir; 2- Aquagliseroporinler (AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10), su ve gliserol gibi küçük yüksüz moleküllerin geçişini sağlarlar. 3- Sıradışı (unorthodox) AQP'lerin (AQP11 ve AQP12) ise fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu alt ailenin üyeleri çoğunlukla hücre içinde bulunur ve düşük sekans homolojisine sahiptir (Ishibashi, Tanaka, & Morishita, 2014; Rodrigues et al., 2019). Bu üç aile üyesi arasında aquagliseroporinlerin gliserol metabolizmasındaki rolleri, yağ dokusundan gliserol çıkışına aracılık etmek, gliserolün karaciğer ve kalbe alımını sağlamaktır. Yapılan çalışmalar, bu hücre membranı kanallarının gliserol dengesi ve enerji homeostazı için önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Karaca, Palabiyik, Tastekin, Turan, & Vardar, 2016; Palabiyik et al., 2016; Rodriguez, Catalan, Gomez-Ambrosi, & Fruhbeck, 2006). Aquagliseroporinlerin, yağ dokusu homeostazında, obezite ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda değişen insülin cevabının olası sonuçlarında önemli göreve sahip olduğuna dair kanıtlar giderek birikmektedir (I. V. da Silva, Rodrigues, Rebelo, Miranda, & Soveral, 2018; Inês V da Silva & Soveral, 2023).

AQUAGLİSEROPORİNLER VE GLİSEROL METABOLİZMASI

Aquagliseroporinlerin yağ hücresi membranından gliserol geçişini kolaylaştırma yeteneği ve gliserol geçişinin metabolik bozukluklardaki etkisi, gliserolün metabolizmada ve çeşitli patofizyolojik mekanizmalardaki önemine dikkat çekmektedir. Gliserol (1,2,3-propanetriol), glukoz, protein ve gliserolipid (endojen gliserol) gibi çeşitli metabolik kaynaklardan ve ayrıca sindirim sırasında salınan diyet yağlarından (ekzojen gliserol) hücrenel olarak üretilebilen bir polialkoldür. Gliserol, TAG omurgasının temel yapı taşı ve fosfolipit sentezi için bir öncüdür. Ek olarak hem karbonhidrat hem de lipid metabolizmasında önemli bir ara maddedir. Gliserolün fosforilasyonu ile oluşan gliserol-3-fosfat (G3P), sitozolden mitokondriye elektron taşıyan NAD⁺ oluşumunu sağlayan biyokimyasal süreçte anahtar role sahiptir (Rodriguez et al., 2011). Diyetle alınan TAG, sindirim sistemindeki lipazlar ve pankreatik lipazlar tarafından ince bağırsağın sindirilir ve duodenal mukozadan emilen mono ve diaçilgliserollere dönüştürülür. Bağırsak hücrelerinde monoaçilgliseroller ve SYA'lar, TAG'a dönüştürülür. Ardından düşük

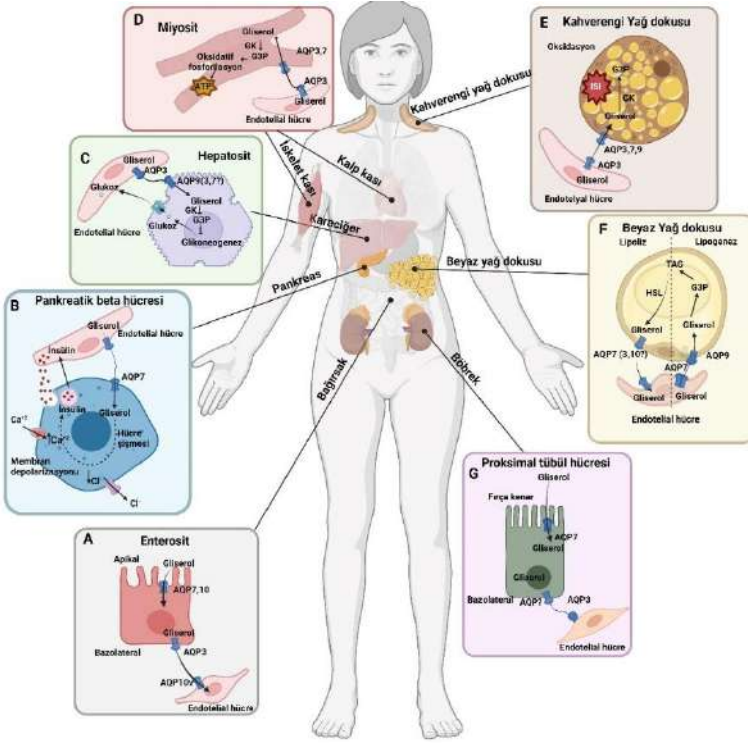
yoğunluklu lipoproteinler (LDL) olarak da bilinen kilomikronlar, bazolateral membrandan lenfatik sistem içine salgılanır. Kilomikronlar, lenfden kana geçer ve yağ dokusu, kalp ve iskelet kası dokularına ulaşınca kadar dolaşımında kalır. Lipoprotein lipazlar, kapillerdeki endotelial hücrelerin yüzeyine bağlı olarak bulunur ve kilomikronların TAG bileşenlerini SYA ve gliserole hidrolize eder. SYA, aktif olarak dokular tarafından emilirken, gliserol dolaşım aracılığıyla karaciğer ve diğer organlar tarafından alınır. Karaciğerde, gliserol glikoliz veya glukoneogenezde kullanılmadan önce, ara ürün G3P'ye gliserol kinaz (GK) enzimi tarafından dönüştürülür. GK, başta karaciğer ve böbrekte bulunmakla birlikte, düşük konsantrasyonlarda kas ve beyinde de bulunur. Hücre fizyolojisi açısından, gliserolün GK tarafından G3P'a dönüştürmesi önemlidir. Gliserol, G3P aracılığıyla enerji substratı olarak kullanılır. Bu mekanizmada G3P, glukozun hızla okside olmasında ve mitokondrideki oksidasyon aracılığıyla adozin trifosfat (ATP) üretiminde anahtar role sahiptir (Hibuse et al., 2009).

İnsanlarda, glukoneogenez, GK aktivitesinin en yüksek olduğu karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Normal beslenme koşullarında gliserolün glukoneogenezdeki katkısı azdır ancak açlık durumunda belirgin bir şekilde artarak laktat, pirüvat, alanin ve glutamin ile birlikte glukoneogenezin başlıca kaynağı haline gelir (Rui, 2014). Uzun süreli açlıkta, glikojen rezervleri iki açlık günü içinde tükenmiş olduğundan, gliserol yalnızca glukoneogenezin kaynağı olarak kullanılabilir (Brisson, Vohl, St-Pierre, Hudson, & Gaudet, 2001). Açlık ve egzersiz gibi, negatif enerji dengesi durumlarında, BYD'de depolanan TAG'ın lipolizi, gliserol ve SYA'nın diğer organların enerji kaynağı olarak kullanılması için kana salınır. Lipoliz hızı hormonlar ve biyokimyasal sinyalleri düzenleyen lipolitik enzimler tarafından hassas bir şekilde düzenlenir. En nihayetinde yağ dokusu enerji gereksinimindeki değişikliklere en iyi cevabı bu düzenleme ile verir (Fruhbeck, Mendez-Gimenez, Fernandez-Formoso, Fernandez, & Rodriguez, 2014).

Yukarıda açıklanan tüm bu metabolik yollar yalnızca hücre içinde meydana gelir, bu da gliserol moleküllerinin farklı dokular arasında hareket etmesini zorunlu kılar. Gliserolün membranlardan geçişi aquagliseroporinler aracılığıyla yapıldığı için farklı dokulardaki AQP'lerin ifadesi, yağ birikimi, lipoliz, glukoneogenez ve enerji homeostazının kontrolünde önemlidir (Rodriguez et al., 2011). Farklı doku ve organlardaki çeşitli aquagliseroporinlerin ifadesi ve lokalizasyonu, dokular arasında gliserol geçişinin sağlanması ile gerçekleştirilen gliserol metabolizması homeostazının devamlılığı için önemlidir. Farklı dokulardaki aquagliseroporinlerin ifadeleri ve bu moleküllerin gliserol dengesi üzerindeki temel etkileri Tablo 1 ve şekil 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Organ/dokular tarafından ifade edilen aquagliseroporinler ve onların gliserol dengelenmesindeki etkileri.

DOKU/ ORGAN	AQUAGLİSEROPORİN	GLİSEROL DENGESİ
Beyaz yağ dokusu (BYD)	AQP3	Gliserol metabolizması (Rodriguez et al., 2011)
	AQP7	Çoğunlukla gliserol taşıyıcı; gliserol alımını ve salımını kontrol eder (Hibuse et al., 2005)
	AQP9	Gliserol girişi (Rodriguez et al., 2011)
	AQP10	Normal gliserol seviyelerini korumak (Laforenza, Scaffino, & Gastaldi, 2013)
Kahverengi yağ dokusu (KYD)	AQP3, AQP7, AQP9	Gliserol geçirgenliği (I. V. da Silva et al., 2020)
Karaciğer	AQP9	Glikoz üretimi için gliserol alımı (Rojek, Praetorius, Frokiaer, Nielsen, & Fenton, 2008)
Kalp ve iskelet kası	AQP3	İskelet kasında enerji üretimi için gliserol taşınması (Rutkovskiy, Valen, & Vaage, 2013)
	AQP7	Kalp kasında enerji üretimi için gliserol taşınması (Hibuse et al., 2005)
İnce bağırsak	AQP3	Gliserol salgılanması ve enterosit proliferasyonu (Thiagarajah, Zhao, & Verkman, 2007)
	AQP7	Vilus epitelyumunda hızlı gliserol emilimi (Laforenza et al., 2013)
	AQP10	Gliserol ve diğer çözücülerin taşınımı için taşıyıcı ve kanal (Ishii et al., 2011)
Böbrek	AQP7	Gliserol yeniden emilimde yer alır (Skowronski et al., 2007)
Endotelyum	AQP3	Endotelyum gliserol geçirgenliği (I. V. da Silva et al., 2020)
	AQP7	Yağ dokusunun kapiller endotelyumlarında gliserol geçirgenliğinde yer alır (Skowronski et al., 2007)
Endokrin pankreas	AQP7	İnsülin üretiminin/salgısının düzenlenmesi (Inês V da Silva & Soveral, 2023)



Şekil 2. Aquagliseroporinlerin, gliserol metabolizması ve enerji homeostazındaki rolü. (A) Besinsel yağlardan alınan gliserol, ince bağırsak epitelyal hücrelerinin apikal membranında bulunan AQP7 ve AQP10 aracılığıyla emilir ve bazolateral membranda bulunan AQP3 aracılığıyla dışarı çıkar. Yağ damarı endotel hücreleri, diğer organlar tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere kana gliserol girişine izin veren AQP10'u ifade eder. (B) Yüksek plazma besin düzeylerine yanıt olarak, gliserol AQP7 aracılığıyla pankreatik β -hücrelerine girer ve insülin eksitositozu ile sonuçlanan bir olay dizisine katılır. (C) Gliserol, hepatositlerin bazolateral sinüzoidal membranında ifade edilen AQP9 (ve muhtemelen AQP3 ve AQP7) aracılığıyla karaciğere alınır. Karaciğer hücresinde, gliserol GK tarafından G3P'ye dönüştürülerek glukoneogenezde kullanılır. (D) Gliserol, kalp ve iskelet kaslarında enerji kaynağı olarak kullanılır. AQP3 ve AQP7 aracılığıyla membranı geçer ve GK tarafından G3P'ye dönüştürüldükten sonra ATP üretimi için kullanılır. (E) Egzersiz sırasında veya soğuk maruziyetinde, gliserol AQP3, 7 ve 9 aracılığıyla kahverengi yağ dokusu tarafından alınır ve mitokondride okside edilerek ısı üretilir. (F) Açlık koşullarında, lipoliz beyaz yağ dokusunda gerçekleştiğinde, TAG hidrolizi serbest yağ asidi (SYA) ve gliserol elde eder ve bu gliserol, beyaz yağ dokusu ve endotel hücre membranlarında ifade edilen AQP7 (ve muhtemelen 3 ve 10) aracılığıyla kana salınır. Beslenme koşullarında ise

plazma gliserolü yüksek konsantrasyonlara ulaştığında, gliserol beyaz yağ dokusu tarafından AQP9 aracılığıyla alınır, muhtemelen TAG'a dönüştürülür ve lipid damlacıklarında depolanır. (G) Böbrekte süzülen gliserol, proximal tübül hücrelerinin fırça kenar membranında ifade edilen AQP7 aracılığıyla kana geri emilir ve böylece idrarda atılmasının önlenmesi sağlanır. BioRender ile oluşturulmuştur (Inês V da Silva & Soveral, 2023)'de yeniden düzenlenmiştir.

YAĞ DOKUSUNDAKİ AQUAGLİSEROPORİNLER

5.1 AQP7 İfadesi ve Yağ Birikimindeki Rolü

Çeşitli memeli aquagliseroporinleri arasında AQP7, insan ve kemirgen yağ dokusunda ilk keşfedilen ve en iyi bilinen gliserol kanalıdır. (Rojek et al., 2008). Bazı araştırmacılar tarafından AQP7'nin yağ hücre zarında değil de, yağ dokusunu çevreleyen damar dokusunda lokalize olduğu iddia edilmesine rağmen (Skowronski et al., 2007), AQP7'nin hem yağ hücrelerinde hem de endotel hücrelerinde konumlandığı gösterilmiştir (Laforenza et al., 2013; Miranda et al., 2010; Rodriguez et al., 2011). AQP7'nin işlevini göstermek için birçok çalışma yapılmıştır. Obez insülin dirençli db/db fareleri, kontrol farelerine kıyasla daha yüksek AQP7 ifadesi gösterdiği bulunmuştur (Kishida et al., 2000). Sıçanlarda yapılan benzer bir çalışmada, normal sıçanlara kıyasla tip 2 diyabet ve obeziteye sahip sıçan modelinin yağ dokusunda AQP7 mRNA artışı gözlemlenmiştir (Lee et al., 2005).

Bu deneyler tip 2 diyabette, AQP7 ifadesindeki yükselmenin neden olduğu gliserol artışının karaciğerde glukoneogenez yoluyla glikoz yapımını uyardığını öne sürmektedir (Rojek et al., 2008). AQP7 geni içermeyen fareler kullanarak yapılan çalışmalar, gliserol ve TAG birikimine bağlı olarak yağ dokusu hipertrofinin ve erken obezite başlangıcını, aynı modelin yaşlanmış farelerinde bütün vücut metabolizmasını bozan insülin direnci geliştiğini gösterdi (Hara-Chikuma et al., 2005; Hibuse et al., 2005). Hibuse ve ark. (Hibuse et al., 2005) tarafından adiposit hipertrofini açıklamak için önerilen mekanizmada, adipositlerde gliserol birikiminin artmasının gliserol kinaz aktivitesini uyardığı ve yağ dokusu içinde TAG seviyelerinin artmasına neden olduğu, dolaylı olarak obezite ve insülin direncinin gelişimini desteklediği açıklanmıştır (Hibuse et al., 2005). Ancak bu mekanizma, obeziteye yatkın diğer AQP7 geni içermeyen fare hatlarında doğrulanmadı (Skowronski et al., 2007) [. Bununla birlikte, farklı AQP7 geni içermeyen fare çalışmalarında rapor edilen farklı fenotiplere rağmen, hepsi AQP7'nin gliserol metabolizmasındaki rolünü doğruladı.

Yağ hücrelerindeki AQP7 ifadesi ile gliserol metabolizması ve ilgili metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişki insan çalışmalarında o kadar belirgin değildir (Ceperuelo-Mallafre et al., 2007). Yağ dokusu AQP7 ifadesi ile

insülin direnci arasında bir bağlantı bildirilmesine rağmen, tüm genom analizi AQP7 geninin, tip 2 diyabet (Lindgren et al., 2002), metabolik sendrom (Loos et al., 2003) ve obezite (Prudente et al., 2007) ile ilişkisini sadece kadın katılımcılarda gösterdi. AQP7'nin yağ dokusu metabolizmasındaki rolünde cinsiyet farklılıkları, kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek oranda subkutan yağ, daha yüksek lipolitik aktivite ve daha yüksek AQP7 ifadesi düzeylerine sahip olmaları nedeniyle olduğu ileri sürüldü (Lebeck et al., 2012). İnsanlarda üç AQP7 missense mutasyonu (R12C, V59L ve G264V) ve iki sessiz mutasyon (A103A ve G250G) tanımlanmıştır. G264V mutasyonu, bir erkek homozigot hasta tarafından taşınmış olup, sadece su ve gliserol geçirgenliği kaybını gösteren tek mutasyondur; ancak obezite veya diyabetle ilişkilendirilmemiş, ve plazma gliserolünde artış gözlenmemiştir, sadece egzersizle stres altında iken plazma gliserolünde artış görülmüştür (Ceperuelo-Mallafre et al., 2007). Aynı mutasyona sahip üç diğer hasta da obez veya diyabetli değildi, ancak idrarda gliserol atılımı sergilemişlerdir (Goubau et al., 2013). Dahası, AQP7 promotorunda yakın zamanda tespit edilen varyasyonlar, AQP7 düzenlemesi ve yüksek serum gliserol seviyeleri ile ilişkilendirilmiş olup, çocukluk obezitesi fenotipine katkıda bulunabilir ve tip 2 diyabete ailesel yakınlıkla ilişkilendirilebilir (Oikonomou, Kostopoulou, Rojas-Gil, Georgiou, & Spiliotis, 2020).

Farelerde ve insanlarda, AQP7 gen ifadesi açlık veya egzersizle artar, bu da endojen TAG'dan gliserol üretimine yol açar; oysa beslenme durumunda bu ifade azalır. AQP7 artışı, plazma insülin seviyeleri ile ters orantılıdır (Kishida et al., 2000). AQP7 geninin transkripsiyonu, farelerde ve insanlarda AQP7 geninin promotör bölgesinde tanımlanan negatif bir insülin yanıt elementi (IRE) yoluyla kan dolaşımındaki insülin seviyelerinin artışı tarafından engellenir (Kondo et al., 2002) ve fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) yolunun engellenmesiyle de düzenlenir [20,65]. Peroxisom proliferatör-aktive edici reseptör gamma (PPAR γ) tarafından AQP7'nin gen ifadesi artışı, fare ve insan yağ dokularında da gösterilmiştir (Ceperuelo-Mallafre et al., 2007). PPAR γ , birçok yağ geninin düzenlemesi aracılığıyla adiposit farklılaşmasını düzenler ve farklılaşan adipositlerde, gliserol salınımının ve AQP7 mRNA seviyelerinin eşzamanlı arttığı gözlemlenmiştir (Kishida et al., 2000). Leptin (Rodriguez et al., 2011), TNF- α , adrenerjik agonistler ve steroidler gibi insülin direnci indükleyicileri AQP7 ifadesini düşürmektedir (Fasshauer et al., 2003). Lipojenik bir hormon olan Ghrelin, AQP7 düzenlemesinde de etkili olup AQP7 ifadesinin azalmasıyla paralel olarak TAG birikimini uyarır (Rodriguez et al., 2009).

Açlık durumunda, lipoliz ile birlikte düşük plazma insülin seviyeleri ve katekolamin uyarımı, AQP7 gen transkripsiyonunu ve hücre içi AQP7'nin

plazma membranına doğru yer değiştirmesini indükler, böylece adipositlerden gliserol salınımını sağlar (Kishida et al., 2000). Yakın tarihli bir çalışma, AQP7'nin lipit damlacığı proteini perilipin1 (PLIN1) ile bağlandığını göstermiş, PLIN1'in insan adipositlerinde aquagliseroporinlerin hücrel yer değiştirmesinde rol oynadığını öne sürmüştür (Hansen et al., 2016).

İnsanlarda, obez bireylerde yapılan çalışmalar, AQP7'nin subkutan ve viseral adipoz dokusu tipine bağlı olarak farklı düzenlendiğini gösterdi. Obez bireyler, subkutan yağ dokusunda düşük AQP7 ifadesi sergileyerek yağ birikimi ve adiposit hipertrofisi gösterirler. Aksine, viseral yağ dokusunda yüksek AQP7 seviyeleri gözlenir, bu da artmış lipoliz ile ilişkilendirilebilir (Rodriguez et al., 2011). Bunun nedeni subkutan yağ dokusu ile viseral yağ dokusunun insüline olan duyarlılığının farklı olmasıdır. Ayrıca, gonadal steroidler cinsiyete bağımlı yağ dağılımı ve birikiminin belirlenmesinde önemli faktörlerdir ve AQP7 ifadesini düzenlemeye yardımcı oldukları bildirilmiştir (Wawrzkievicz-Jalowicka, Lalik, & Soveral, 2021). Aslında, AQP7 geninin promotöründe bulunan östrojen yanıt elementleri, adipositlerde yağ katabolizmasını düzenler ve menopoza obezitesinin gelişimini açıklayabilir (Xing et al., 2019). AQP7 düzenlemesi, lipotoksititeyi ve ilişkili bozuklukları önlemeye yönelik bir yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir.

5.2. Yağ dokusundaki Dokudaki Diğer Aquaporinler

Obez AQP7 eksik (null) farelerin hala ölçülebilir gliserol salınımı göstermeleri ve AQP7'nin değişmiş ifadesi veya işlevi obezite ve tip 2 diyabetle açıkça ilişkilendirilememiştir, bu da yağ dokusunda alternatif gliserol yollarının varlığını önermektedir. Aslında, AQP3 ve AQP9 aquagliseroporinlerinin insan subkutan ve viseral yağ dokusunda tespit edildiği ancak diğer çalışmaların aynı sonuçları doğrulamadığı bildirilmiştir (Miranda et al., 2010).

AQP3, hem subkutan hem de viseral yağ dokusundaki adipositlerin sitoplazmik ve plazma membranında bulunur. Ancak adiposite bitişik stromal vasküler dokuda daha güçlü bir ifadesi olduğu gösterilmiştir (Rodriguez et al., 2011).

AQP5, fare yağ hücrelerinde gösterilmiştir ve adiposit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Madeira, Mosca, Moura, & Soveral, 2015). AQP5-KO farelerin wild tip hayvanlara göre daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür [76]. İlginç bir şekilde, yüksek yağlı diyet subkutan yağ dokusunda AQP5 ifadesini indükler, bu da AQP5'in yağ biyolojisi ve yağ birikimine hücrel adaptasyonda katkısı olduğunu düşündürür (Inês V da Silva & Soveral, 2023).

AQP9 da adipositlerin plazma membranında tespit edildi (Rodriguez et al., 2011). Genellikle karaciğerde ifade edilen AQP9, açlık sırasında yağ dokusu gliserol çıkışı ile işbirliği yaparak glukoneogenezi desteklemek için karaciğerde gliserol alımından sorumludur (Jelen et al., 2011). AQP9, yağ doku metabolizması ve yağ birikimi ile arasında güçlü bir bağ vardır. Ayrıca, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), değişmiş karaciğer AQP9 ve gliserol geçirgenliği ile ilişkilidir ve bunun leptin uygulamasıyla tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (Rodriguez et al., 2015).

AQP10, insan subkutan yağ dokusundaki adipositlerin sitoplazmasında ve plazma membranında tespit edilmiştir (Laforenza et al., 2013). Hem AQP3 hem de AQP10, β -adrenerjik uyarılara yanıt olarak sitoplazmadan plazma membranına yer değiştirdiği gösterilmiştir (Laforenza et al., 2013). Daha yakın zamanda, sıradışı (unorthodox) AQP11 hem subkutan hem de viseral adipositlerde lipid damlacıklarının yakınında bulunurken (Madeira, Fernandez-Veledo, et al., 2014), viseral yağ dokusundaki endoplazmik retikulum (ER) ile de ilişkilendirilmiştir. AQP11 H_2O_2 difüzyonunu kolaylaştırdığı için, obezitede endoplazmik retikulum stresini hafifletmek için bir telafi mekanizması oluşturabileceği öne sürülmüştür (Fruhbeck et al., 2020).

Çoğu çalışma, AQP ifadesi için BYD odaklansa da, son yıllarda KYD'deki çalışmalar dikkat çekmektedir. KYD'ler daha fazla enerjiyi ısı olarak harcamaya eğilimli olduğundan, BYD'lerin kahverengiye dönüşmesi sonucu bej adipositlerin ısı üretme potansiyeli obezite tedavisinde faydalı bir yaklaşım olabilir. Fare adiposit hücre hattında bej fenotipi indüklendiğinde, en fazla ifade edilen gliserol kanalları AQP7 ve AQP9, mitokondriyal UCP1 gibi birkaç kahverengi adiposit belirteci ile birlikte düzenlenir ve bu, anabolik termojenik metabolizmadan katabolik termojenik metabolizmaya geçiş arasında bir ilişki olduğunu öne sürer (I. V. da Silva et al., 2020).

6. OBEZİTENİN ÖNLENMESİNDE YENİ TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR VE İLAÇ HEDEFİ OLARAK AQUAPORİNLER

Yağ metabolizması ve obezite ile ilgili olarak aquagliseroproteinlerin değişimleri, patofizyolojik bir bakış açısından bu proteinlerin umut verici ilaç hedefleri olduğunu göstermektedir. Özellikle yağ dokusunda AQP7'nin ifadesinin düzenlenme olasılığı, yağ birikiminin düzenlenmesi ve obezitenin tedavisi için potansiyel bir terapötik yaklaşım sunar. Hormonlar (insülin, katekolaminler), sitokinler ve adipokinler gibi faktörlerin, değişmiş AQP7 ifadesini etkileyebildiği daha önce açıklanmıştır (Rodriguez et al., 2011; Rodriguez et al., 2009; Rodriguez et al., 2015). AQP7 kanal aktivitesi için şu ana kadar tanımlanan tek özel modülatör, gliserol geçirgenliğini bir adiposit

hücre hattında inhibitör olarak gösteren altın bileşiği auphen'dir (Madeira, de Almeida, et al., 2014). Ancak auphen, AQP7 aktivitesini ve geçirgenliğini tespit etmek için bir teşhis uygulaması olabilir. Bu nedenle, AQP7 ifadesi ve fonksiyonunu düzenleyen küçük moleküllerin tasarımı son derece ilgi çekicidir.

Son bir çalışma, yüksek yağlı diyetlere elma polifenollerinin takviye edilmesinin, sıçan viseral yağ dokusunda AQP7 ve leptin mRNA seviyelerinin arttırdığı bildirmiştir. Bu polifenollerin adiposit hipertrofisini bozduğu ve adiposit artışını engellediği gösterilmiştir (Boqué et al., 2013). Ancak ne kadar umut vaat ederse etsin fonksiyonel gıdalarda bulunan polifenol karışımlarının karmaşıklığı fenolik bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenmesini zorlaştırabilir. Başka bir çalışma, yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda epididimal ve subkutan yağ dokusunu sırasıyla azaltan resveratrol ve pterostilbenin anti-obezojenik etkisini bildirmiştir. Bu polifenollerin AQP'lerin düzenlenmesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

SONUÇ

Obezite, yüzyılımızın en önemli metabolik bozukluklarından biridir ve insülin direnci ve diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi toplu olarak Metabolik Sendrom olarak adlandırılan en tehlikeli kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin bir kümesiyle ilişkili değildir.

Son çalışmalar, AQP'lerin modüle etmek için monoklonal antikorlar (Hara-Chikuma, Tanaka, Verkman, & Yasui, 2020) ve mikro-RNA'lar (Gomes, da Silva, Rodrigues, Castro, & Soveral, 2018) gibi biyolojik ajanların kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Bu, birçok kimyasal bileşimin toksik yan etkilerini aşma ve AQP tabanlı tedavilere yeni stratejiler açma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, AQP'lerin diğer yağ düzenleyici moleküllerle etkileşimini çözmek, hormonlarla düzenlenmesini anlamak ve kanal kapama olasılığını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu, obezitenin patogenezinde AQP'lerin rolünü daha iyi anlamak ve yeni modülatörlerin tasarımı için mekanistik temeli daha iyi oluşturmak için önemlidir.

REFERANSLAR

1. Agre, P. (2004). Nobel Lecture. Aquaporin water channels. *Biosci Rep*, 24(3), 127-163. doi:10.1007/s10540-005-2577-2
2. Bakanlığ, T. C. S. (2023). Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı. Retrieved from <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
3. Barbatelli, G., Murano, I., Madsen, L., Hao, Q., Jimenez, M., Kristiansen, K., . . . Cinti, S. (2010). The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298(6), E1244-1253. doi:10.1152/ajpendo.00600.2009
4. Bays, H. E., Gonzalez-Campoy, J. M., Bray, G. A., Kitabchi, A. E., Bergman, D. A., Schorr, A. B., . . . Henry, R. R. (2008). Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6(3), 343-368. doi:10.1586/14779072.6.3.343
5. Boqué, N., de la Iglesia, R., de la Garza, A. L., Milagro, F. I., Olivares, M., Bañuelos, Ó., . . . Campión, J. (2013). Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(8), 1473-1478.
6. Brisson, D., Vohl, M. C., St-Pierre, J., Hudson, T. J., & Gaudet, D. (2001). Glycerol: a neglected variable in metabolic processes? *Bioessays*, 23(6), 534-542. doi:10.1002/bies.1073
7. Ceperuelo-Mallafre, V., Miranda, M., Chacon, M. R., Vilarrasa, N., Megia, A., Gutierrez, C., . . . Vendrell, J. (2007). Adipose tissue expression of the glycerol channel aquaporin-7 gene is altered in severe obesity but not in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(9), 3640-3645. doi:10.1210/jc.2007-0531
8. Chen, Y., Buyel, J. J., Hanssen, M. J., Siegel, F., Pan, R., Naumann, J., . . . Pfeifer, A. (2016). Exosomal microRNA miR-92a concentration in serum reflects human brown fat activity. *Nat Commun*, 7, 11420. doi:10.1038/ncomms11420
9. da Silva, I. V., Diaz-Saez, F., Zorzano, A., Guma, A., Camps, M., & Soveral, G. (2020). Aquaglyceroporins Are Differentially Expressed in Beige and White Adipocytes. *Int J Mol Sci*, 21(2). doi:10.3390/ijms21020610
10. da Silva, I. V., Rodrigues, J. S., Rebelo, I., Miranda, J. P. G., & Soveral, G. (2018). Revisiting the metabolic syndrome: the emerging role of

- aquaglyceroporins. *Cell Mol Life Sci*, 75(11), 1973-1988. doi:10.1007/s00018-018-2781-4
- 11.da Silva, I. V., & Soveral, G. (2023). Aquaporins in Obesity. In *Aquaporins* (pp. 289-302): Springer.
- 12.De Heredia, F. P., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2012). Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 332-338.
- 13.Despres, J. P. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 38(1), 52-63. doi:10.1080/07853890500383895
- 14.Despres, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887. doi:10.1038/nature05488
- 15.Enerback, S. (2010). Human brown adipose tissue. *Cell Metab*, 11(4), 248-252. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.008
- 16.Fasshauer, M., Klein, J., Lossner, U., Klier, M., Kralisch, S., & Paschke, R. (2003). Suppression of aquaporin adipose gene expression by isoproterenol, TNFalpha, and dexamethasone. *Horm Metab Res*, 35(4), 222-227. doi:10.1055/s-2003-39478
- 17.Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *Jama*, 307(5), 491-497.
- 18.Frigolet, M. E., & Gutierrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex*, 156(2), 142-149. doi:10.24875/GMM.M20000356
- 19.Fruhbeck, G., Balaguer, I., Mendez-Gimenez, L., Valenti, V., Becerril, S., Catalan, V., . . . Rodriguez, A. (2020). Aquaporin-11 Contributes to TGF-beta1-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Human Visceral Adipocytes: Role in Obesity-Associated Inflammation. *Cells*, 9(6). doi:10.3390/cells9061403
- 20.Fruhbeck, G., Mendez-Gimenez, L., Fernandez-Formoso, J. A., Fernandez, S., & Rodriguez, A. (2014). Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr Res Rev*, 27(1), 63-93. doi:10.1017/S095442241400002X
- 21.Gomes, A., da Silva, I. V., Rodrigues, C. M. P., Castro, R. E., & Soveral, G. (2018). The Emerging Role of microRNAs in Aquaporin Regulation. *Front Chem*, 6, 238. doi:10.3389/fchem.2018.00238
- 22.Goubau, C., Jaeken, J., Levtchenko, E. N., Thys, C., Di Michele, M., Martens, G. A., . . . Freson, K. (2013). Homozygosity for aquaporin 7 G264V in three unrelated children with hyperglyceroluria and a mild platelet secretion defect. *Genet Med*, 15(1), 55-63. doi:10.1038/gim.2012.90

23. Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2595-2600. doi:10.1210/jc.2004-0372
24. Hansen, J. S., Krintel, C., Hernebring, M., Haataja, T. J., de Marè, S., Wasserstrom, S., . . . Stenkula, K. G. (2016). Perilipin 1 binds to aquaporin 7 in human adipocytes and controls its mobility via protein kinase A mediated phosphorylation. *Metabolism*, 65(12), 1731-1742.
25. Hara-Chikuma, M., Sohara, E., Rai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Sasaki, S., . . . Verkman, A. S. (2005). Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem*, 280(16), 15493-15496. doi:10.1074/jbc.C500028200
26. Hara-Chikuma, M., Tanaka, M., Verkman, A. S., & Yasui, M. (2020). Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury. *Nat Commun*, 11(1), 5666. doi:10.1038/s41467-020-19491-5
27. Hibuse, T., Maeda, N., Funahashi, T., Yamamoto, K., Nagasawa, A., Mizunoya, W., . . . Shimomura, I. (2005). Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(31), 10993-10998. doi:10.1073/pnas.0503291102
28. Hibuse, T., Maeda, N., Nakatsuji, H., Tochino, Y., Fujita, K., Kihara, S., . . . Shimomura, I. (2009). The heart requires glycerol as an energy substrate through aquaporin 7, a glycerol facilitator. *Cardiovasc Res*, 83(1), 34-41. doi:10.1093/cvr/cvp095
29. Ishibashi, K., Tanaka, Y., & Morishita, Y. (2014). The role of mammalian superaquaporins inside the cell. *Biochim Biophys Acta*, 1840(5), 1507-1512. doi:10.1016/j.bbagen.2013.10.039
30. Ishii, M., Ohta, K., Katano, T., Urano, K., Watanabe, J., Miyamoto, A., . . . Yuasa, H. (2011). Dual functional characteristic of human aquaporin 10 for solute transport. *Cell Physiol Biochem*, 27(6), 749-756. doi:10.1159/000330083
31. Jelen, S., Wacker, S., Aponte-Santamaria, C., Skott, M., Rojek, A., Johanson, U., . . . Rutzler, M. (2011). Aquaporin-9 protein is the primary route of hepatocyte glycerol uptake for glycerol gluconeogenesis in mice. *J Biol Chem*, 286(52), 44319-44325. doi:10.1074/jbc.M111.297002
32. Karaca, A., Palabiyik, O., Tastekin, E., Turan, F. N., & Vardar, S. A. (2016). High fructose diet suppresses exercise-induced increase in AQP7

- expression in the in vivo rat heart. *Anatol J Cardiol*, 16(12), 916-922. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6958
33. King, L. S., Kozono, D., & Agre, P. (2004). From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5(9), 687-698. doi:10.1038/nrm1469
34. Kishida, K., Kuriyama, H., Funahashi, T., Shimomura, I., Kihara, S., Ouchi, N., . . . Matsuzawa, Y. (2000). Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes. *J Biol Chem*, 275(27), 20896-20902. doi:10.1074/jbc.M001119200
35. Kondo, H., Shimomura, I., Kishida, K., Kuriyama, H., Makino, Y., Nishizawa, H., . . . Matsuzawa, Y. (2002). Human aquaporin adipose (AQPap) gene. Genomic structure, promoter analysis and functional mutation. *Eur J Biochem*, 269(7), 1814-1826. doi:10.1046/j.1432-1033.2002.02821.x
36. Laforenza, U., Scaffino, M. F., & Gastaldi, G. (2013). Aquaporin-10 represents an alternative pathway for glycerol efflux from human adipocytes. *PloS one*, 8(1), e54474. doi:10.1371/journal.pone.0054474
37. Lebeck, J., Ostergard, T., Rojek, A., Fuchtbauer, E. M., Lund, S., Nielsen, S., & Praetorius, J. (2012). Gender-specific effect of physical training on AQP7 protein expression in human adipose tissue. *Acta Diabetol*, 49 Suppl 1, S215-226. doi:10.1007/s00592-012-0430-1
38. Lee, D.-H., Park, D.-B., Lee, Y.-K., An, C.-S., Oh, Y.-S., Kang, J.-S., . . . Chung, M.-Y. (2005). The effects of thiazolidinedione treatment on the regulations of aquaglyceroporins and glycerol kinase in OLETF rats. *Metabolism*, 54(10), 1282-1289.
39. Lefterova, M. I., & Lazar, M. A. (2009). New developments in adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab*, 20(3), 107-114. doi:10.1016/j.tem.2008.11.005
40. Lindgren, C. M., Mahtani, M. M., Widen, E., McCarthy, M. I., Daly, M. J., Kirby, A., . . . Lander, E. S. (2002). Genomewide search for type 2 diabetes mellitus susceptibility loci in Finnish families: the Botnia study. *Am J Hum Genet*, 70(2), 509-516. doi:10.1086/338629
41. Long, J. Z., Svensson, K. J., Tsai, L., Zeng, X., Roh, H. C., Kong, X., . . . Spiegelman, B. M. (2014). A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*, 19(5), 810-820. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.025
42. Loos, R. J., Katzmarzyk, P. T., Rao, D. C., Rice, T., Leon, A. S., Skinner, J. S., . . . Study, H. F. (2003). Genome-wide linkage scan for the metabolic syndrome in the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12), 5935-5943. doi:10.1210/jc.2003-030553

43. Madeira, A., de Almeida, A., de Graaf, C., Camps, M., Zorzano, A., Moura, T. F., . . . Soveral, G. (2014). A gold coordination compound as a chemical probe to unravel aquaporin-7 function. *Chembiochem*, 15(10), 1487-1494. doi:10.1002/cbic.201402103
44. Madeira, A., Fernandez-Veledo, S., Camps, M., Zorzano, A., Moura, T. F., Ceperuelo-Mallafre, V., . . . Soveral, G. (2014). Human aquaporin-11 is a water and glycerol channel and localizes in the vicinity of lipid droplets in human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 22(9), 2010-2017. doi:10.1002/oby.20792
45. Madeira, A., Mosca, A. F., Moura, T. F., & Soveral, G. (2015). Aquaporin-5 is expressed in adipocytes with implications in adipose differentiation. *IUBMB Life*, 67(1), 54-60. doi:10.1002/iub.1345
46. Miranda, M., Escote, X., Ceperuelo-Mallafre, V., Alcaide, M. J., Simon, I., Vilarrasa, N., . . . Vendrell, J. (2010). Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and type 2 diabetes: differences and similarities between depots. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(7), 3470-3479. doi:10.1210/jc.2009-2655
47. Oikonomou, E., Kostopoulou, E., Rojas-Gil, A. P., Georgiou, G., & Spiliotis, B. E. (2020). The metabolic implications of aquaporin 7 (AQP7) promoter variants in lean children and children with obesity. *Hormones (Athens)*, 19(2), 187-195. doi:10.1007/s42000-020-00184-z
48. Organization, W. H. (2023). Obesity. Retrieved from https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
49. Palabiyik, O., Karaca, A., Tastekin, E., Yamasan, B. E., Tokuc, B., Sipahi, T., & Vardar, S. A. (2016). The Effect of a High-Protein Diet and Exercise on Cardiac AQP7 and GLUT4 Gene Expression. *Biochem Genet*, 54(5), 731-745. doi:10.1007/s10528-016-9753-x
50. Prudente, S., Flex, E., Morini, E., Turchi, F., Capponi, D., De Cosmo, S., . . . Trischitta, V. (2007). A functional variant of the adipocyte glycerol channel aquaporin 7 gene is associated with obesity and related metabolic abnormalities. *Diabetes*, 56(5), 1468-1474. doi:10.2337/db06-1389
51. Rodrigues, C., Pimpao, C., Mosca, A. F., Coxixo, A. S., Lopes, D., da Silva, I. V., . . . Soveral, G. (2019). Human Aquaporin-5 Facilitates Hydrogen Peroxide Permeation Affecting Adaption to Oxidative Stress and Cancer Cell Migration. *Cancers (Basel)*, 11(7). doi:10.3390/cancers11070932
52. Rodriguez, A., Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., & Fruhbeck, G. (2006). Role of aquaporin-7 in the pathophysiological control of fat accumulation

- in mice. *FEBS Lett*, 580(20), 4771-4776. doi:10.1016/j.febslet.2006.07.080
53. Rodriguez, A., Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., Garcia-Navarro, S., Rotellar, F., Valenti, V., . . . Fruhbeck, G. (2011). Insulin- and leptin-mediated control of aquaglyceroporins in human adipocytes and hepatocytes is mediated via the PI3K/Akt/mTOR signaling cascade. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(4), E586-597. doi:10.1210/jc.2010-1408
54. Rodriguez, A., Gomez-Ambrosi, J., Catalan, V., Gil, M. J., Becerril, S., Sainz, N., . . . Fruhbeck, G. (2009). Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int J Obes (Lond)*, 33(5), 541-552. doi:10.1038/ijo.2009.40
55. Rodriguez, A., Moreno, N. R., Balaguer, I., Mendez-Gimenez, L., Becerril, S., Catalan, V., . . . Fruhbeck, G. (2015). Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice. *Sci Rep*, 5, 12067. doi:10.1038/srep12067
56. Rojek, A., Praetorius, J., Frokiaer, J., Nielsen, S., & Fenton, R. A. (2008). A current view of the mammalian aquaglyceroporins. *Annu Rev Physiol*, 70, 301-327. doi:10.1146/annurev.physiol.70.113006.100452
57. Rui, L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*, 4(1), 177-197. doi:10.1002/cphy.c130024
58. Rutkovskiy, A., Valen, G., & Vaage, J. (2013). Cardiac aquaporins. *Basic Res Cardiol*, 108(6), 393. doi:10.1007/s00395-013-0393-6
59. Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 58(1), 15-23. doi:10.1159/000321319
60. Saito, M. (2013). Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J*, 37(1), 22-29. doi:10.4093/dmj.2013.37.1.22
61. Skowronski, M. T., Lebeck, J., Rojek, A., Praetorius, J., Fuchtbauer, E. M., Frokiaer, J., & Nielsen, S. (2007). AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated muscle: implications in glycerol metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292(3), F956-965. doi:10.1152/ajprenal.00314.2006
62. Thiagarajah, J. R., Zhao, D., & Verkman, A. S. (2007). Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis. *Gut*, 56(11), 1529-1535. doi:10.1136/gut.2006.104620

63. Tozzi, M., & Novak, I. (2017). Purinergic Receptors in Adipose Tissue As Potential Targets in Metabolic Disorders. *Front Pharmacol*, 8, 878. doi:10.3389/fphar.2017.00878
64. Verkman, A. S., Anderson, M. O., & Papadopoulos, M. C. (2014). Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 13(4), 259-277. doi:10.1038/nrd4226
65. Wawrzekiewicz-Jalowiecka, A., Lalik, A., & Soveral, G. (2021). Recent Update on the Molecular Mechanisms of Gonadal Steroids Action in Adipose Tissue. *Int J Mol Sci*, 22(10). doi:10.3390/ijms22105226
66. Xing, L., Jin, B., Fu, X., Zhu, J., Guo, X., Xu, W., . . . Shu, J. (2019). Identification of functional estrogen response elements in glycerol channel Aquaporin-7 gene. *Climacteric*, 22(5), 466-471. doi:10.1080/13697137.2019.1580255
67. Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kameya, T., Kawai, Y., . . . Saito, M. (2011). Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity (Silver Spring)*, 19(9), 1755-1760. doi:10.1038/oby.2011.125

Bölüm 41

Doğal ve Yapay Tatlandırıcıların Sağlık Açısından İncelenmesi

Soner YILDIZ¹

Pınar COŐKUN²

1 Y.L Öğrencisi.; Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. soner1032@gmail.com ORCID No: 0009-0006-8958-2263

2 Prof. Dr.; Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. ppakalin@mku.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6991-3727

ÖZET

GİRİŞ

Şeker (karbonhidrat) gıdalarda tatlılığı sağlayan bir tatlandırıcı molekül grubudur. Önceleri doğal olarak herhangi bir işlem görmeden gıda içerisinde kendiliğinden oluşan şeker ve herhangi bir yiyeceğe eklenen şeker olarak ayırma sahipti (Aşıcı vd., 2020;58). Günümüz toplumunda ise, şeker kullanımı yerine doğal ve yapay tatlandırıcılar alternatif bir seçenek olarak tercih edilmeye başlamıştır. Özellikle gıdalara istenilen düzeyde tatlılık verebilme ve genel olarak şekerden daha az kalorili olmaları yönüyle çokça tercih edilen gıda katkı maddeleri olmuşlardır (Öney vd., 2022:30).

İnsanlar, dünyayı temelde beş duyu aracılığıyla algılar ve bu sayede elde ettikleri bilgileri akıl ve duyguları doğrultusunda yorumlarlar. Bu temel prensip, insanların bazı uyarınları neden daha fazla tercih ettiklerini ya da olumsuz hislerden neden uzaklaştıklarını anlamamıza yardımcı olur. *Tatlı tatlara hayranlık duymak, insanların genel bir özelliğidir. Embriyonal dönemde tat tomurcuklarının gebeliğin 16. Haftasında geliştiği belirtilmektedir. Çocukluktan itibaren diğer temel tatlar arasından özellikle tatlı tadın daha çok tercih ediliyor olması, tatlı tadın en çok arzulanan lezzetlerden biri olmasını sağlamıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda şeker arzusunun genetik olabileceği de ortaya atılmıştır (Budak ve Tezcan, 2019:75), (İmre ve Yıkılmış, 2023:567). Bu yüzden sadece günümüzde değil geçmişte de tatlandırıcılar severek tüketilen gıda katkı maddeleri olmuşlardır. Tatlandırıcılar geçmişte, lüks gıda maddesi olarak çoğunlukla toplumda zenginlerin sofralarının baş aktörü olurken; yaklaşık son üç yüz yıllık süreçte bilimsel tarımdaki gelişmeler sonucunda her kesimden bireylerin diyetinde önemli bir hale gelmiştir (Aşıcı vd., 2020;59). Tatlandırıcılar, günümüzde üretim kaynaklarına göre doğal veya yapay tatlandırıcılar olarak 2 farklı gruba ayrılmaktadır. Doğal tatlandırıcılar olarak nitelenen grupta karbonhidratlar yer almaktadır. Yapay tatlandırıcılar ise, tüketilmesi halinde ağızda şeker hissi veren ancak enerji verici olmayan ya da çok az enerji verici özelliğe sahip katkı maddeleridir. İlk tatlandırıcıların yaklaşık olarak 1800'lerde besinlere eklenen doğal tatlandırıcılar şeklinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu yönde kullanıma sahip ilk tatlandırıcının bal olduğu; ilk yapay tatlandırıcının ise, 1885 yılında Constantin Fahlberg'in Sakarin'i keşfetmesiyle ortaya çıktığı belirtilmektedir (Öney vd., 2022:32).*

İnsanlar genelde tatlı tadı, sofraya şeker olan sükröz ile ilişkilendirme eğilimindedir. Ancak gıda endüstrisinde ürünlere eklenen çok farklı tatlandırıcılar mevcuttur. Endüstriyel üretimde sükröz dışında ayrıca, meyve ve bal gibi doğal kaynaklardan hem de ilave şekerlerden üretilen glikoz ve fruktoz gibi başka şeker türleri de kullanılmaktadır (İmre ve Yıkılmış, 2023:567). D ve L formları bulunan fruktoz doğada daha çok D formunda bulunur ancak

endüstride suda kolay çözünen *sentetik formu* olan *L formu kullanılır* (Yürük ve Nergiz-Ünal, 2019:65).

Doğal tatlandırıcılar; genelde bitkilerin kabuk, kök, yaprak veya çiçeklerinden çeşitli tekniklerle elde edilen gıda tatlandırıcılarıdır. Kimyasal olarak basit şeker monosakkaritler (glukoz, fruktoz, galaktoz) ve kompleks şekerler (sakaroz, maltoz ve laktoz) olarak 2 gruba ayrılırlar. Sakaroz tarihte bilinen en eski tatlandırıcı maddedir. Meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunur ancak gıdalara çeşitli aşamalarda, sofrta (rafine) şekeri ya da çeşitli şurup formlarında katılabilmektedir. Yapay tatlandırıcılar ise, şekerin sağladığı yoğun tatlılığı sağlayan ancak kan şekere etkisi olmayan ürünler olarak tanımlanmaktadır. Kalori değeri olmayan ya da çok az olan ürünler olduklarından genel kullanım alanları arasında enerji değeri yüksek olan ve bu nedenle tüketimlerinin sınırlanması gerektiği önerilen; unlu mamuller, pudingler, konserve besinler, alkolsüz içecekler, reçeller ve jöle benzeri ürünler olarak sıralanabilir (Öney vd., 2022:32,33).

Doğal ve yapay tatlandırıcılar, insan diyetinde öneme sahiptirler ancak asıl önemleri gıda endüstrisi ve diyetisyenler açısından (İmre ve Yıkılmış, 2023:567). *Gıdalarda kullanımı yaygın olan tatlandırıcılar için; kalorili-kalorisiz, besleyici-besleyici olmayan, doğal-yapay (sentetik) gibi farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Tatlandırıcılar sağladıkları kalori değerleri yönünden; yüksek (besleyici, kalorili) ve düşük (besleyici olmayan, kalorisi az/-) tatlandırıcılar olarak sınıflandırılmaktadır. Kalorili tatlandırıcılar sakaroz ya da nişasta kökenli olabilirler. Sakaroz temelliler, pancar ve kamıştan; nişasta kökenliler mısır, buğday ve patatesten üretime sahiptir. Çoğu kalorili tatlandırıcının özellikle fruktoz içerdiği ve 1 gr. Başına yaklaşık 4 kcal sağladığı bilinmektedir. Sorbitol, mannitol, eritritol, izomalt, ksilitol ve laktitol de kalorili tatlandırıcılar arasında yer alan; ancak genel olarak kalori miktarlarının daha düşük olduğu kabul edilen tatlandırıcılardır. Bu tatlandırıcıların 1 gr. Başına 0.2-3 kcal sağladığı savunulmaktadır. Sakarin, aspartam, siklamat, neotam, asesülfam potasyum ve sukraloz ise, kalorısiz tatlandırıcılara örnek olarak verilebilir. Bu noktada yalnızca aspartamın 1 gr. Başına 4 kcal sağladığı ve diğerlerinin ise kalori değerinin olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca güncel durumda şeker yerine besinlerde kullanım için güvenli doz kullanımı onayını alan tatlandırıcılar arasında; Aspartam, Sakarin, Neotam, Asesülfam-K, Sukraloz ve Siklamat yer almaktadır. Günümüzde en yaygın kullanıma sahip kalorili tatlandırıcıların yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) ve sakaroz olduğu belirtilmektedir. Tatlandırıcıların endüstride yüksek tatlandırma gücü, enerji ve glisemik indeksin düşük olması gibi özelliklere sahip olmaları arzu edilse de doğal ve yapay tatlandırıcıların, gıda endüstrisindeki temel kullanım*

amacı besinlere tatlı tat vermektir. Ancak doğal tatlandırıcıların enerji içerdikleri halde; yapay tatlandırıcıların ya hiç enerji içermedikleri ya da çok az enerji içerdikleri dikkati çeker. *İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, yapay tatlandırıcıların özellikle kilo vermek isteyen kişiler tarafından kullanıldığında yararlı olabileceğini ortaya koymuştur* (Aşıcı vd., 2020;59), (Günaydı ve Ayar, 2021:477). (Öney vd., 2022:32-34).

Günümüz toplumunda teknolojik ilerlemelerin ve her geçen gün kadınların iş hayatına giderek artan aktif katılımı sonucu olarak, hazır gıda tüketimi de giderek artış göstermiştir. Hazır gıda ve atıştırmalık sektöründe ise; rekabet, maliyet, ürün kalitesinin artırılması, ürün çeşitliliği ve raf ömrü gibi önemli noktalar dikkate alındığında, tüketiciye hoş gelen lezzetli ürünler üretilmesi kaçınılmaz bir ihtiyaç olmuştur. Üretici firmaların sektörde yer edinmek için farklı, ucuz ve halkın taleplerine cevap verebilecek ürünler piyasaya sunmaya çalışmasıyla sektör için doğal ve yapay tatlandırıcılar en vazgeçilmez hammaddeler olmuştur (YILMAZ 2019:48,49).

Kullanılan tatlandırıcıların halk sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılması konusu son yıllarda çeşitli tartışmalara yol açmış ve günümüz toplumunda giderek artan farkındalık, bazı bireylerin tatlı yiyeceklerin aşırı tüketiminin olumsuz etkileriyle mücadele etmesine neden olmuştur. Özellikle bu ürünlerin olumsuz etkilerini ortaya koyan giderek artan sayıda çalışma göz önüne alındığında, bu ürünlerin gıdalarda kullanımı daha fazla tartışmalı hale gelmiştir (Budak ve Tezcan, 2019:75), (Çantay ve İçli, 2020:79). Günümüzde sıkça kullanılan tatlandırıcılar dikkate alındığında, sağlık üzerindeki etkilerinin ana odağa alındığı çalışmaların büyük çoğunluğu, yüksek fruktoz içermesi yönünden özellikle *yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)* üzerine yoğunlaşmıştır (Çantay ve İçli, 2020:79). Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'nin 1980'li yıllardan itibaren oluşan popülaritesi, 2004 yılında Bray ve arkadaşlarının yaptığı çalışma neticesinde ortaya atılan HFCS ve obezite arasındaki nedensel bağlantı iddiası sonrası tehlikeye girmiştir. Bray ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada özellikle gıdalara eklenen şekerlerin büyük bir bölümünü oluşturan HFCS'nin piyasaya sürülmesiyle, obezite prevalansında görülen yükselişin arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Bu çalışma sonrası 2004 yılından sonra özellikle HFCS gibi tatlandırıcı katkı maddeleri içeren ürünler ile obezite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, kan basıncı, trigliserit seviyeleri ve inflamasyon belirteçlerinde artış arasında bir korelasyonun gerçekleştiğini ortaya koyan çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Artık günümüzde birçok hastalık ve bozukluğun şeker tüketimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir; bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar (koroner), insülin direnci, metabolik sendrom, kanser (meme, kolon), obezite, hipertrigliseridemi,

hipertansiyon ve böbrek hastalıkları bulunmaktadır. *Öte yandan güncel literatür verileri göz önüne alındığında, yapay tatlandırıcıların ağırlık yönetimi ve kronik hastalıkların önlenmesi açısından olumlu ve olumsuz sonuçlar ortaya koyuyor olması da ayrı bir tartışma konusu olmuştur* (Bray vd., 2004:537-543), (Budak ve Tezcan, 2019:76), (Aşıcı vd., 2020:58), (Öney vd., 2022:34).

YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBU (HFCS)

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS), glikozun fruktoza enzimatik izomerizasyonu ile elde edilen, endüstriyel ürünlerde yaygın kullanıma sahip tatlandırıcı bir gıda katkı maddesidir. Fruktoz içeriği %90'a kadar çıkabilmekte ancak içeceklerde genel olarak %55 ve glisemik indeksi 58 olan şekli daha sık tercih edilmektedir. Fruktoz metabolizması insülininden bağımsız olduğundan yoğun tüketilmesi durumunda vücutta depo yağlarında artışa neden olmaktadır (Öney vd., 2022:36). *Yüksek fruktozlu mısır şurubuna karşı oluşan önyargıların temelinde kilo alımı ve devamında obeziteye yol açabileceği görüşü vardır. Obezite, bilindiği üzere adipoz dokularda yüksek oranda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan ve başta diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklar için risk oluşturan bir halk sağlığı sorunudur. Yapılan çeşitli araştırmalar, hazır gıda tüketimine bağlı olarak yüksek fruktoza maruz kalma ile obezite görülme sıklığı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenmiş ürünlerin; açlık hissini arttırdığı, tokluk hissini azalttığı ve tatlılığı yüksek olduğundan da tüketim için oldukça tercih edildiğini belirten çok sayıda araştırma vardır. Glikoz etkisi ile salınım gösteren insülin; beraberinde leptin (tokluk) hormonunun da salınmasına neden olur ve grelin hormonunun (açlık) ise salınımını baskılar. Sonuçta, tokluk merkezi uyarılarak yeme davranışının durdurulması sağlanır. Öte yandan insülin salınımı fruktoz tarafından uyarılabilir olmadığından leptin salgılanmaz ve bu durumda tokluk hissi de sağlanmadığından yemek yeme davranışının durdurulamadığı görülür. Bu kısır döngünün de obeziteyi tetiklediği ortaya atılmıştır* (Aşıcı vd., 2020:61), (Seylam vd., 2021:427). Ratlar kullanılarak yapılan bir çalışmada, *HFCS* alımının üç farklı tipte diyet uygulanarak değerlendirilmesi sağlanmıştır. Çalışmada *HFCS* alımının plazma insülin ve leptin seviyelerine, vücut ağırlığına ve yağ oranının artışına etkileri incelenmiştir. Çalışmada; birinci gruba tam tahıllı, ikinci gruba %10 sükröz, üçüncü gruba ise %10 *HFCS* içerikli diyetler uygulanması sağlanmıştır. Elde edilen veriler incelendiğinde ise; açlık glikoz ve insülin seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, ancak *HFCS* ve sükröz ile beslenmesi sağlanan grupların benzer enerji alımına rağmen vücut ağırlığı artışı ve adipoz dokuda yağ birikimi olduğu belirtilmiştir (Seylam vd., 2021:427). Fruktoz'un, yağ

dokusundan leptin üretimini uyarmıyor olması ve paralelinde insülin salınımını arttırmıyor oluşunun doğrudan kilo artışına yol açtığı savunulmaktadır. Sürekli olarak yüksek miktarda fruktoz alımının ise, vücutta insüline karşı direnç oluşumuna neden olabileceği görülür. Bu durumun beraberinde vücudun kan şekerini regüle etme yeteneğinde bozulmalara ve ilerleyen süreçte kanda insülin ve şeker seviyesinin de yükselmeye başladığı ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada *HFCS*'nin kilo alımına etkisinden bağımsız olarak tip 2 diyabet riskini de arttırdığı öne sürülmüştür (Aşıcı vd., 2020;62).

Bilindiği üzere obezite; tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon ve çeşitli kanser türleriyle yakından ilişkilidir. Ayrıca kadınlarda meme, kolorektal ve endometriyum kanseri gelişiminde büyük bir risk faktörüdür. 60.524 katılımcıdan oluşan bir kohort çalışmasında, Çinli erkek ve kadınlarda pankreas kanseri ile şekerle tatlandırılmış alkolsüz içecek tüketimi arasındaki ilişkinin incelenmiştir. Çalışma sonuçlarında haftada 2 ve üstü alkolsüz içecek tüketen bireylerde, alkolsüz içecek tüketmeyen bireylere kıyasla anlamlı bir pankreas kanseri görülme riski olduğu ortaya koyulmuştur (Aşıcı vd., 2020;63). 1980-1998 yılları arasında çalışmaya katılan 121700 kadın üzerinde yürütülen bir prospektif kohort çalışmada, diyetle fruktoz alımı ve kanser görülme riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 4092 kadında meme kanseri ortaya çıkmıştır. Yapılan istatistiksel sonucunda ise postmenopozal ya da premenopozal kadınlarda fruktoz tüketimi ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğu ortaya konulamamıştır (İşgüzar ve Akbulut, 2016:37). Singapur'da yapılan bir başka prospektif kohort çalışmada ise şekerli alkolsüz içecek tüketimi ve pankreas kanseri arasındaki ilişki incelemeye alınmıştır. Çalışma sonucunda, düzenli olarak şekerli içecek tüketiminin pankreas riskini arttırdığı saptanmıştır (İşgüzar ve Akbulut, 2016:38).

Yüksek fruktoz alımının, hepatosellüler karsinomu etkileme durumunun araştırıldığı bir hayvan modeli çalışmasında ise; 8 hafta boyunca *dietilnitrozaminle* hepatokarsinogenez açısından indüklenen sıçanlara normal, yağlı ve yüksek fruktoz içeren diyetler uygulanmıştır. Sonuç olarak diyetle alınan yağdan ziyade, fruktozun insülin direnci ve oksidatif stresi tetikleyen olmasıyla birlikte prekanseröz hepatositlerin sayısında anlamlı bir artış olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca başka çalışmalarda yüksek fruktoz ve *HFCS*'nin, inflamatuvar sitokinleri tetikleyerek de kansere neden olabileceği belirtilmiştir (İşgüzar ve Akbulut, 2016:37), (Aşıcı vd., 2020;63).

1960'larda yapılan araştırmalar doğrultusunda fruktozun plazma ve karaciğer trigliserit seviyelerini glikozdan yaklaşık olarak 2 ila 3 kat daha fazla etkilediği ortaya konulmuştur. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) Metabolik Sendromun hepatik bir görünümü olarak tanımlanmaktadır. Bu

doğrultuda bakıldığında, tarihsel süreçte genel düşünce aşırı gıda alımından ve hareketsiz bir yaşam tarzından kaynaklandığı yönündeydi. Ancak son kanıtlar, diyetle alınan yüksek şekerlerin sadece NAYKH riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda non-alkolik steatohepatite (NASH) de yol açabildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu noktada fruktozun hem lipogenezi uyardığı hem de yağ asidi oksidasyonunu engelleyerek hepatik lipid artışında önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. 100 NAYKH'li hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, sıklıkla fruktozlu içecek tüketenlerde serum ürik asit seviyeleri ve NAYKH'nin şiddetinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Örek ve Mertoğlu, 2020), (Öney vd., 2022:36).

Öte yandan diyetle alınan fruktozun büyük bölümü metabolize olabildiğinden; alınan fruktoz miktarı yükseldikçe *asetil koenzim A (CoA)* sentezi ve *de novo lipogeneze* katılacak olan pirüvat miktarı da artış göstermektedir. Karaciğerde *de novo lipogeneze* gerçekleşirken *hepatik malonil CoA* üretim yolunda da yağ asit oksidasyonunu azaldığı görülür. Bunun sonucunda ise mitokondriye giren yağ asidi miktarında azalma olduğu gözlenir. Fruktozun ayrıca; *asetil CoA karboksilaz (ACC)* ve *yağ asit sentaz (FAS)* gibi *de novo lipogeneze* enzimlerinin regülasyonunu da düzenleyen *sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c)* ve *karbonhidrat yanıt elementi bağlanma proteini (ChREBP)* gibi transkripsiyon faktörlerini de uyarabildiği bilinmektedir. Yapılan deney hayvanı araştırmalarında yüksek doz fruktoz alımının *plazma ve karaciğer trigliserit seviyelerini, total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerini, hepatik FAS ve ACC enzim ekspresyonlarını* da yükseltebildiği belirlenmiştir. Çeşitli deney hayvanı araştırmalarına ait verilerin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında fruktoz alımının serum trigliserit düzeylerinde artışa yol açtığı anlaşılmıştır. Ayrıca insanlar üzerinde yürütülen bazı araştırmalarda fruktoz veya *HFCS* tüketiminin *trigliserit, LDL, apoprotein B ve total kolesterol* parametreleri yönünden; şükroz verilen kontrol grupları ile anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Yürük ve Nergiz-Ünal, 2019:66).

Fruktozun kan basıncını arttırdığı kabul edilen bir etki olduğundan, yüksek fruktozlu diyetle besleyerek deney hayvanlarında hipertansiyon modeli oluşturmak sıkça kullanılan yöntemlerden biri olmuştur. Bu etkinin ortaya çıkışının birkaç farklı mekanizma yoluyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Bu mekanizmalardan ilki olarak, yüksek oranda fruktoz alımının kısa dönemde vücut ağırlığını etkilemiyor olması öne sürülmektedir; bu durum fruktozun kan basıncına olan etkisinin vücut ağırlığından bağımsız şekilde ortaya çıktığını düşündürmektedir. İkinci olarak ise, fruktozun kan basıncını arttırması; endotel disfonksiyon, plazma ürik asit düzeyi yükselmesi, tuz emiliminin artışı ve

sempatik sinir sisteminin kronik olarak uyarılması gibi zamana bağlı gerçekleşen mekanizmaların etkisinin olduğu savunulmaktadır. Bu konuda üzerine yürütülen bir araştırmada 12 hafta boyunca %60 (enerji) fruktoz alımının *glukoz taşıyıcı protein (GLUT 5)* taşıyıcısı ile bağlantılı şekilde ince bağırsaklardan *sodyum ve klor* absorpsiyonunu yükselttiği; yaklaşık ikinci haftadan sonra ise böbrekte renin ekspresyon seviyelerini %50 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada fruktoz verilen grupta kan basıncının, nişasta verilen gruba göre daha yüksek seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir (Yürük ve Nergiz-Ünal, 2019:67).

DOĞAL VE YAPAY TATLANDIRICILAR İLE DİYABET İLİŞKİSİ

Diabetes mellitus (DM), glukoz seviyelerinin oldukça dalgalı seyretmesinden ortaya çıkan metabolik bir bozukluktan ötürü insülin direnci gelişmesi ya da *pankreas β hücrelerinden azalmış insülin sekresyonunun kronik hiperglisemiye yol açtığı proinflamatuvar bir sendrom* olarak nitelendirilmektedir. Hareketsiz yaşam tarzı, *yüksek oranda şeker içeren yiyecek ve içeceklerin fazlaca tüketimi* diyabete yol açan temel nedenler arasında gösterilmektedir. Yapay tatlandırıcılar, daha yoğun tatlılık ve gram başına enerji sağlamayan ya da daha az enerji sağlaması ile diyet ürünlerinde, ilaçlarda ve hatta gargaralarda bile katkı maddesi olarak tercih edilmektedir. Diyabetlilerin tüketimi için kalori içermeyen tatlandırıcılar kullanılarak hazırlanan ürünlerin uygun olabileceği savunulmaktadır. Ancak bu düşüncenin aksine; glisemik kontrol ve enerjetik açıdan yapay tatlandırıcıların sahip olduğu geniş uygulama alanlarına rağmen, çeşitli çalışmalar yapay tatlandırıcıların Tip 2-DM'nin ortaya çıkışında bir etken olabileceğini göstermektedir. (Öney vd., 2022:35). Özellikle diyabetik hastalar için önemli olduğu vurgulanan ve dolayısıyla yaygın kullanıma sahip olan tatlandırıcı sakarindir, çünkü insanlar tarafından sindirimi mümkün değildir. *Geçmişten günümüze sakarin hakkında kapsamlı çok sayıda araştırma olsa da araştırmaların çoğunluğu çelişkili sonuçlar içermektedir.* Bir kısım araştırmalar incelendiğinde; yüksek sakarin tüketiminin, insülin direncinde azalmaya, düşük hiperinsülinemiye ve kontrol gruplarına göre uygulama gruplarında kan şekeri seviyelerinin genel kontrolünde iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir. Ancak diğer bir kısım çalışmalar incelendiğinde ise; sakarin tüketimi ile vücut yağının artan birikimi arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Üretimde en çok tercih edilen tatlandırıcılar arasında en dikkate değer olarak gösterilenler; sakarin, aspartam, asesülfam K ve sukralozdur. Ancak çeşitli araştırmalar, *besleyici özelliği olmayan tatlandırıcıların şaşırtıcı şekilde tip 2 diyabet riski ve 3 potansiyel mekanizma*

yoluyla kilo alımına yol açabileceğini göstermektedir. Söz konusu mekanizmaların:

- Glikoz ve enerji dengesini kontrol eden cevaplara müdahale,
- Bağırsak mikrobiyotası yoluyla glukoz intoleransını indükleme,
- İnsülin sekresyonunu indükleyen tat reseptörleri ile etkileşim olduğu öne sürülmektedir.

Yapılan bir çalışmada yapay tatlandırıcıların düzenli alımının, bağırsak florasını değiştirerek *glikoz toleransını etkilediği* ortaya konulmuştur. Ayrıca daha başka çalışmalarda yapay tatlandırıcıların, *pankreatan insülin sekresyonunu uyaran inkretin hormonları olan GLP-1 (glucagon like peptide) ve GIP (glucose independent peptide) hormonlarının daha yüksek seviyelerde bağırsaktan salgılanması* ve glikozun bağırsak metabolizmasında rol alan tatlı tat reseptörlerini uyurabildiği ve böylece *metabolik tepkileri de etkileyebildiği bildirilmiştir*. Yapılan başka bir araştırma sonucuna göre 5 gün boyunca ticari sakarin verilen sağlıklı bireylerin (7 kişiden 4'ü), gelecekte metabolik hastalık ortaya çıkması riski ile ilişkilendirilen glukoz intoleransı geliştirdiği ortaya konulmuştur. Yine yüksek dozlarda düşük kalorili tatlandırıcıya maruz kalan bireylerin, yüksek miktarda *glikozile hemoglobin (HbA_{1C})* değerlerine sahip olabileceğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Budak ve Tezcan, 2019:76), (Öney vd., 2022:35).

YAPAY TATLANDIRICILAR VE OBEZİTE İLİŞKİSİ

Obezite, estetik açıdan yarattığı sorunların dışında ayrıca yol açtığı çeşitli sağlık sorunları (hipertansiyon, kalp damar hastalıkları, tip 2 diyabet vb.) nedeniyle de dünya genelinde her yaşta insanın etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Günaydı ve Ayar, 2021:477). *Obeziteye yol açtığı düşünülen etkenler arasında*; Enerji yoğunluğu yüksek gıdaların tüketimi, hareketsiz yaşam şekli, çok yeme davranışı, konakçı bağırsak mikrobiyomunun etkileri, öğünlerin aşırı yağlı ve şekerli besinlerden oluşması ve yapay tatlandırıcılar sayılmaktadır. Yapay tatlandırıcıların, güvenli olduğu düşüncesiyle birlikte ağırlık kazanan insanlar tarafından kullanımları sonrası bu düşünce daha çok test edilir hale gelmiştir (Öney vd., 2022:34). Bu düşünce ilk olarak, düşük kalorili olduğu düşünülen tatlandırıcıların iştahı arttırdığı hipotezi ile test edilmiştir. Blundell ve Hill adlı iki bilim insanı 1986 yılında yayınladıkları makalelerinde; aspartam içeren içecek tüketenlerde, su ya da glikozlu içecek tüketenlere oranla bireylerde açlık duygusunda yükselme olduğunu öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda, glikozun açlığı baskıladığını, ancak aspartamın açlık hissini tetiklediğini belirtmişlerdir. Sakarin, asesülfam K, aspartam ve glukoz solüsyonlarının duyuusal ve açlık yönünden etkilerini

incelemek için yapılan diğer bir araştırmada ise; tatlı solüsyonu verilmesini takip eden ilk saat sonrası bir test öğünü verilen deneklerde besin tercihi, açlık durumu ve enerji alımı incelenmiştir. Araştırma sonunda, test öğününden önce tatlandırıcı verilen deneklerde açlık duygusunun arttığı; özellikle aspartam tüketiminden yaklaşık ilk 30-60 dk sonrası açlık ve yemek yeme arzusunda anlamlı bir yükseliş olduğu ortaya konulmuştur (Eşer Durmaz ve Keser, 2018;9). Sukraloz ve glukozun kullanıldığı bir başka çalışmada ise glikoz verilen deneklerin *pankreasın insülin sekresyonunu uyaran inkretin hormonları olan GLP-1 (glucagon like peptide) ve GIP (glucose independent peptide) hormonlarının* daha yüksek seviyelerde uyarıldığı görülmüştür. Bu çalışmadan hareketle sukralozun tokluk ve iştahı bastırmada glikoza göre daha etkisiz olduğu görülmektedir. Artık yapay tatlandırıcıların iştah artışına neden olduğu ve dolayısıyla beslenme artışı ile enerji alımının yükselmesine de yol açtığı bilinmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında; yapay tatlandırıcı kullanımının doza bağlı olarak, sadece artan BKİ ve kilo alımı değil aynı zamanda artan abdominal yağ birikimi arasında da pozitif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde artık yapay tatlandırıcıların, şeker gibi tokluğu uyaramadığı ve sindirim, besin emilimi ve metabolizması üzerinde çok daha çeşitli etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır (Öney vd., 2022:34,35).

YAPAY TATLANDIRICILAR VE KANSER İLİŞKİSİ

Tatlandırıcıların çeşitli kanser türleri ile ilişkisi yıllar boyunca oldukça dikkat çekici bir çalışma alanı olmuştur. Bu amaca yönelik olarak yapılan en kapsamlı araştırmalardan bir tanesi; 1991-2004 yılları arasında İtalya'da yürütülen ve ana odağa pankreas, mide ve endometrium kanserlerinin alındığı bir çalışmadır. Araştırma sonuçlarına göre düşük kalorili tatlandırıcıların (aspartam dahil) İtalya popülasyonu üzerinde genel olarak kanser riski oluşturmadığı yönünde kanıt elde edildiği öne sürülmüştür (Kızılaslan, 2017:195). Yapılan 41 vaka-kontrol çalışmasının 32 tanesinde yapay tatlandırıcıların mesane ya da idrar yolu kanseri geliştirme riski üzerine değerlendirme yapılmıştır. Bu yapılan çalışmalardan 11 tanesinde yapay tatlandırıcı alımı ile mesane ya da idrar yolu kanseri geliştirme riski arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiş; diğer 20 araştırmada ise hiçbir bağlantı olmadığı öne sürülmüştür (Öney vd., 2022:35,36). Öte yandan Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) tarafından yapılan bir açıklamada sodyum sakarin verilen deney hayvanlarında mesane kanseri oluştuğuna yönelik önemli bulgular elde edildiğini; bu durumun aksine Aspartam'la yapılan çalışmalarda ise ciddi yan etkilere rastlanılmadığını bildirmiştir. 1879 yılında sentez edilen ilk yapay tatlandırıcı olan Sakarin için elde edilen bu veriler sonrası, çalışmalar

Aspartam üzerine yoğunlaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda FDA ve Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute); geniş araştırmalara dayanarak Aspartam'ın, Sakkarin'in aksine kanserojen herhangi bir özelliğe sahip olmadığını belirtmişlerdir. Özellikle 1970'li yıllardan sonra ve özellikle Sakkarin'in kanserojen etkilere sahip olduğunun ortaya çıkmasıyla bu yöndeki bilimsel çalışmalar hız kazanmış ve beyin tümörü, bazı lösemi türleri ve merkezi sinir sistemi kanserlerinin Aspartam'la bir ilişkisinin olmadığı öne sürülmüştür. Ancak son dönemlerde özellikle İngiltere merkezli öne sürülen araştırmalar Aspartam'ın kanserdeki olası rolünü tekrardan tartışma konusu haline getirmiştir (Kızılaslan, 2017:195). Yaygın düşünce her ne kadar Aspartam'ın güvenli olduğu yönünde olsada; *murin modeller üzerinde yapılan araştırmalar kanser, tip 2 diyabet ve sinir hasarına yol açabildiğini göstermektedir. Ayrıca son dönemde Aspartam'ın, nöbet, baş ağrısı, depresyon, artrit ve diğer tıbbi durumlarda şiddetlenmelerle de ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Son dönemlerde bazı raporlar diğer kanser türlerinin yanı sıra mesane kanseri ile de ilişkisini ortaya koyduğundan, tüketicilerin risklerin farkında olması oldukça önemlidir. Sonuçta yaygın olarak kullanılan çok sayıda yapay tatlandırıcının kanserojen özellikte olduğu ortaya konulmuş olsa da yapay tatlandırıcıların artmış kanser riski ile ilişkili olup olmadığı sorusu şu anda hem araştırma hem de tartışma konusu olmaya devam etmektedir* (Budak ve Tezcan, 2019:76), (Öney vd., 2022:35,36).

YAPAY TATLANDIRICILAR VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN İLİŞKİSİ

Kardiyovasküler denge, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasında oluşan vasküler dengenin sürdürülebilir olmasını sağlayan endotel hücreler tarafından korunur. Yapılan çeşitli çalışmalar yapay tatlandırıcıların, kardiyovasküler hastalıklar açısından göz ardı edilemeyecek niteliğe sahip bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Menopoz sonrası dönemde kadınlar özelinde yürütülen yakın tarihli bir araştırmada, günde iki veya daha fazla yapay tatlandırıcı kullanılarak hazırlanmış alkolsüz içecek tüketen kadınlar arasında kardiyovasküler hastalık olay mortalitesi ve genel mortalite riskinin anlamlı şekilde yükseldiği belirtilmiştir. Bir başka yakın tarihli meta-analiz çalışmasında ise yapay tatlandırıcı içeren içeceklerin hipertansiyon riskini ~%15 gibi ciddi bir oranda arttırdığı belirlenmiştir. Literatürde yapay tatlandırıcı içeren içecek tüketimi ile hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve felç gibi hastalıklar arasındaki bağlantıyı ortaya koyan çalışmaların sayısı halen nispeten az olsa da yapay tatlandırıcıların bu tür ilişkilerde rol oynayabileceği

göz önüne alınarak bireysel tüketimlerinin sınırlandırılması gayet mantıklı olacaktır (Öney vd., 2022:35,36).

YAPAY TATLANDIRICILARIN BAĞIRSAK MİKROBİYOMU ÜZERİNE ETKİLERİ

Bağırsakta bulunan mikrobiyal topluluklar, insan sağlığı üzerinde oldukça önemli etkilere sahiptir. Birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde etkin görev alırlar. Enerji metabolizması, sindirim sistemi, bağışıklık ve büyüme için oldukça önemli etkilere sahiptirler. Öte yandan bağırsak mikrobiyomundaki hassas dengenin bozulması şeklinde tanımlanan disbiyozis meydana gelmesi durumunda sağlık açısından olumsuz etkiler olduğu görülmektedir. Bağırsak mikrobiyomu içerdiği türler ve sahip olduğu işlevler dolayısıyla modüle edilebilir ve diyetten doğrudan etkilendiğinden hızla değişiklik gösterebilir. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nedenlerle bozulması durumunda; diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kolorektal kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. *Özellikle uzun veya kısa vadeli beslenme alışkanlıkları değişikliklerinin, bağırsak mikrobiyomunun genel bileşimini ve işlevselliğini etkileyen ana faktör olduğu savunulmaktadır.* Bu doğrultuda bağırsak mikrobiyomu üzerinde özellikle olumsuz etkilere sahip olabileceği düşünülen etkenlerin başında da tüketim miktarı her geçen gün artan yapay tatlandırıcılar olmuştur. Diyet ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkide özellikle yapay tatlandırıcılar ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki giderek daha fazla önemli hale gelmektedir. *Gıdalar eklenen tatlandırıcıların insan sağlığı üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır ve özellikle bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri netlik kazanmamıştır. Ancak mevcut veriler yapay tatlandırıcılar arasında yer alan yalnızca sakarin ve sukralozun, bağırsak mikrobiyomunda yer alan hücre popülasyonlarını değiştirebildiği yönündedir.* Sakkarin'in insanlar ve hayvanlar tarafından tüketilmesinin, özellikle insanlarda glikoz toleransı ve disbiyozis ile ilişkili metabolik yollarda değişikliklere yol açtığı yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda emilmeyen sakarinin, yalnızca küçük bir yüzdesinin dışkı ile atıldığı bildirilmektedir. Bu durum bağırsakların maruz kaldığı yüksek miktarda sakarinin bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişikliklere yol açan en önemli faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda, sakarinin ayrıca *Turicibacter*, *Bacteroidetes* ve *Clostridiales* türlerinin gelişimini desteklediği ve bağırsak mikrobiyotası için önemli olan *Firmicutes* filumunu baskıladığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında *Turicibacter* filumunun artışı, sakarinin proinflamatuvar etkisi ile de bağlantılı bulunmuştur

ancak daha kabul edilebilir sonuçlar için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Duman vd., 2022), (Öney vd., 2022:36,37).

SONUÇ

Sonuç olarak tatlandırıcılar enerji verici olmadıkları veya çok az enerji içerdikleri için, kan şekeri kontrol etmede şeker yerine tercih edilmesi sıklığı her geçen gün artan gıda katkı maddeleridir. Özellikle kalori içermeyen yapay tatlandırıcıların kullanıldığı çalışmalar göstermiştir ki bu tatlandırıcılar vücuttaki uyarı mekanizmalarına etki ederek besin alımını arttırabilir; hatta vücutta kardiyovasküler hastalıklar ve obezite başta olmak üzere çeşitli hastalıklar için de risk faktörü oluşturabilir. Tüm bunlara karşın tatlandırıcılar ve tatlandırıcı içeren ürünlerin, doğru bir beslenme ile belirli sınırlarda tüketilebilir olduğu da ortaya koyulmuştur (Öney vd., 2022:36,37).

Günümüzün küresel toplumunda internetin de etkisiyle artık tüketiciler sağlıklarına daha fazla önem vermeye başlamış ve bu doğrultuda sağlığa zararlı olduğu düşünülen rafine şekerler ve yapay tatlandırıcılar içeren ürünler yerine doğal içerikli ve faydalı ürünlere yönelmek giderek artan bir ihtiyaç haline gelmiştir. Şeker kullanmamak dışında ayrıca sağlıklı ve doğal beslenmek için yapay tatlandırıcılar yerine doğal alternatiflere yönelimde son dönemlerde çokça tercih edilen bir yaklaşım olmaya başlamıştır. Akçağaç şurubu, hindistan cevizi palmyesi, bal, hurma şekeri, monk meyvesi özütü, stevia, esmer veya kamış şekeri doğal alternatiflerden bazılarıdır. Stevia ise günümüzde tablet olarak kullanıma uygun hale getirilmiş ticari açıdan oldukça tercih edilen bir ürün olarak karşımıza çıkmaktadır (Kızılaslan, 2017:194), (İmre ve Yıkmış, 2023:569).

REFERANSLAR

1. Aşıcı, N., Oturak, G. ve Ekerbiçer, H. (2020). Geçmişten Günümüze Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ve Sağlık Etkileri Üzerine Bir Derleme. *Sakarya Medical Journal*. Doi: 10.31832/smj.747226.
2. Bray, G.A., Nielsen, S.J., and Popkin, B.M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 537-543. Doi:10.1093/ajcn/79.4.537.
3. Budak, G. ve Tezcan, E. (2019). Gıdalarda Sıklıkla Kullanılan Doğal ve Yapay Tatlandırıcıların Sağlık Üzerine Etkileri. *Sağlık ve Spor Bilimleri Dergisi*, 2(3), 74-78. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhss/issue/57624/818538>.
4. Duman E., Keser A. ve Yılmaz Işıkhana S. (2022). Fare ve Ratlarda Yapay Tatlandırıcıların Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışmaların Sistemik Derlemesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 31(2), 99-110. Retrieved from <https://doi.org/10.17827/aktd.1039222>.
5. Eşer Durmaz, S. ve Keser, A. (2018). YAPAY TATLANDIRICILARIN VÜCUT AĞIRLIĞI VE İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİLERİ. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 8-15. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/gsbdergi/issue/37812/432966>.
6. Günaydı, Z. ve Ayar, A. (2021). Süt ve Ürünlerinde Tatlandırıcıların Kullanımı. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 9. 476-483. Doi: <https://doi.org/10.24925/turjaf.v9i3.476-483.3718>.
7. İmre, M. ve Yıkılmış, S. (2023). Rafine Şeker Alternatifleri: Doğal Tatlandırıcılar. *International Conference on Engineering, Natural and Social Sciences, 1*, 567-570. Retrieved from <https://as-proceeding.com/index.php/icensos/article/view/505>.
8. İşgüzar, Y. ve Akbulut, G. (2016). Yüksek Fruktoz Tüketimi ve Kanser. *Izmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 35-40. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/issue/25687/106528>.
9. Kızılaslan, N. (2017). Tatlandırıcılar ve Metabolizma Hastalıklarıyla İlişkisi. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji dergisi*, 5(2), 191 - 198.
10. Öney, B., Aydın, Ö. ve Koçak, B., (2022). DOĞAL VE YAPAY TATLANDIRICILARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ. *Atlas Journal of Medicine*, 1(3), 30-39. Retrieved from <https://atljm.atlas.edu.tr/uploads/makale/article-54853173.pdf>

- 11.Örek, Y. ve Mertoğlu, C. (2020). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsan Sağlığına Etkileri. *Van Medical Journal*, 27(3), 371-382. Retrieved from Doi: 10.5505/vtd.2020.19981.
- 12.Seylam, A., Karataş, B. ve Çelebi, A. (2021). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Karaciğer Yağlanması ve Obezite Gelişimi ile İlişkisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 422-430. Doi: 10.46237/amusbfd.723499.
- 13.TR: YILMAZ, E.K. (2019). *Patates, buğday ve mısır nişastasından yüksek dekstroz eşdeğerliğine sahip glikoz şurubu eldesi*. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Karaman.
- 14.Yürük, A.A. ve Nergiz-Ünal, R. (2019). Diyetle Alınan Fruktozun Kronik Hastalıkların Gelişmesinde ve Prognozunda Etkisi Var mıdır? *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 27(1), 63-78. Doi: <https://doi.org/10.26650/FNJN346677>.

Bölüm 42

Glikoz-Fruktoz şurupları ve Metabolik Etkileri

Soner YILDIZ¹

Pınar COŐKUN²

1 Y.L.Öğrencisi.; Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı. soner1032@gmail.com ORCID No: 0009-0006-8958-2263

2 Prof. Dr.; Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı. ppakalin@mku.edu.tr ORCID No: 0000-0002-6991-3727

ÖZET

GİRİŞ

Şeker (karbonhidrat) gıdalarda tatlılığı sağlayan bir molekül grubudur. Doğal olarak herhangi bir işlem görmeden gıda içerisinde kendiliğinden oluşan şeker ve herhangi bir yiyeceğe eklenen şeker olarak 2 gruba ayrılabilir. En basit şekerlerden biri olan *Glikoz*, çoğu karbonhidratın yapı taşıdır ve vücuttaki enerji üretiminde birincil metabolit olarak kullanılır. Diğer bir basit şeker olan *Fruktoz* ise, 2. karbonunda yer alan bir keto yan dalı dışında yapısal olarak glikozla oldukça benzerlik gösterir. *Doğada ise bu iki şeker molekülü birleşerek disakkarit yapıdaki sükrozu (sakaroz) oluşturarak yiyeceklerin doğal tatlılığına katkıda bulunurlar* (Aşıcı vd., 2020;58).

Şeker, önceki dönemlerde sadece kralların ve aşırı zenginlerin sofralarında; son üç yüz yıllık süreçte tarımsal ilerlemelerin etkisiyle daha rahat ulaşılabilir olması sonucu, her kesimden insanın diyetinin bir parçası haline gelmiştir. Geçmişte diyetle alınan fruktozun temel kaynağı daha çok meyve ve bal gibi doğal kaynaklar iken: günlük alım miktarının 16-20 gr. arası bir değerde olduğu tahmin ediliyor. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar günümüz toplumunda artan şeker tüketiminin en iyi ihtimalle günlük enerji alımının yaklaşık % 10 ila % 20'sini oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Tatlandırıcıların geçmişine göz atacak olursak; ilk olarak *şeker kamışı ve şeker pancarı özünden çıkarılan doğal bir ürün olan sakarozun, işlenmiş gıdalarda ve içeceklerde tatlandırıcı olarak kullanıldığı görülür*. Ancak 1960'lı yıllarda yaşanan sakaroz üretimindeki azalışla birlikte fiyatlarında artması sonucu gıda endüstrisi tarafından, mısır nişastasından üretilen sıvı yapıda *glukoz-fruktoz* içeren tatlandırıcılar; çok geçmeden birçok üründe kullanılan tatlandırıcı olarak sakarozun birincilik tacını elinden almıştır (Arslan ve Şanlıer, 2016:151), (Aşıcı vd., 2020:59), (Örek ve Mertoğlu, 2020:371).

Günümüz toplumunda teknolojik ilerlemelerin ve her geçen gün kadınların iş hayatına giderek artan aktif katılımı sonucu olarak, hazır gıda tüketimi de giderek artış göstermiştir. Hazır gıda ve atıştırmalık sektöründe ise rekabet, maliyet, ürün kalitesinin artırılması, ürün çeşitliliği ve raf ömrü gibi önemli noktalar dikkate alındığında tüketiciye hoş gelen lezzetli ürünler üretilmesi kaçınılmaz bir ihtiyaç olmuştur. Üretici firmaların sektörde yer edinmek için farklı, ucuz ve halkın taleplerine cevap verebilecek ürünler piyasaya sunmaya çalışmasıyla sektör için en vazgeçilmez hammaddeler ise şeker, glikoz ve fruktoz şurupları olmuştur (YILMAZ 2019:48,49).

Glikoz ve fruktoz şurupları, nişastanın kimyasal (asit) veya enzimatik hidrolizi sonucu üretilen gıda tatlandırıcı maddelerdir. Avrupa Birliği ülkelerinde nişasta bazlı şeker üretimi için patates, buğday ve mısır nişastaları tercih edilmektedir. Amerika, Güney Afrika ve Kore'de genelde mısır nişastası

tercih ediliyorken, bazı Asya ülkelerinde ve Güney Amerika'da ise tapyoka nişastası kullanılmaktadır. Avustralya'da ise nişasta bazlı şeker üretimi için buğday nişastası tercih edilmektedir. Ülkemizde ise nişasta sanayinde mısır nişastası hammadde olarak tercih edilmektedir. Mısır nişastasından elde edilen bu şurupların ülkemizde başlıca kullanım alanları; Türk mutfak sanatlarının şerbetli tatlıları başta olmak üzere hazır gıdalar, atıştırmalık ürünler, şekerlemeler, unlu mamüller ve bira yapımı gibi çeşitli alanlardır (YILMAZ 2019:1,2), (Çantay ve İçli, 2020:79).

Nişastalardan şeker üretiminde, nişastaların kimyasal veya enzimatik yöntemlerle hidrolizi yapılır; böylece nişastanın, yapısında yer alan dekstrin ve diğer şeker birimlerine ayrılması sağlanır. Bu uygulamaya "*Nişastanın Konversiyonu*" veya "*Nişastanın Hidrolizi*" adı verilir. Nişasta hidrolizinde asit, asit-enzim ve enzim-enzim yöntemleri başlıca kullanılan yaklaşımlardır. Bu yöntemlerden kısaca bahsetmek gerekirse; Öncelikle nişastalar enzim kullanılarak ısı işlem yoluyla sıvılaştırılarak dekstrinler ve şeker birimlerine kadar ayrılması sağlanır. Sonuçta elde edilen dekstrin ve diğer şekerleri de içeren nişasta sütü, filtrasyon ve aktif karbon kullanılarak saflaştırılır. Saflaştırma sonrası istenen % kuru madde miktarına getirilerek kullanıma hazır hale getirilir. Elde edilen ürüne "*Dekstroz Eşdeğerinin Tayini*" testi uygulanarak % DE (*dekstroz eşdeğerliği*) yani *glikoz dönüşüm derecesi* hesaplanır. Dekstroz, nişasta polimerinin tamamen parçalanması sonucu oluşur. % Dekstroz Eşdeğerliği, glikoz şuruplarında yüz gram kuru madde içerisinde yer alan susuz D-glikozunun, gram olarak indirgen şekerlerin toplamını ifade eder (YILMAZ 2019:1,2).

Endüstriyel işleme yoluyla üretilen şurupların halk sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılması konusu son yıllarda çeşitli tartışmalara yol açmıştır. Özellikle bu ürünlerin olumsuz etkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışma göz önüne alındığında, bu ürünlerin gıdalarda kullanımı daha fazla tartışmalı hale gelmiştir. *Öte yandan, yapılan bazı araştırmalarda ise, glikoz ve fruktoz şurubu ile sükröz kullanımı arasında önemli bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.* Sonuç olarak, tüm bunlar göz önüne alındığında günümüzde bu şurupların gıdalarda kullanımının sonuçları, fikir ayrılıklarının olduğu bir konu haline gelmiştir (Çantay ve İçli, 2020:79).

Glikoz şurupları

Glikoz şurubu; 20 Ağustos 2022 tarih ve 31929 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Türk Gıda Kodeksi Şeker Tebliği" (Tebliğ No: 2022/10)'nde: "*Nişasta veya inülininden veya bunların karışımından elde edilen besleyici değeri olan sakkaridlerin saflaştırılmış ve koyulaştırılmış sulu çözeltisi*" şeklinde

tanımlanmıştır. Aynı tebliğ, glikoz şuruplarını *sıvı* ve içinde ihtiva ettiği kuru madde bakımından en az %93 olan glikoz şuruplarını ise *kurutulmuş* olarak iki kategoriye ayırmıştır (Türk Gıda Kodeksi Şeker Tebliği, 2022).

Glikoz şurupları, kontrollü şekilde nişastanın hidrolizi ile elde edilen; fiziksel olarak renksiz, berrak ve viskoz yapıda tatlandırıcılardır. Ancak bunların; saflaştırılmış glikozun yanı sıra yüksek molekül ağırlığına sahip glikoz polimerlerini (dekstrinler) ve disakkaritlerin (maltoz) farklı oranlarda karışımlarını da içerebildikleri görülür. Glikoz şurubunun oluşturulmasında nişastanın hidroliz edilmesiyle ilk aşamada *dekstrin* elde edilir. *Nişasta, dekstrin ile kıyaslandığında monomerleri bakımından aynı kapalı formüle [(C₆H₁₀O₅)_n] sahip olduğu görülür; ancak dekstrin daha küçük molekülü ve yapışkan bir maddedir. Dekstrin; polarize ışığı sağa çeviren, suda çözünen ancak alkolde çözünmeyen, nem çekici ve tatlımsı bir maddedir. Bulunduğu ortamda seyreltik asit bulunması durumunda maltoza dönüşebilir. İyotlu suda üretim prosesine göre farklı renkler vermesi yönüyle de kauçuk, kâğıt, döküm ve kozmetik sanayilerinde ayrıca, yapıştırıcı olarak da tekstil sanayiinde de çokça tercih edilir. Son aşamada dekstrinin hidroliz edilmesiyle de glikoz (*glikoz şurubu*) elde edilmiş olur (Şekil 1) (YILMAZ 2019:1,2,48,49), (Kapar Yılmaz vd., 2021:365).*



Şekil 1. Glikoz şurupları üretiminin şematik gösterimi (Şekil yazarlar tarafından oluşturulmuştur).

Ancak glikoz şurubu kalorisi ve tatlılığı daha az olduğundan pancardan üretilen şekerin (sakaroz) yerini tutmaz. Bu nedenle daha çok endüstride kullanımı yaygındır. Glikoz şuruplarına, uygulama alanına göre de farklı işlevsel özellikler kazandırılmaktadır. Glikoz şuruplarında nem miktarı, kristallenme, ozmotik basınç, tatlılık indeksi ve viskozite değerleri gibi başlıca koligatif özellikler; şurubun işlevselliğini belirleyen faktörlerdir. Glikoz şuruplarının piyasada sınıflandırılması, dekstroz eşdeğeri (DE) esasına göre yapılır. Dekstroz Eşdeğerinin Tayini “İnsan Tüketimine Sunulan Şekerlerin Analiz Yöntemleri Tebliği”nde verildiği gibi birden fazla yöntemle analiz edilir

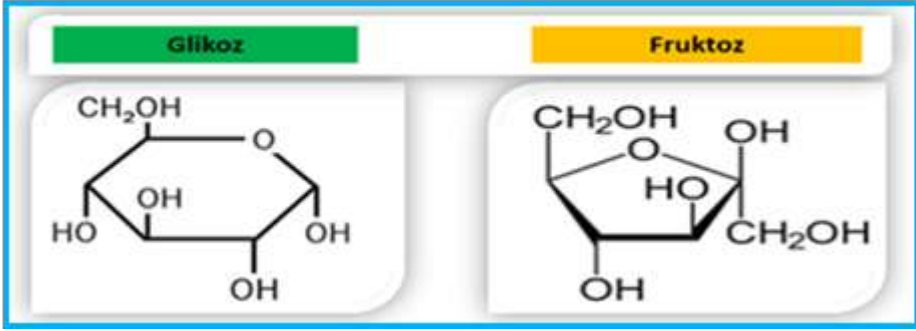
ve tebliğ'e göre hesaplaması yapılır. Glikoz şuruplarının indirgenmiş şeker miktarı DE olup, dekstroz cinsinden hesaplandığından; Glikoz şurubu üretimi sırasında nişastanın hidrolizasyon derecesi; zaman, sıcaklık, pH ve seçilen enzime bağlı olarak değişiklik gösterir. Tüm bunlar glikoz şurubunun ticari kullanım amacına uygun şekilde seçilmektedir. Glikoz şurubu, C ve E vitaminleri, penisilin ve diğer antibiyotikleri üretmek için fermantasyonda da tercih edilir. Gıda dışı uygulamalarda kimya, ilaç ve ilaç endüstrisinde şeker ve beyaz renk vermek için kullanılır. Lizin, sitrik asit, aminoasitler ve etanol üretiminde kullanılmasının yanı sıra; plastik ve poliester gibi petrol türevli malzemelere başka alternatifler üretilmesinde de kullanılır (YILMAZ 2019:14), (Kapar Yılmaz vd., 2021:365), (Türk Gıda Kodeksi Şeker Tebliği, 2022).

Serbest piyasada satışa sunulan glikoz şurupları ise, değişen DE değerine göre düşük veya yüksek molekül ağırlıklı glikoz şuruplarıdır. Glikoz şuruplarının birbirinden ayırt edilmesini içerisindeki şeker yüzdeleri belirlemekte ve ürünler DE derecesine göre sınıflandırılmaktadır. Ayrıca endüstriyel olarak üretilen glikoz şuruplarının % 20-95 DE değerlerinde üretimi zorunlu tutulmuştur (YILMAZ 2019:2).

Fruktoz şurupları

Fruktoz, meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir meyve şekeridir. Son yıllarda şeker ve içeriğine şeker eklenmiş gıdaların daha çok insan hayatına girmesiyle de tüketimi artan bir monosakkarittir. Fruktoz glukozu göre düşük glisemik indeks ve daha tatlı olması gibi avantajlarıyla besin endüstrisi ve sağlık sektöründe sıkça tercih edilmiştir. Bunun yanı sıra pancar şekeri olan sakaroza göre yine tatlılık oranı yaklaşık olarak 1,2-2 kat daha fazladır. Bu nedenle endüstriyel sektörlerde tatlandırıcı olarak çokça üründe tercih edilir. *D ve L formları bulunan fruktoz doğada daha çok D formunda bulunur, suda kolay çözünen sentetik formu ise L olarak adlandırılmaktadır* (Arslan ve Şanlıer, 2016:151), (YILMAZ 2019:12,13), (Yürük ve Nergiz-Ünal, 2019:65), (Örek ve Mertoğlu, 2020:371).

Fruktoz; bitkisel kaynaklı karbonhidratların temel yapısını oluşturan bir diğer heksoz olan glukozu benzeyen kimyasal ($C_6H_{12}O_6$) yapısıyla, insan diyetinde önemli yere sahiptir. Ancak glukoz ile aynı kimyasal formüle ve moleküler ağırlığa sahip olan fruktoz; *hemiasetal grup yerine bir hemiketal gruba* sahip olması gibi kimyasal olarak farklı özellikleriyle de belirgin şekilde glikozdan farklıdır (Şekil 2) (Örek ve Mertoğlu, 2020:372).



Şekil 2. Glukoz ve fruktozun kimyasal yapıları. Örek ve Mertoğlu'ndan (2020:372) uyarlanmıştır.

Endüstriyel sektörde üretimi glikoz şurubunda olduğu gibi genellikle mısır nişastasına dayanmaktadır. Üretim aşamasından kısaca bahsedecek olursak; amilaz ve amiloglukozidaz kullanılarak önce nişastanın glikoza dönüştürülmesi sağlanır. Bu işlemin ardından ise, özel bir enzim olan glikoz izomeraz kullanılarak glikoz moleküllerinin fruktoza (fruktoz şurubu) izomerizasyonu sağlanır (YILMAZ 2019:12,13), (Örek ve Mertoğlu, 2020:371).

Fruktoz, endüstride genellikle nişastadan enzimatik olarak üretilen yüksek fruktoz oranına sahip şeker olarak kullanılır. *Yüksek fruktoz şurubu (HFS)*, endüstriyel işleme yoluyla üretilen şurupların; ek bir izomerizasyon aşamasına sokulması ile üretilen ve normalden daha yüksek oranda fruktoz içeren halidir. *Yüksek fruktoz şurubu (HFS)*, çeşitli fruktoz seviyelerinde üretilmesi dolayısıyla gıda endüstrisinde kullanımı oldukça yaygın olan sıvı forma sahip *glukoz-fruktoz içeren bir tatlandırıcıdır*. Fruktoz kullanım alanlarına göre %42, %55, %90 ve üzeri oranlarda üretilmekte ve *yüksek fruktoz şurubu (HFS)* veya *mısırdan üretimi yapılıyorsa yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)* olarak tanımlanmaktadır. 1960 yılından itibaren gıda endüstrisi, mısır nişastasının yüksek seviyelerde fruktoz içeren HFCS'ye dönüştürülmesi üzerine yoğunlaşarak çeşitli teknolojiler geliştirmiştir. *Şekerden farklı olarak HFCS*, yiyecek ve içeceklerde asidik koşullar altında bile stabil olan ucuz bir sıvı olması yönüyle gıda sektöründe tercih edilmiştir (YILMAZ 2019:13), (Aşıcı vd., 2020:59), (Çantay ve İçli, 2020:79). 1960'ların sonlarına doğru hayatımıza giren *HFCS-42*; çorba, fırınlanmış ürünler, sos, baharat ve tahıllarda kullanılmıştır. İçeriği % 42 fruktoz ve % 53 glukoz içermektedir. 1970'li yıllara gelindiğinde daha yüksek fruktoz içermesi dolayısıyla daha tatlı olan *HFCS-55* (% 55 fruktoz, % 42-44 glukoz, % 1-3 polisakkarit) üretilerek sektöre kazandırılmıştır. Bu formu ise daha çok dondurma, meyve suyu ve gazlı içeceklerde kullanılmıştır. *Yüksek fruktozlu mısır şurubu-90* (%90 fruktoz, %10

glikoz), en temel HFCS olup, özel uygulamalar için küçük miktarlarda kullanılmakla birlikte; glikoz şurubu ile harmanlanarak %55 ve %42'lik HFCS üretilmesinde de kullanılabilir (Örek ve Mertoğlu, 2020:372). Yüksek fruktozlu mısır şurupları (HFCS), yoğun lezzet, uygun fiyat, yüksek çözünürlük oranı, düşük molekül ağırlığı, aside dayanıklılık, nem tutuculuğu, uzun raf ömrü sağlaması ve antioksidan etki göstermesi gibi özellikleri dolayısıyla endüstriyel sektörde çok sayıda kullanım alanına sahip önemli tatlandırıcılar olmuşlardır (YILMAZ 2019:13), (AŞICI vd., 2020:58).

Öte yandan sakaroz, şeker kamışı ve şeker pancarı özünden üretilen doğal bir ürün olmasına rağmen; HFCS'nin oluşumu doğal değildir. Sakarozun yapısındaki fruktoz ve glukoz birlikte bitkilerde doğal yapıda bulunurken, ancak HFCS'nin içeriğindeki fruktoz modifiye yapıdadır. (Aşıcı vd., 2020:58). Bu tatlandırıcıların en önemli risklerinden biri, tatlandırıcıların üretiminde kullanılan nişastanın; genetik yapısı ile oynanmış mısır veya başka bitkilerden köken alıyor olma ihtimalidir. Diğer bir risk ise, üretimde kullanılan aktif karbonun kökenidir. Aktif karbon hayvansal veya bitkisel kökenli olabilen bir hammaddedir. Hayvan kaynaklı olması durumunda üretimin hangi hayvan kemiklerinden yapıldığı sorusu dini sebeplerle şüphe taşıyabilmektedir. Yine de bitkisel kökenli çam ağacından üretilen aktif karbonun kullanılması ve genetiği değiştirilmemiş mısır veya şeker pancarından üretilen şurupların kullanımı, bu şüphelerin giderilmesi için tercih edilen uygulamalardandır (YILMAZ 2019:1).

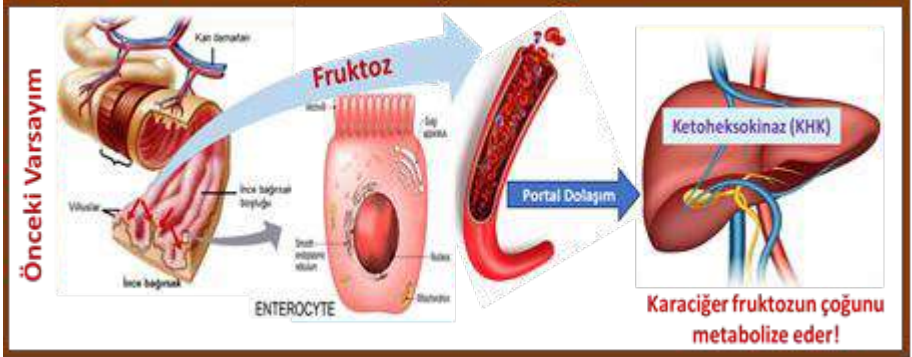
FRUKTOZ VE GLİKOZUN METABOLİK ETKİLERİ

Yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilir olması adına glikoz, enerji elde etmede kullanılan en temel kaynakların başında gelir. Bu doğrultuda beslenme yoluyla alınan karbonhidrat ve şekerlerinde vücutta kolayca glikoza dönüştürülerek kullanıldığı görülür. Fazla oluşan glikozun ise karaciğer metabolizması ile yağa dönüştürülerek depolanması sağlanır. Kana karışan glikozun ise pankreastan salgılanan insülin hormonu aracılığıyla diğer hücrelere girdiği gözlenir. Glikozun vücut içerisindeki serüveni basitçe bu şekilde cereyan ederken; fruktozun ise hücreler tarafından doğrudan kullanılmadığı görülür. Bu durum fruktoz metabolizmasının glikozdan farklı olarak işliyor olduğunun sadece ilk kanıtıdır. İnsanlarda, üç spesifik fruktoz metabolize edici enzim setini sentezleyen karaciğerde tamamen metabolize edilir. Bu enzimlerden *ilki olan fruktokinaz*, fruktozun fruktoz-1 fosfata fosforilasyonunu katalize eder. *İkincisi, enzim olan aldolaz B*, fruktoz-1-fosfatın birer molekül dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehide ayrışmasını sağlar. *Üçüncüsü, triokinaz*, gliseraldehidi fosforile ederek gliseraldehit-3-fosfat oluşumunu sağlar. Buradan anlaşılacağı üzere fruktozun vücut içerisinde metabolizmaya katılımı yüksek oranda

karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Geçmişte kaynağı meyveler olan fruktozun ortalama tüketimi 16-20 g/gün olurken; günümüzde enerji ihtiyacının yaklaşık %15-20'sinin kaynağı (~85-100 g/gün), işlenmiş gıdalara eklenen yapay fruktoz olmuştur. Beslenme yoluyla vücuda giren fazla miktardaki fruktoz, karaciğerde depolanır ve bir kısmı da trigliseritler halinde doğrudan kana verilir. Vücuda girişlerinden itibaren izledikleri yol haritasına daha detaylı bakacak olursak; fruktozun sindirimi, emilimi ve metabolize olması da dahil olmak üzere glikozdan oldukça önemli farklılıklara sahip olduğu görülür. İlk farklılık olarak, glikozun sodyum bağımlı bir taşıyıcı olan ve SGLT1 (sodyum glukoz kotransporter 1) olarak adlandırılan özel bir taşıma sistemiyle bağırsak hücresine alındığı görülür. Bağırsaklardan fruktoz alımı ise kısmen açığa kavuşturulmuş bir konudur. Enterositlerin luminalinde GLUT5 ve bazolateral kutuplarında ise GLUT2 taşıyıcılarının yoğunlukla bulunduğu bilinmektedir. Bağırsak hücresine fruktoz alımı spesifik bir fruktoz taşıyıcısı olan glikoz taşıyıcı 5 (GLUT5) adı verilen özel bir enzim sistemi aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu enzim sistemi Na^+ bağımlı olmadığından, bu işlem kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir. Bağırsak hücrelerine alınan fruktozun bir kısmının hemen laktata ya da trioz fosfatlar üzerinden glikoza dönüştürülmesi sağlanır. Enterositlere alınan hem fruktoz hem glukozun kana verilmesi görevinde ise, GLUT2 taşıyıcılarının ortak olarak kullanıma sahip olduğu görülür. Ancak enterositlerden kana fruktozun verilmesinde ana taşıyıcı glikoz taşıyıcı 2 (GLUT2) olurken; GLUT5 taşıyıcılarının da kullanılabildiği belirtilmektedir. Ayrıca, enterositlerde fruktoz taşıyıcıları olan GLUT8 ve GLUT12'nin de eksprese edildiği; ancak genel düşünce bu taşıyıcıların asıl görevinin fruktoz emiliminde düzenleyici görev üstlendikleri yönündedir (Arslan ve Şanlıer, 2016:152), (Tappy, 2018:2), (YILMAZ 2019:15,16), (Yürük ve Nergiz-Ünal, 2019:65), (Çantay ve İçli, 2020:79), (Örek ve Mertoğlu, 2020:372).

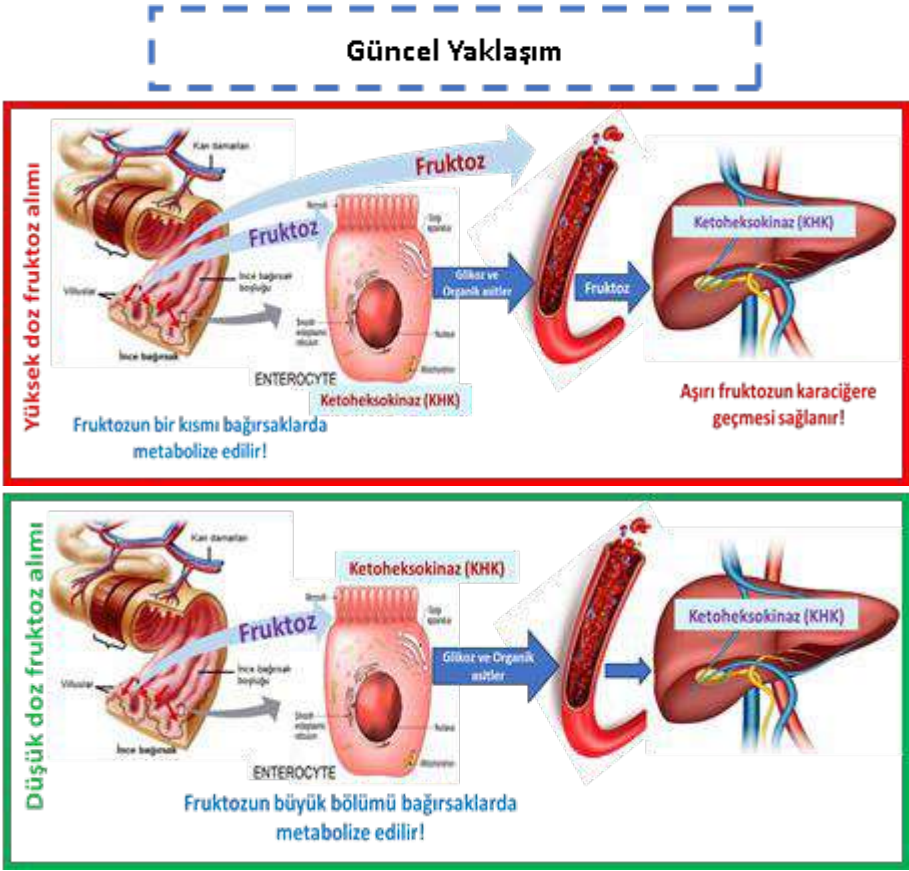
Sağlıklı bir yetişkin göz önüne alındığında bağırsağın, 5 gramdan 50 grama kadar değişebilen bir değer aralığında serbest fruktozu absorbe edebilme kabiliyetine sahip olduğu savunulmaktadır. Sağlıklı denekler üzerinde yapılan çalışmalar, oral fruktozun akut uygulamasının; karın ağrısı, meteorizm (şişkinlik) veya ozmotik diyare dahil çeşitli patolojilere neden olabileceğini göstermiştir. Bu durumun temel sebebi olarak, glukoz emilimi ile karşılaştırıldığında bağırsağın fruktoz emilimi için nispeten daha düşük bir kapasiteye sahip olması gösterilmektedir. Ancak buna karşın bazı çalışmalar; kronik fruktoz alımının, GLUT5 ve GLUT2'nin enterositlerdeki ekspresyon seviyelerini artırarak fruktozun emilim kapasitesini de arttırdığını göstermiştir. Fruktoz metabolizması dikkate alındığında, önceki yaklaşımda enterositlerden emilim sonrası fruktozun doğrudan kana verildiği ve böylece portal dolaşım

metabolizmanın ana bölgesi olarak görülen karaciğere gelerek insülin bağımsız şekilde GLUT2 taşıyıcıları ile içeri alındığı belirtilmekteydi. *Başka bir deyişle ince bağırsağın fruktozu pasif olarak portal dolaşıma taşıdığı ve karaciğerin fruktoz metabolizması için en önemli organ olduğu varsayımı hakimdi* (Şekil 3) (Jang vd., 2018:358), (Örek ve Mertoğlu, 2020:372-374).



Şekil 3. Fruktoz metabolizmasına yönelik olarak ortaya atılan genel yaklaşım. Jang ve diğerlerinden (2018:358) uyarlanmıştır.

Jang ve arkadaşları (2018:358,359) tarafından, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, ince bağırsağın fruktozun portal dolaşıma taşınmasında görevli olmasının yanı sıra alınan düşük doz fruktozu; glukoz ve organik asitlere de dönüştürebildiği gösterilmiştir. Ayrıca enterositlerde fruktozun bir kısmının laktata dönüştürüldüğü de bilinmektedir. Bu şekilde ince bağırsağın karaciğer başta olmak üzere vücudu maruz kalabileceği aşırı fruktozdan koruyabildiği ve fruktoz metabolizmasına da katkı sağladığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada yüksek doz fruktozun ise bağırsağın koruma kapasitesini aşabildiğini ve karaciğer başta olmak üzere tüm vücudun yüksek doz fruktoza maruz kalabildiği gösterilmiştir (Şekil 4) (Arslan ve Şanlıer, 2016:152), (Jang vd., 2018:358).



Şekil 4. Fruktoz metabolizmasına yönelik ortaya atılan güncel yaklaşım. Jang ve diğerlerinden (2018:358) uyarlanmıştır.

Ayrıca ince bağırsaklarda fruktoz yükü; diyabetik besinler ve bazı bitkisel kaynaklı polioller ve sorbitolün de sorbitol dehidrogenaz tarafından fruktoza dönüşümüyle artmaktadır. Metabolik yol haritalarına daha yakından bakacak olursak: Glikoz, birçok dokuda insüline bağımlı olarak şekilde çalışan bir taşıyıcı olan GLUT4 ile hücrelere alınır. Bu mekanizmada insülinin, insülin reseptörüne bağlanması sonrası hücre yüzeyinde yer alan GLUT4 taşıyıcılarının da yoğunluğu artar ve böylece glikozun hücre içine alımı kolaylaştırılmış olur. Hücre içine giren glikozun metabolik olarak serüveni ise glukokinaz ile glikozun 6. pozisyonuna fosfat bağlanması ile başlar ve böylece glikoz-6-fosfat oluşur. Ardından bir aldol olan glikoz-6-fosfatın bir ketoz olan fruktoz-6-fosfata (F6P) tersinir izomerizasyonu, fosfoheksoz izomeraz (fosfoglukozizomeraz) enzimi ile gerçekleştirilir. Bu sayede devam eden bir dizi reaksiyon sonucu glikoliz yolu

aktif hale gelir. Fruktozun glikolize katılması ise, fruktoz-1-fosfata dönüştürülmesi sonrası gerçekleşir. Birçok patojen canlı, fruktozun doğrudan 6. pozisyonuna fosfat grubu bağlayarak glikoz ile neredeyse aynı metabolik yolu sürdürmesi sonrası enerji eldesinde kullanabilir. Fakat memelilerde fruktoz fosforilasyonu ketoheksokinaz (KHK) (diğer adıyla fruktokinaz) enzimi tarafından yürütülen bir süreçle 6. pozisyona değil 1. pozisyona fosfat ekleme ile gerçekleştirilir (Arslan ve Şanlıer, 2016:152), (Turhan ve Saka, 2016:254), (Örek ve Mertoğlu, 2020:373,374).

Artık iyi bilenen fruktokinaz enziminin, ince bağırsak mukozasının bazı bölgeleri ve renal tubülün proksimal epiteli de dahil olmak üzere karaciğer dışı dokularda da yer aldığı bilinmektedir. Fruktokinaz tarafından oluşturulan fruktoz-1-fosfat daha sonra karbonhidrat metabolizmasının çeşitli ara basamakları için karbon kaynağı oluşturan 3 karbonlu şekerlerin (triozlar) elde edilmesinde kullanılır. Vücut dokularında fruktozun glikoza dönüşümü, yüksek oranda fruktoz metabolizması sonucu gerçekleşir; ancak fruktozun bir kısmı ise, fruktozun ekzojen kaynaklı fosforlanması için özelleşmiş aldolaz B aktivitesi sonucu ortaya çıkan trioz fosfat yoluyla gerçekleştirilir. Bu konfigürasyonda, fruktoz; fosfolipit ve triaçilgliserol sentezinin omurgası olan triozları oluşturmak üzere aldolaz tarafından kolaylıkla parçalanır. Güncel atomik manyetik rezonans çalışmalarında diyetle ¹³C ile işaretlenmiş fruktoz verilen deneklerde; fruktozun yaklaşık %50'sinin klasik aldolaz B yolunda karaciğer ve ince bağırsakta glikoza dönüştürüldüğü tespit edilmiştir. Aldolaz B, 'fruktoz bifosfat aldolaz' olarak adlandırılan enzimin 3 farklı yapısal formundan birisidir ve yüksek oranda karaciğer başta olmak üzere böbrek ve ince bağırsak tarafından üretilen bir enzimdir. Aldolaz A formu, enzimin glikolitik ve dokularda en fazla bulunan formudur. Enzimin özellikle kaslarda yalnızca aldolaz A formu yer alır. Aldolaz C formu ise, karakteristik olarak beyinde yer alan formudur. Aldolaz B formuna bakacak olursak, fruktoz-1-fosfatın triozlara dönüşümünü katalizlemek gibi önemli metabolik etkilere sahip olduğu görülür. Aldolaz B'nin hormonal ve diyetsetel kontrole tabi olduğu ve enzim seviyelerinin karbonhidrat açısından zengin beslenme sonrası uyarıldığı görülür. En yüksek enzimatik seviyenin ise beslenmeden yaklaşık 18 saat sonrası görüldüğü savunulmaktadır. Oluşan fruktoz-1-fosfat, aldolaz B etkisiyle D-gliseraldehit ve dihidroksiaseton-fosfata dönüştürülür. Oluşan D-gliseraldehit daha sonra triokinaz ile fosforillenerek gliseraldehit-3-fosfat haline getirilir. Oluşan gliseraldehit-3-fosfat ise, krebs siklusuna girer ya da dihidroksiaseton fosfat ile birleşerek fruktoz-1,6-bifosfata dönüşür. Oluşumu sağlanan fruktoz-1,6-bifosfat da glukoneogenezde glikoz kaynağı olarak kullanılabilceği gibi; aynı zamanda önemli bir glikolitik ara ürün olduğundan glikolizde de kullanılması

mümkündür. Fruktozun ayrıca uzun zincirli yağ asitlerinin üretimi için karbon atomları sağlayabildiği bilinmektedir. Ancak insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, fruktoz kullanılarak elde edilen karbon atomu miktarının düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda fruktozun, glikozdan daha verimli bir şekilde biyokimyasal olarak triaçilgliserol üretimini kolaylaştırdığı belirtilmektedir. Örneğin, sağlıklı erkek ve kadınların bulunduğu bir çalışmada deneklere diyetle birlikte %17 fruktoz verildiğinde; kadınların değil ancak erkeklerin plazma triaçilgliserol konsantrasyonlarının yaklaşık olarak %32'lik anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konulmuştur (Bray vd., 2004:538), (Arslan ve Şanlıer, 2016:152), (Turhan ve Saka, 2016:254), (Yılmaz ve Öngün-Yılmaz, 2019:51), (Örek ve Mertoğlu, 2020:373,374).

Glikoz metabolize olurken *glikoliz yolağında kontrolü*, hücrenin enerji ihtiyaçlarına duyarlı bir enzim olan *fosforuktokinaz (PFK2)* enzimiyle sağlanır. *Fruktoz ise bu düzenleyici basamaktan etkilenmediğinden doğrudan glikolitik yola devam etmektedir.* Ayrıca glukokinazın aksine fruktokinaz insülin tarafından da düzenlenememektedir. Bu doğrultuda *glikoz aktif kullanılırken glikolizin; fosfofruktokinazın güçlü bir inhibitörü olan ATP ve sitrattan gelen engelleyici sinyallerle* düzenlendiği görülmektedir. Ancak fruktozun kullanıldığı durumda; fruktokinaz ve aldolaz B'nin kontrolsüz olması, *glikolizin enerji ihtiyacından bağımsız olarak ilerlemesine izin vermektedir.* Bu veriler fosforilasyon işlemi için ATP kullanan ve negatif geri besleme sistemine sahip olmayan fruktokinazın kinazın ortamda fruktoz bulunması durumunda sürekli olarak aktif olduğu anlamına gelir. Mevcut literatür verileri incelendiğinde; bu durumun AMP deaminazın aktivasyonu, hücre için tehlikeli fosfat tükenmesi ve hücresel düzeyde zararlı olan ürik asit oluşumuna yol açtığı görülmektedir. Karaciğerin, oral glukoz yükünün sadece %15 ila %30'unu metabolize edebiliyorken oral fruktoz yükünün %70'ini metabolize edebildiği belirtilmektedir. Ancak kana geçen yüksek miktarda fruktozun kontrolsüz şekilde hepatositlere alımı sonrası oluşan kontrolsüz fruktoz metabolizmasının karaciğer toksisitesine yol açabileceği de öne sürülmektedir. Bu duruma yönelik olarak *Jang ve arkadaşları (2018:358,359) tarafından;* karaciğer ATP'sinin tükenmesine (KHK, ATP'yi tükettiği için) veya lipogeneze (fruktoz katabolizması glikolizin düzenlenmiş anahtar basamağı olan fosfofruktokinazı atlayarak kontrolsüz şekilde trioz kaynağı sağladığı için) yol açması öne sürülmektedir. Bu söz konusu kontrolsüz fruktoz metabolizması; aynı zamanda fruktozu, glikoza göre daha hızlı bir şekilde, karaciğerde lipogenez için asetil-CoA ve gliserol-3-fosfat kaynağı haline getirmektedir. *Böylece aşırı fruktoz, karaciğerde lipogenez için hazır bir karbon kaynağı oluşturmakta ve fruktoz metabolizması bu aşamada yine düzenlenemediğinden glikoliz ürünlerinin fazla*

miktarda üretilmesine bağlı olarak yağ asitleri sentezinin de artışına yol açmaktadır. Artan yağ asitleri sentezine paralel olarak ise kan dolaşımındaki yağ asitleri ve depo lipitleri miktarı da artış göstermektedir. Bu artış da adipoz doku dışı diğer vücut dokularında yağ asitlerinin artan üretimine bağlı olarak hücrelerin insülin duyarlılığını azaltan lipotoksisiteye neden olabilmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında sınırsız ve kontrolsüz olarak gerçekleşen hepatik fruktoz metabolizmasında oluşan aşırı fruktoz yükünün; heksoz ve trioza fosfat havuzlarında büyük ve hızlı artışlara neden olabileceği ve ayrıca potansiyel olarak glikoliz, glikojenez, glukoneojenez, lipogenez ve oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere tüm merkezi karbon metabolik yolları için sonuçları öngörülemez substrat artışları anlamına geldiği öne sürülmektedir. Glikoz ve fruktoz alımının hormon salınımları üzerinde de bazı temel farklar olduğu ortaya atılmıştır. İnsülin salınımı, glukoz stimülasyonu ile gerçekleşen bir hormonal mekanizmadır. İnsülin salınımı, beraberinde leptin (tokluk hormonu) hormonu salınımını da tetikler ve bu durum doğal olarak grelin hormonunun (açlık hormonu) salınımını inhibe eder. Sonuç olarak glikoz alımı sonrası, tokluk merkezi uyarılır ve yeme davranışının son bulması sağlanır. Ancak fruktoz alımında insülin salınımı uyarılmadığından leptin salgılanamaz ve tokluk hissinin sağlanamadığı görülür. Bu nedenle bireylerin yemek yemeye devam ettiği ve bu durumun obeziteye zemin hazırladığı savunulmaktadır (Arslan ve Şanlıer, 2016:152), (Jang vd., 2018:359), (Tappy, 2018:2), (Yılmaz ve Öngün-Yılmaz, 2019:51), (Örek ve Mertoğlu, 2020:374).

Ancak fruktozun önemli metabolik etkileri sadece bunlarla sınırlı değildir. Ayrıca fruktozun, karaciğerde glikoz alımı ve glikojen sentezi için güçlü ve akut bir regülatör olduğu ve glikoz metabolizmasının temel enzimi olan glukokinazın aktivitesini de kontrol edebildiği bilinmektedir. Bu nedenle karbonhidrat içeren bir öğüne uygun miktarda fruktozun dahil edilmesi ile glukoz toleransının artış gösterdiği de rapor edilmiştir. Bu yönde yapılan çeşitli çalışmalar, *glikoz yönünden zengin diyetle beslenme sırasında diyete az miktar fruktoz eklenmesinin; insanlarda karaciğerde oluşan glikojen sentezini arttırdığını ve özellikle Tip 2 diyabetli kişilerde glisemik yanıtı azalttığını* ortaya koymuştur. Bu iyi yönde oluşan gelişmenin nedeni olarak ise, temel olarak karaciğere alınan glikoz miktarının artışına karşılık meydana gelen *hepatik glukokinaz aktivasyonunun aracılık ediyor olması* gösterilmektedir (İşgüzar ve Akbulut, 2016:36), (KOCAMAN, 2019:9).

Fruktoz metabolizmasının glikoz metabolizmasından önemli farklarından bir tanesi de metabolizma sonucu ürik asit seviyesini yükseltebilmesidir. Ürik asit seviyelerini yükselttiği bilinen tek şeker fruktozdur. Daha önce fruktokinazın negatif geri besleme sistemine sahip olmadığını belirtmiştik.

Fosfofruktokinaz'ın bu kontrolsüz aktivitesi sonucunda hücre içi ATP miktarı ve buna bağlı olarak hücre içi fosfat konsantrasyonu da düşmektedir. Hücre içi fosfat konsantrasyonundaki düşme, *adenosin monofosfatı (AMP) inosin monofosfata (IMP) dönüştüren AMP deaminaz enzimini aktive ederek ürik asit oluşumuna yol açmaktadır*. Yapılan çeşitli çalışmalar fruktoz bakımından yüksek diyetle beslenen deneklerde fruktozun ayrıca ürik asidin amino asit öncüllerinden sentezini de uyararak açlık serum ürik asit seviyelerinde artışlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ürik asit bir fruktoz degradasyonu ürünüdür. Bunun yanı sıra transkripsiyon faktörü ChREBP'nin aktivasyonunu sağlayarak; *fruktokinazın*, transkripsiyonel aktivasyonunu da tetikleyebilir. Yapılan çalışmalarda serum ürik asit konsantrasyonunun fruktoz alımından yaklaşık 1 saat içinde 2 mg/dL'e kadar yükselebildiğini ortaya koymaktadır. Fruktoz metabolizmasının son noktası olarak ise; karaciğer ve karaciğer dışı dokularda üretilen ve salınan glukoz, laktat veya yağ asitleri formuna oksidasyonudur. Örnek olarak egzersiz sırasında kaslarda fruktozun laktata dönüşümü ve ardından iskelet kasında laktat oksidasyonu fruktozun atılması için ana yollardan biri olarak gösterilmektedir (KOCAMAN, 2019:9,10), (Örek ve Mertoğlu, 2020:374).

Fruktoz vazgeçilebilir bir besindir, ancak bağırsak fruktoz taşıyıcılarının ve splanknik fruktolitik ve lipojenik enzimlerin diyet fruktoz içeren kalorili tatlandırıcılar tarafından hızlı bir şekilde indüklenmesi nedeniyle enerjisi çok verimli bir şekilde de depolanabilir. Aynı zamanda fruktoz, testis ve seminal veziküller, plasenta, karaciğer, kas ve beyin dahil olmak üzere birçok doku ve organda glikozdan polyol yolağı ("aldoz redüktaz yolu" olarak da adlandırılır) yoluyla endojen olarak da sentezlenebilir. Kısaca bu yolda, önce bir NADPH molekülü kullanılarak glikozun indirgenmesi ile sorbitol oluşturulur; ardından bir mol NADH üretimi ile sorbitolün fruktoza oksidasyonu sağlanır (Tappy, 2018:1,3).

SONUÇ

Günümüzde sıkça kullanılan tatlandırıcılar dikkate alındığında sağlık üzerindeki etkilerinin ana odağa alındığı çalışmaların büyük çoğunluğu, fruktoz içermesi yönünden özellikle *yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)* üzerine yoğunlaşmıştır (Çantay ve İçli, 2020:79).

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'nin 1980'li yıllardan itibaren oluşan popülaritesi, *2004 yılında Bray ve arkadaşlarının yaptığı çalışma neticesinde ortaya atılan HFCS ve obezite arasındaki nedensel bağlantı iddiası sonrası tehlikeye girmiştir. Bray ve arkadaşları (2004), yaptıkları çalışmada özellikle gıdalara eklenen şekerlerin büyük bir bölümünü oluşturan HFCS'nin piyasaya*

sürölmesiyle, obezite prevalansında görölen yükselişin arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Bu alışma sonrası özellikle 2004 yılından sonra HFCS gibi şekerlerin eklendiği içecekler ile obezite, kardiyovasköler hastalıklar, metabolik sendrom, kan basıncı, trigliserit seviyeleri ve inflamasyon belirteçlerinde artış arasında bir korelasyonun gerçekleştiğini ortaya koyan çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'nun sağlık üzerinde meydana getirdiği olumsuzluklara dair endişelerin temelinde; genellikle içeriğindeki fruktozun, açlık ve metabolizma üzerinde oluşturduğu birtakım etkilerin olduğu düşünölmektedir (Bray vd., 2004:537-543), (Aşıcı vd., 2020:58).

REFERANSLAR

1. Arslan, S. ve Şanlıer, N. (2016). Fruktoz ve sağlık. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 150-158. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mersinsbd/issue/27293/287363>.
2. Aşıcı, N., Oturak, G. ve Ekerbiçer, H. (2020). Geçmişten Günümüze Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ve Sağlık Etkileri Üzerine Bir Derleme. *Sakarya Medical Journal*. Doi: 10.31832/smj.747226.
3. Bray, G.A., Nielsen, S.J., and Popkin, B.M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 537-543. Doi:10.1093/ajcn/79.4.537.
4. Çantay, G. and İçli, N. (2020). The Determination of Usage Prevalance of Corn Syrups in Processed Food Products in Turkey and Health Risks. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10. 78-83. Doi: 10.31067/0.2018.95.
5. İşgüzar, Y. ve Akbulut, G. (2016). Yüksek Fruktoz Tüketimi ve Kanser. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(2), 35-40. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ikcusbfd/issue/25687/106528>.
6. Jang, C., Hui, S., Lu, W., Cowan, A.J., Morscher, R.J., Lee, G., Liu, W., Tesz, G.J., Birnbaum, M.J. and Rabinowitz, J.D. (2018). The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell metabolism*, 27(2), 351–361.e3. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.016>.
7. Kapar Yılmaz, E., Akbayrak, A. and Bayraç, C. (2021). An Optimization Study for Laboratory Scale Production of Glucose Syrup from Potato, Wheat, and Maize Starch. *Akademik Gıda*, 19(4), 364-372. Doi: 10.24323/akademik-gida.1050746.
8. Örek, Y. ve Mertoğlu, C. (2020). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun İnsan Sağlığına Etkileri. *Van Medical Journal*, 27(3), 371-382. Doi: 10.5505/vtd.2020.19981.
9. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı (2022). Tarım ve Orman Bakanlığından: Türk Gıda Kodeksi Şeker Tebliği (Tebliğ No: 2022/10). 20 Ağustos 2022 Cumartesi tarihli ve 31929 nolu Resmî Gazete’de yayınlanmıştır. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/08/20220820-3.htm> adresinden 27 Temmuz 2023 tarihinde alınmıştır.
10. Tappy, L. (2018). Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *The Journal of Experimental Biology*, 221(Suppl 1), jeb164202. Doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.164202>.

- 11.TR: KOCAMAN, K. (2019). *Yüksek fruktozla beslenen ratlarda kuersetinin karaciğer fgf21 ifadelenmesi ve pgc1a düzeyi üzerine etkileri*. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. Retrieved from <https://avesis.gazi.edu.tr/proje/d4a761ef-3380-4b19-96ff-5c2811e16237/yuksekk-fruktoz-diyeti-ile-beslenen-ratlarda-kuersetinin-karaciger-fgf21-ekspresyonu-ve-pgc1a-duzeyi-uzerine-etkileri>.
- 12.TR: YILMAZ, E. K. (2019). *Patates, buğday ve mısır nişastasından yüksek dekstroz eşdeğerliğine sahip glikoz şurubu eldesi*. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Karaman. Retrieved from <https://hdl.handle.net/11492/4417>.
- 13.Turhan B. ve Saka M. (2016). Herediter Fruktoz İntoleransında Beslenme. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(3): 253-258. Retrieved from <https://guncel.tgv.org.tr/journal/67/pdf/100476.pdf>.
- 14.Yılmaz, H.K. ve Öngün Yılmaz, H. (2019). Fruktoz Tüketimi ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 50-57. Retrieved from <http://cusbed.cumhuriyet.edu.tr/tr/pub/issue/48978/574564>.
- 15.Yürük, A.A. ve Nergiz-Ünal, R. (2019). Diyetle Alınan Fruktozun Kronik Hastalıkların Gelişmesinde ve Prognozunda Etkisi Var mıdır? *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 27(1), 63-78. Doi: <https://doi.org/10.26650/FNJJN346677>.

Bölüm 43

Leptin ve Leptin Direnci

Suat AKINA¹

¹ Doç. Dr.,Canakkale Onsekiz Mart University, Health Service Vocational College, Canakkale, Turkey.
suatakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

ÖZET

1994 yılında leptinin bir adipokin olarak keşfedilmesinden bu yana, leptinle ilgili araştırmalarda çok fazla ilerleme kaydedilmiştir. Peptit hormonu leptin gıda alımını, vücut kütleini ve üreme fonksiyonunu düzenler ve fetal büyüme, proinflatuar immün yanıtlar, anjiyogenez ve lipolizde rol oynar. Leptin, obez (ob) geninin bir ürünüdür ve beyaz yağ dokusundaki yağ hücrelerinden sentezlenip salgılandıktan sonra, leptin reseptörü (LEP-R) olarak adlandırılan ilgili reseptörüne bağlanır ve onu aktive eder. Hipotalamus olmak üzere merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak enerji homeostazında, nöroendokrin fonksiyonda ve metabolizmasında etkin bir rol oynar. Leptin direnci obezite için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Leptin direnci, tokluğun azalması, besinlerin aşırı tüketimi ve toplam vücut kütleinin artması ile karakterize edilir. Bu durum genellikle obeziteye yol açar ve bu da eksojen leptinin terapötik bir ajan olarak kullanılmasının etkinliğini azaltır. Bu derlemede, leptin etkisi, leptin sinyali ve leptin direncinin rolünü vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Leptin Biyolojisi, Leptin Fonksiyonu, Leptin Sinyali, Leptin Direnci, Enerji Homeostazı

GİRİŞ

Son yıllarda obezite insidansında önemli bir artış kaydedilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre 1980 ve 2008 yılları arasında dünya genelinde obezite iki katına çıkmıştır ve 2014 yılı itibarıyla en az 600 milyon yetişkinin obez olduğu tahmin edilmektedir. Obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve birçok kanser türünü içeren sayısız komorbidite ile çok yakından ilişkilidir. Obezitenin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, obezite ile mücadelede acil ve kritik bir öneme sahiptir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; Li & Li, 2016).

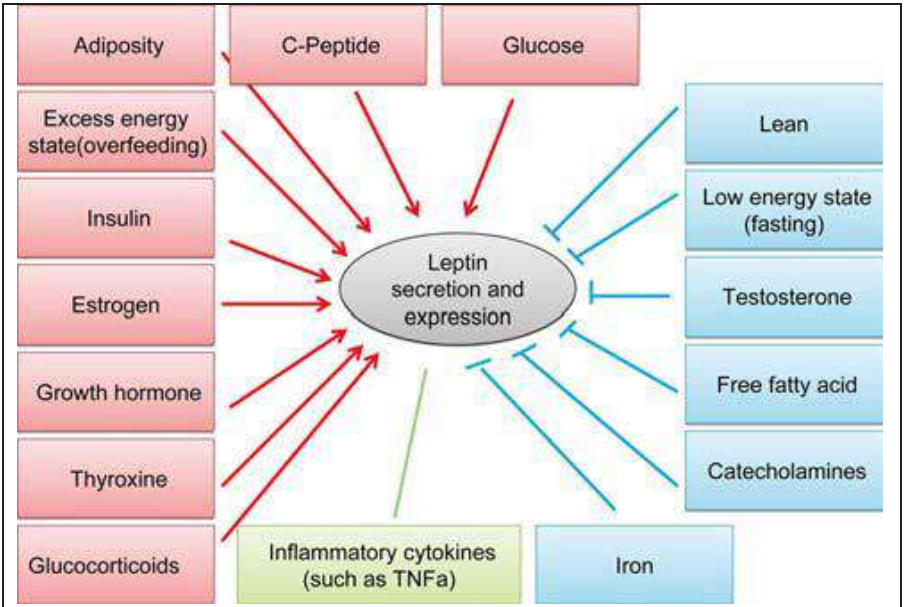
1994 yılında Zhang ve arkadaşları genetik olarak obez (ob/ob) fareleri karakterize ettikten sonra leptini obez (ob) geninin ürünü olarak tanımladılar. Bu faktör ertesi yıl Yunanca ince anlamına gelen *leptos* kelimesinden türetilerek leptin olarak adlandırılmıştır (Rexford S. Ahima & Flier, 2000). Leptin gıda alımını, vücut kütlelerini, üreme fonksiyonlarını düzenler ve fetal büyüme, proinflatuar immün yanıtlar, anjiyogenez ve lipolizde hayati bir rol oynar. Çalışmalar, dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun açlık veya enerji kısıtlaması sırasında azaldığını, ancak yeniden beslenme, aşırı beslenme ve cerrahi stres sırasında arttığını göstermiştir. Bu etkiler, çeşitli yolların vücut kütlelerini korumak için leptin sinyal sistemini nasıl düzenlediğine dair genel bir bakış sağlar. Örneğin, yağ hücreleri arttığında, leptin seviyeleri orantılı olarak artar, ardından beyindeki leptin reseptörlerine (LEP-R) bağlanarak gıda alımını engellemek ve enerji harcamasını artırmak için sinyaller gönderir. Bununla birlikte, pozitif enerji dengesi (yani kalori alımının enerji harcamasını aşması) kritik dönemler boyunca sürdürüldüğünde kilo alımı görülür (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Li & Li, 2016).

Bu derlemede, leptin fonksiyonu, leptin sinyali ve leptin direncinin altında yatan olası mekanizmaların anlaşılmasındaki son gelişmeleri incelemektir.

LEPTİN BİYOLOJİSİ

Leptin, adipoz dokudan salınan ve obez (ob) geni tarafından kodlanan bir peptid hormonudur. Leptinin rolü klasik olarak iştahın, nöroendokrin fonksiyonun ve enerji homeostazının düzenlenmesinde tanımlanırken, diğer bazı fizyolojik süreçleri de etkilediği görülmektedir. Bunlar arasında metabolizma, endokrin düzenleme ve bağışıklık fonksiyonu yer almakta olup, diğer olası fonksiyonları halen tanımlanmayı beklemektedir (D'Souza, Neumann, Glavas, & Kieffer, 2017; Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016). Leptin anormallikleri, başta obezite olmak üzere çeşitli metabolik sendromlarla ilişkilidir. Leptin fizyolojisinin incelenmesi, enerji homeostazını anlamamıza katkıda bulunmuştur ve büyüyen obezite salgınına etkili bir

tedavi ve çözüm geliştirmede önemli bir rol oynaması muhtemel görünmektedir. Toplam vücut yağ kütlesi endeksi (BMI), metabolik hormonlar ve cinsiyet, dolaşımdaki plazma leptin konsantrasyonları üzerinde en büyük etkiye sahip faktörlerdir. Kadınlar, erkeklere kıyasla daha yüksek dolaşımdaki leptin seviyelerine sahiptir (Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016; Obradovic et al., 2021). Hormonlar (insülin, östrojen, glukokortikoidler vb.), metabolitler (glukoz, yağ asidi vb.) ve enflamatuar sitokinler gibi diğer faktörler de leptin salgılanmasını ve ekspresyonunu etkiler (Şekil 1). Ayrıca, leptin seviyeleri sirkadiyen bir ritim gösterir; en düşük seviyeler öğlen ile öğleden sonra arasında, en yüksek seviyeler ise gece yarısı ile sabahın erken saatleri arasında görülür (Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016; Triantafyllou, Paschou, & Mantzoros, 2016).



Şekil 1: Dolaşımdaki leptin seviyelerini düzenleyen faktörler. Notlar: Kırmızı kutular leptin salgılanmasını ve ekspresyonunu teşvik eden faktörleri göstermektedir. Mavi kutular leptin seviyesini baskılayan faktörleri göstermektedir. Yeşil kutu, leptin seviyesini mikro çevreye göre farklı şekilde etkileyen faktörü göstermektedir (Li & Li, 2016).

Tartaglia ve arkadaşları, bir ekspresyon klonlama stratejisi kullanarak fare koroid pleksusundan leptin reseptörünü (Ob-R) izole eden ilk kişilerdir. Başlangıçta klonlanan reseptörün dizilimi ve ifadesi db/db farelerde normal olduğundan, db mutasyonunun farklı bir reseptörü veya alternatif olarak

eklenmiş bir izoformu etkilediğini öngörmüşlerdir. İkinci açıklamanın doğru olduğu hızla kanıtlanmıştır. Ob-R mRNA'nın çoklu ek varyantları en az altı leptin reseptör izoformunu kodlar. Leptin reseptörü, interlökin 6 (IL-6), lösemi inhibitör faktör (LIF), granülosit-koloni uyarıcı faktör (GCSF) ve glikoprotein reseptörlerini içeren sınıf 1 sitokin reseptörleri ailesine aittir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Hussain & Khan, 2017). Leptin reseptör izoformları amino terminalde aynı hücre dışı ligand bağlayıcı alanı paylaşır ancak karboksi terminalde farklılık gösterir. Beş izoform, Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd ve Ob-Rf transmembran alanlara sahiptir; ancak sadece Ob-Rb (uzun reseptör izoformu) JAK (janus kinaz)-STAT (sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri) sinyal iletim yolunun aktivasyonu için gerekli hücre içi motifleri içerir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016) .

ObRb'nin ve daha az ölçüde ObRa'nın aktivasyonu, MAP kinaz gibi STAT dışındaki yollara JAK'a bağlı sinyali teşvik eder ve leptin etkisinde bu farklı sinyal olaylarının göreceli önemi bilinmemektedir. Leptin, Ob-R homodimerine yüksek afinite (nanomolar aralık) ile bağlanarak JAK2'nin aktivasyonuna yol açar. Ob-Rb'nin diğer reseptör izoformları ile heterodimer oluşturup oluşturamadığı bilinmemektedir. Ob-Re, transmembran ve hücre içi alanlardan yoksundur ve çözünebilir bir reseptör olarak dolaşır (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016; Triantafyllou et al., 2016).

LEPTİN SİNYALİ

Leptinin, *LepRb*'ye bağlanması, janus kinaz 2 (JAK2)/sinyal transdüser ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), src homoloji-2 içeren protein tirozin fosfataz 2 (SHP2)/ büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2 (Grb2)/ mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) insülin reseptör substratları (IRS)/fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K)/ rapamisininin memeli hedefi (mTOR), Forkhead box-O transkripsiyon faktörü 1(FoxO1), 50 adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) ve diğerleri dahil olmak üzere bir dizi sinyal yolunu aktive eder. Bu yollar, leptinin işlevine tam olarak aracılık etmek için sinerjik olarak hareket eder (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Li & Li, 2016).

LEPTİN DİRENCİ

"Leptin direnci" terimi, 1994 yılında leptinin keşfedilmesinden kısa bir süre sonra ortaya atılmıştır. Leptin direnci kavramı, obezite durumundan

kaynaklanan süreçlerin leptinin etkilerini bozduğunu, böylece obezitenin oluşumuna katkıda bulunduğunu ve eksojen leptin kullanımıyla tedavinin potansiyel etkinliğini engellediğini ima eder (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Balland & Cowley, 2015; Li & Li, 2016). Leptin direnci, leptinin hedef hücrelere ulaşmaması, LEP-R ekspresyonunun azalması veya LEP-R sinyalizasyonunun bozulması nedeniyle ortaya çıkar. Muhtemelen leptin direncine yol açabilecek bir dizi moleküler ve genetik mekanizma vardır. Nadir olmakla birlikte, leptin ve reseptörlerini kodlayan genlerde işlev kaybı mutasyonları tespit edilmiştir. Daha yaygın mekanizmalar muhtemelen leptin sentezini düzenleyen yollardaki kusurları içermektedir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Li & Li, 2016; Pérez-Pérez et al., 2017; Triantafyllou et al., 2016). Leptin konsantrasyonları doğrudan Ob gen transkripsiyonuna bağlıdır ve bu da adiposit boyutu ve lipid içeriği ile ilişkilidir. Bu faktörlerin mekanik olarak nasıl bağlantılı olduğu veya leptin direncini tetiklemek için bu tür yolların nasıl değiştirildiği tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, yeme davranışları ve sirkadiyen ritim de dahil olmak üzere ek dış uyaranlar leptin ekspresyonunda rol oynayabilir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; Balland & Cowley, 2015; D'Souza et al., 2017; Jin et al., 2023; Li & Li, 2016). Leptinin Kan Beyin Bariyeri (KBB) boyunca taşınmasının azalmasının leptin direncine yol açabileceği gösterilmiştir. KBB'deki mikrokapiller damarlar, leptini bağlayan ve sinir sistemine taşıyan kısa kesilmiş LEP-R formundadır. Plazma leptin seviyeleri 25-30 ng/mL aralığının üzerine çıksa bile, beyin omurilik sıvısındaki leptin konsantrasyonunun daha fazla artmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, aşırı plazma leptin seviyelerinin KBB geçirgenliğinde azalmaya neden olabileceği görülmektedir (Balland & Cowley, 2015; Mechanick, Zhao, & Garvey, 2018; Obradovic et al., 2021; Pérez-Pérez et al., 2017).

Leptinin iştah ve vücut kütlesi üzerindeki etkilerinin bulunmadığı daha nüanslı veya seçici bir leptin direnci (SLD) şekli de tanımlanmıştır. Yine de leptinin sempatik sinir sistemi üzerindeki sonuçları bilinmektedir. İlginç bir şekilde, SLD, iştah, termojenez ve vücut kütlesinde leptine verilen yanıtlardaki değişikliklere rağmen, böbrekte sempatik sinir aktivitesinin (SSA) korunmasını ve obezitede leptin etkisine normal kan basıncı (KB) yanıtlarını karakterize eder. SLD gelişimi için birbiriyle örtüşen iki potansiyel patojenik mekanizma önerilmiştir. Birincisi, evrensel leptin etkisinin aksine seçiciliğe aracılık eden diferansiyel leptin moleküler sinyal yollarındaki kusurlar ve ikincisi, beyin bölgesine özgü leptin eylemlerini düzenleyen süreçlerdeki kusurlar (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Leggio et al., 2014; Li & Li, 2016; Van Doorn, Macht, Grillo, & Reagan, 2017).

Dahası, son çalışmalar beklenmedik bir şekilde beyin renin-anjiyotensin sisteminin (RAS), leptinin gıda alımı üzerindeki etkilerinin yokluğunda böbrek ve kahverengi yağ dokusu (KYD) termojenik SSA üzerindeki leptin etkilerine aracılık ettiğini öne sürmektedir. Bu bulgular, beyin RAS aktivitesinin yükselmesi veya azalmasının, gıda alımında leptinin neden olduğu azalma üzerinde hiçbir etkisi olmadan, KB ve enerji harcaması üzerindeki leptin etkilerini düzenleyebileceğini ima etmektedir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Hussain & Khan, 2017; Jin et al., 2023; Li & Li, 2016; Pérez-Pérez et al., 2017). KYD termojenezi, leptin tarafından merkezi LEP-R aracılığıyla uyarılır ve öncelikle sempatik sinir sistemi üzerinden etki eder. Birkaç hipotalamik bölge (DMH, preoptik alan (POA), paraventricüler çekirdek (PVN), VMH, ARC) ve ayrıca nükleus traktus solitarius (NTS) gibi bazı ekstra hipotalamik bölgeler leptinle indüklenen termojeneze katılır. KYD'nun sempatik düzenlenmesi, vagal bilgi alan ve hipotalamik alanlara ve beyin sapına yakın projeksiyon yapan NTS nöronlarını içerir. NTS nöronları LEP-R'ye sahip olduğundan, NTS'ye spesifik bir leptin uygulaması, gıda alımında bir azalma ile birlikte vücut kütlelerinde bir düşüşe yol açar (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Leggio et al., 2014; Li & Li, 2016).

Hipotalamustaki nöronlar üzerindeki leptin etkilerinin/direncinin yanı sıra, bazı ekstra hipotalamik beyin bölgelerine uzanan bir SLR tanımlanmıştır. Diğer hipotalamik ve ekstrapitalamik çekirdekler leptine duyarlı kalırken, Diyetle indüklenen obez (DIO) farelerinin ARC'sinde SLD gösterilmiştir. DIO bölgeye özgü leptin direncine neden olsa da, MSS'de leptinin sürekli aşırı ekspresyonu araştırılan her beyin bölgesinde leptin direncine neden olmuştur. Bu, SLD'nin DIO'ya özgü olduğunu ve yüksek leptin maruziyetinin neden olduğu spesifik olmayan bir merkezi nöral yanıt olmadığını göstermektedir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Balland & Cowley, 2015; Li & Li, 2016; Obradovic et al., 2021; Van Doorn et al., 2017).

Ayrıca, tek spesifik bölge olarak ARC'de etki ederek SSA'da iyileşmeye neden olan insülinin aksine, leptin, hepsi paraventricüler çekirdek (PVN)'de etkileşime giriyor gibi görünen birkaç hipotalamik bölgede harekete geçer (Li & Li, 2016; Van Doorn et al., 2017). Obezite durumlarında insülin ve leptinin ana etkileri cinsel açıdan dimorfik değişiklikleri içerir. Obez insan popülasyonunda cinsel dimorfizm ve sempatiklik arasındaki bağlantıya ilişkin son gözlemler, zayıf kadınlarda leptin ve insülinin SSA ve/veya KB'yi artırma etkilerini kısıtlayan çeşitli varyasyonların mevcut olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlardan ilki, leptinin yalnızca proöstrus döneminde, yüksek östrojen konsantrasyonlarının sinerjik etkisiyle SSA'yı artırmasıdır. İkincisi ise leptin ve

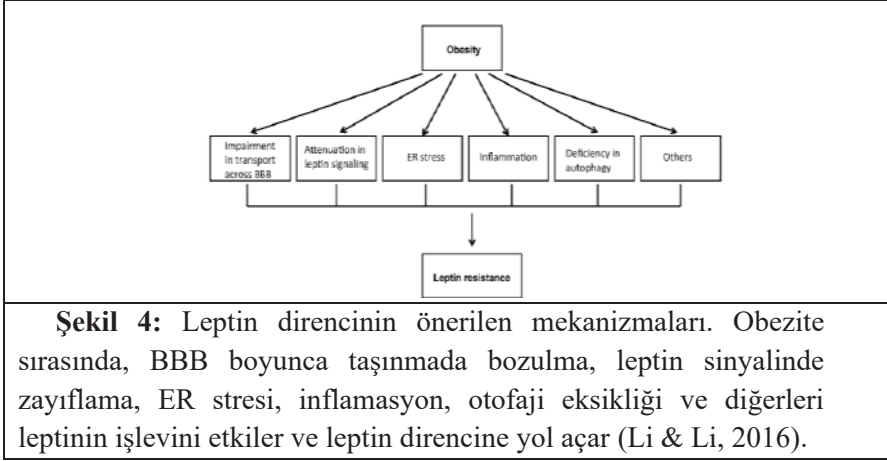
insülinin SSA artışını indüklememesi, erkeklerde indüklenirken kadınlarda vazokonstriksiyona ve KB yükselmesine yol açmasıdır (R. S. Ahima & Osei, 2004; Balland & Cowley, 2015; D'Souza et al., 2017; Li & Li, 2016).

Ayrıca, obez erkeklerde, obez kadınlardan farklı olarak, insüline karşı sempatoeksitatör yanıt artmakta ve bu yanıt ortadan kalkmaktadır. Leptin ve sempatoeksitatör yanıtı ile ilgili olarak, obez erkeklerde de korunur veya artar. Buna karşılık, obez kadınlarda üreme döngüsü bozulur ve leptine karşı sempatoeksitatör yanıt sınırlıdır. Bu muhtemelen PVN'ye giren nöropeptid Y (NPY) ve proopiomelanocortin (POMC)'deki cinsel açıdan dimorfik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Obez erkeklerde, uyarıcı PVN ve NPY sempatoinhibitör yanıtı ortadan kalkar ve PVN'ye POMC girişi, muhtemelen insülin tarafından indüklenen ARC ve POMC'nin artan hücresel sinyali nedeniyle yükselir (R. S. Ahima & Osei, 2004; Li & Li, 2016; Obradovic et al., 2021; Triantafyllou et al., 2016; Van Doorn et al., 2017).

Tersine, obez kadınlarda uyarıcı NPY sempatoinhibitör yanıtı korunur ve insülin tarafından inhibe edilmez ve POMC insülin duyarlılığı da azalabilir. Şimdiye kadar, obezitenin neden olduğu cinsel dimorfik değişikliklerin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Obez erkeklerde obez kadınlara kıyasla hipertansif olmayan RAS dalının aksine hipertansif yolla NPY'nin önemli ölçüde baskılanmasının ve önemli ölçüde POMC uyarılmasının önemli olabileceğine dair bir hipotez vardır. Bununla birlikte, ARC, NPY veya POMC üzerindeki insülin ve leptin eylemlerinin temelindeki ve obez kadınlarda susturulan kesin mekanizmalar henüz tam olarak keşfedilmemiştir (Rexford S. Ahima & Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; Li & Li, 2016; Mechanick et al., 2018).

1994'te leptinin keşfedilmesinden bu yana, insanlar leptinin obeziteyle mücadele etmesine yönelik yüksek beklenti içindedir. Aslında, leptin replasman tedavisi lipodistrofi, hipotalamik amenore ve konjenital leptin eksikliği (KLE) gibi leptin eksikliği durumlarında nöroendokrin ve metabolik anormallikleri iyileştirebilir veya normalleştirebilir. Amylin Pharmaceuticals tarafından geliştirilen insan hormonu leptinin bir analogu olan metreleptin, 2014 yılında ABD'de lipodistrofi gibi leptin eksikliğiyle ilişkili hastalıklarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Bununla birlikte, çoğu vakalarda, obez bireyler yüksek plazma leptin konsantrasyonlarına sahiptir (D'Souza et al., 2017; Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016). Ekzojen leptin uygulaması, insan obezitesinin çoğunda kilo azaltma üzerinde zayıf etki gösterir. Bu olgu leptin direnci olarak adlandırılır. Leptin direncinin altında yatan mekanizmalar çok faktörlü ve karmaşıktır. Leptin taşınmasında bozulma, leptin sinyalizasyonunda zayıflama, endoplazmik retikulum (ER) stresi, otofaji ve enflamasyon, obezite ile ilişkili leptin direncinin en yaygın önerilen nedenleridir (**Şekil 2**) (Rexford S. Ahima &

Flier, 2000; R. S. Ahima & Osei, 2004; D'Souza et al., 2017; Hussain & Khan, 2017; Li & Li, 2016).



Şekil 4: Leptin direncinin önerilen mekanizmaları. Obezite sırasında, BBB boyunca taşınmada bozulma, leptin sinyalinde zayıflama, ER stresi, inflamasyon, otofaji eksikliği ve diğerleri leptinin işlevini etkiler ve leptin direncine yol açar (Li & Li, 2016).

SONUÇ

Araştırmalar devam ettikçe, leptinin etkileri ve leptin direncinin mekanizmaları hakkında birçok ilerleme kaydedilmiştir. Bununla birlikte, hala ele alınması gereken birçok konu vardır. Öncelikle, kısa formlu leptin reseptörlerinin işlevini ve leptinin periferik dokulardaki doğrudan işlevini tanımlamamız gerekir. İkinci olarak, leptinin aşağı akışındaki farklı yolların (STAT3, PI3K, ERK, FoxO1, AMPK, vb.) enerji homeostazının ve diğer işlevlerin düzenlenmesinde özel olarak veya koordineli olarak nasıl hareket ettiği. Leptin sinyalizasyonunun belirli aşağı akış yolu *LepRb* eksprese eden nöronların ve nöral devrelerin ayrı alt popülasyonlarında farklı şekilde tepki verir. Bu nöronların ve nöral devrelerin leptin ile çapraz etkileşime giren çeşitli hormonal nöronal ve metabolik sinyallerin kontrolünde enerji homeostazına ve vücut ağırlığına nasıl aracılık ettiğini anatomik ve biyokimyasal olarak karakterize etmek büyük önem taşımaktadır. Üçüncü olarak, "leptin direnci"nin tam tanımının netleştirilmesi önemlidir. Ayrıca, obezite ve leptin direnci yakından ilişkili olduğundan, açıklığa kavuşturulması gereken önemli bir konu da obezite ve leptin direnci arasındaki nedensel ve koşullu ilişkidir. Ve son olarak ama en önemlisi, yeni terapötik ilaçların araştırılması, leptin etkisinin giderek daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına dayanmaktadır. Leptin direnci obezite için önemli bir risk faktörü olduğundan, ancak obez bireylerin büyük çoğunluğu leptine dirençli veya toleranslı olduğundan, leptin duyarlılığını artırmaya yönelik etkili önlemleri incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Leptin. *Annual Review of Physiology*, 62(1), 413-437. doi:10.1146/annurev.physiol.62.1.413
2. Ahima, R. S., & Osei, S. Y. (2004). Leptin signaling. *Physiol Behav*, 81(2), 223-241. doi:10.1016/j.physbeh.2004.02.014
3. Balland, E., & Cowley, M. A. (2015). New insights in leptin resistance mechanisms in mice. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 39, 59-65. doi:https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.09.004
4. D'Souza, A. M., Neumann, U. H., Glavas, M. M., & Kieffer, T. J. (2017). The glucoregulatory actions of leptin. *Molecular Metabolism*, 6(9), 1052-1065. doi:https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011
5. Hussain, Z., & Khan, J. A. (2017). Food intake regulation by leptin: Mechanisms mediating gluconeogenesis and energy expenditure. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(10), 940-944. doi:https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.09.003
6. Jin, W., Tu, F., Dong, F., Deng, Q., Abudureyimu, M., Yu, W., Ren, J. (2023). Interplay between obesity and aging on myocardial geometry and function: Role of leptin-STAT3-stress signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1867(2), 130281. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130281
7. Leggio, A., Catalano, S., De Marco, R., Barone, I., Andò, S., & Liguori, A. (2014). Therapeutic potential of leptin receptor modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 97-105. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.048
8. Li, S., & Li, X. (2016). Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science Bulletin*, 61(19), 1480-1488. doi:https://doi.org /10.1007/s11434-015-0951-4
9. Mechanick, J. I., Zhao, S., & Garvey, W. T. (2018). Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Global Heart*, 13(2), 113-127. doi:https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.10.003
10. Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. 12. doi:10.3389/fendo.2021.585887
11. Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Fernández-Riejos, P., Martín-González, J., Segura-Egea, J. J., & Sánchez-Margalet, V. (2017). Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 35, 71-84. doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001

12. Triantafyllou, G. A., Paschou, S. A., & Mantzoros, C. S. (2016). Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45(3), 633-645. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.012>
13. Van Doorn, C., Macht, V. A., Grillo, C. A., & Reagan, L. P. (2017). Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits. *Physiology & Behavior*, 176, 207-213. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.002>

Bölüm 44

Aile Hekimliği Pratiğinde Adolesan Dönemi Koruyucu Hekimlik Uygulamaları

Yıldız BÜYÜKDERELİ ATADAĞ¹

¹ Uzm. Dr, Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Gaziantep

ÖZET

Koruyucu hekimlik, birinci basamak sağlık hizmetlerinin en önemli görevlerinden biridir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemli görev üstlenen aile hekimlerinin kayıtlı nüfuslarındaki adolesans dönemindeki kişileri en az yılda bir kez izlemesi gerekmektedir. Adolesan dönemi fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan birçok değişimin hızla gerçekleştiği özel bir dönemdir.. Puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin geliştiği, seksüel maturasyon ve üreme yeteneğinin oluştuğu çocukluktan yetişkinliğe geçişin olduğu hayat bölümüdür. Ergenlerin yaşamın diğer evrelerinde olabileceği gibi akut ve kronik tıbbi sorunları olabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, adolesanlarda görülen sağlık problemlerinin çoğu önlenabilir niteliktedir. Sağlık sistemlerinin ilk temas noktası olması nedeniyle; Aile Hekimlerine bu noktada önemli görevler düşmektedir.

Koruyucu hekimlik, birinci basamak sağlık hizmetlerinin en önemli görevlerinden biridir. Hastalıkların oluşmadan önce önlenmesi, tedaviden daha kolay ve daha ekonomiktir (Engin, 2005). Koruyucu hekimlik, sağlık sistemindeki birçok sorunu çözer ve etkin bir şekilde maliyetleri düşürür. Sağlık harcamalarını azaltır, klinik başvuruları kontrol altında tutar, hastanelerin sıklığına önler ve radikal tedavilere olan ihtiyacı azaltır (Nguyen VAT ve ark, 2019). Ülkelerin gelişmişlik kriterlerinden biri olan toplum sağlığı kalitesinin yükselmesinde koruyucu hekimliğin rolü büyüktür (Zeng ve ark, 2020).

Adolesan dönemi fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan birçok değişimin hızla gerçekleştiği özel bir dönemdir. Bu sebeple, bu dönemde yaşanan değişimler sağlığı etkileyen durumlar üzerinde belirleyicidir. Ergenin bu değişimlere sağlıklı bir şekilde uyum sağlayabilmesi bu yüzden çok önemlidir (Hendekci ve ark, 2021).

Birleşmiş Milletler (UN) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre adolesans dönemi tüm toplumlarda 10-19 yaş arasındaki zamanı ifade etmektedir (McIntyre, 2006; Kut ve ark 2016). Adolesanlar, dünya nüfusunun %20'sini oluşturmakta ve %85'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadırlar (Kut ve ark, 2016; Taner CE ve ark, 2012). Türkiye nüfusunun %15,2'sini 15-24 yaş aralığındaki genç nüfus oluşturmaktadır. Nüfus projeksiyonlarına göre genç nüfusun toplam nüfus içindeki oranının 2030 yılında %14, 2040 yılında %13,4, 2060 yılında %11,8 ve 2080 yılında %11,1'e düşeceği öngörülmektedir (TUIK, 2022).

Fazlaca sayıda bedensel, psikolojik, algısal ve sosyoekonomik değişimin yaşandığı adolesan döneminin pek çok sağlık sorunu bulunabilir (Kut ve ark, 2016). Ergenlerin yaşamın diğer evrelerinde olabileceği gibi akut ve kronik tıbbi sorunları olabileceği unutulmamalıdır. Bu dönemdeki mortalite ve morbiditeye sebep olan hastalıkların büyük bir kısmının riskli davranışlar ve riskli çevreyle ilgili olduğu gösterilmiştir (Tekgül N, 2014).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemli görev üstlenen aile hekimlerinin kayıtlı nüfuslarındaki adolesans dönemindeki kişileri en az yılda bir kez izlemesi gerekmektedir. 10-14 yaş erken ergenlik dönemi, 15-18 yaş orta ergenlik dönemi, 19-21 yaş ise geç ergenlik dönemi olarak tanımlanmaktadır. Erken ergenlik (10-14 yaş), orta ergenlik (15-18 yaş), geç ergenlik (19-21 yaş) dönemlerinde 1'er kez olmak hemoglobin hematokrit taraması önerilmektedir. Adolesan dönemdeki bu kişiye yapılan her izlemede muhakkak anamnez alınmalıdır. Bir şikayetin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Semptom, bulgu veya aile öyküsü var ise yapılacak tetkikler artırılabilir, bir üst basamağa sevk yapılabilir (Tezel ve ark, 2014). Doğru sağlık davranışlarının geliştirilmesi ve hastalıkların kötüleşmesinin engellenmesi için psikososyal faktörleri de dikkate alan multidisipliner koruyucu hekimlik yaklaşım önerilmektedir (Engin, 2005).

Bunların yansıra psikososyal durumlarının belirlenmesi için HEEADSSS formu

gibi formlar kullanılabilir. HEEADSS olarak genişletilmiş ve ergenlerdeki olası mortalite ve morbidite nedenlerinin daha geniş bir bakış açısıyla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Akronim; Home (ev), Education/Employment (Eğitim/İş), Eating (Yeme tutumu), Activities (akranlarla aktivite), Drugs (Madde kullanımı), Sexuality (Cinsellik), Suicide/depression (İntihar ve depresyon) ve Safety (güvenlik) olarak açılmaktadır (Waller ve ark, 2023).

Ayrıca aile hekimliğinde danışma hizmeti de bulunmaktadır. Aileye ve ergene fiziksel büyüme ve gelişme, cinsel büyüme ve gelişme, psikolojik gelişme, sosyal gelişme, kişisel hijyen beslenme, fiziksel aktivite, üreme sağlığı, sigara, alkol, madde kullanımı, kaza ve yaralanma, şiddet davranışları gibi durumlar için bilgiler verilmesi uygundur. Ulusal aşı programına göre aşılarını kontrol edip eksik aşılarını tamamlanır. Aşı yan etkileri hakkında bilgilendirme yapılır (Tezel ve ark, 2014).

Human Papilloma virüs (HPV) enfeksiyonlarını ve buna bağlı olarak görülen kanserleri önlemede aşılama oldukça etkin bir yöntemdir. Bu amaçla HPV aşısı geliştirilmiştir. Kişinin cinsel olarak aktif olmadığı dönemde aşının uygulanması en yüksek düzeyde koruma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aşının uygulanmasının önerildiği yaş aralığı 9-26 yaş aralığıdır (Çeşmeci ve ark, 2015; Ceyhan, 2012).

Puberte

Puberte, sekonder cinsiyet karakterlerinin geliştiği, seksüel maturasyon ve üreme yeteneğinin olduğu çocukluktan yetişkinliğe geçişin olduğu hayat bölümüdür. Puberte döneminde, birincil (gonad ve genital yapılar) ve ikincil (kızlarda meme gelişimi, pubik kıllanma, erkeklerde ses kalınlaşması) seks karakterlerinde gelişme olur (Antoniazzi ve ark, 2004; PA, 2003; Karatoprak ve ark, 2019)

Pubertenin normal başlama yaşı kızlarda 8-13 yaş, erkeklerde 9-14 yaş aralarında beklenir. Pubertal gelişim süreci ortalama dört buçuk yıl (bir buçuk yıl - altı yıl) sürmektedir. Kızlarda puberte ile ilgili bulgular erkeklere göre yaklaşık iki yıl daha erken başlar (Bordini ve ark, 2011; Abacı ve ark, 2014).

Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır. Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4, Evre 5 olmak üzere 5 dönemden oluşan bu evreleme sisteminde, Evre 1 başlangıç, Evre 5 ise pubertenin son dönemini ifade etmektedir. *Evre 1*: Puberte öncesidir. Sadece meme başı (areola) gözlenir. Subareolar disk denilen meme dokusu nonpalpabledir. *Evre 2*: Memeler gelişmeye başlamıştır. Meme başı altında subareolar disk palpe edilir. Areola halkasının çevresi büyümüştür. *Evre 3*: Meme dokusu ve areola genişler, ancak sınırları pek belirgin değildir ve birbirinden ayrılmaz. *Evre 4*: Memeler daha büyür; areola, meme seviyesinin üstünde ikinci bir çıkıntı meydana getirir. *Evre 5*: Memeler yetişkin dönemin halini almıştır. Oluşan ikinci areola çıkıntı meme

seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görülür. Pubik kıllanma evrelemesi ise şu şekildedir. *Evre 1*: Pubik kıllanma yok. *Evre 2*: Seyrek, uzun, hafif pigmentli, aşağı yönde, düz ya da hafif kıvrık, daha çok labiumlar boyunca büyüme. *Evre 3*: Kıllar oldukça koyulaşır kıvrık hale gelir. Kıllar pubis bileşkesine doğru seyrek olarak dağılır. *Evre 4*: Kıllar yetişkin tipinde, yetişkine nazaran daha az yayılmış, kasıklara doğru yayılma yok. *Evre 5*: Nitelik ve nicelik olarak yetişkin ile aynı duruma gelmiş, kasıklara doğru yayılır (Marshall & Tanner, 1970).

Kızlarda, pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir. Kızlarda cinsel olgunlaşmanın en belirgin bulgusu ise menstürasyondur ve 12,2 -13,3 yaşları arasında başlar (Bundak ve ark, 2008). Türkiye’de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, kızlar için ortalama meme gelişimi 9,8 yaşta, pubik kıllanma 10,4 yaşta ve aksiller kıllanma 10,8 yaşta olduğu olarak bulunmuştur. Ortalama menarş yaşı ise $12,36 \pm 0,01$ yıl olarak saptanmıştır (Neyzi O ve ark, 1975; Akçan Parlaz ve ark, 2012).

Erkeklerde çoğunlukla pubertenin ilk fiziksel işareti, testiküler büyümedir. Testis uzun çaplar ortalamasının 2,5 cm’den, ortalama testis hacminin 4 cm’den büyük olması gonodotropin stimülasyonunun, yani cinsel gelişmenin başlama işaretidir (Tekgül ve ark, 2005; Akçan Parlaz ve ark, 2012). *Evre 1*: Puberte öncesi dönemdir. Testisler, skrotum ve penis erken çocukluk dönemindeki gibi aynı boyut ve oranda görülür. *Evre 2*: Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum deri renginde koyulaşma vardır. *Evre 3*: Penis büyümeye başlar. Hem boyu, hem de kalınlığında artış vardır. Skrotum ve testislerdeki büyüme de devam eder. *Evre 4*: Penis ve glans büyür, glans kendini belli eder. Testisler ve skrotum büyümeye devam eder. Skrotum derisinin rengi daha belirgin şekilde koyulaşır. *Evre 5*: Genital bölge artık erişkin boyut ve şeklini almıştır, daha fazla büyüme olması beklenmez. Pubik kıllanma evrelemesi ise şu şekildedir. *Evre 1*: Pubik kıllanma yok. *Evre 2*: Seyrek, uzun, hafif pigmentli, aşağı yönde, düz hafif kıvrık, daha çok penis tabanındadır. *Evre 3*: Kıllar oldukça koyulaşır, daha kaba ve daha kıvrıktır. Kıllar pubis bileşkesine doğru daha seyrek olarak dağılır. *Evre 4*: Kıllar yetişkindeki gibi ancak yetişkine göre daha küçük bir alanı kaplar; kasıklara doğru yayılmamıştır. *Evre 5*: Kıllar nitelik ve nicelik olarak yetişkin tipinde olup kasıklara yayılmıştır (Marshall & Tanner, 1970).

Erkeklerde 14 yaş, kızlarda 13 yaş doldurulmasına rağmen pubertenin başlamaması gecikmiş puberte olarak değerlendirilmelidir (Abacı A ve ark, 2014)

Adolesanda Psikolojik ve Sosyal Gelişim:

Adolesan dönemi, birçok psikolojik, duygusal, fiziksel ve biyolojik değişikliklerin hızlı olarak yaşandığı bir dönemdir. Etnik köken durumu, sosyokültürel gelişim durumu, sosyoekonomik durum, çevresel ve genetik koşullar gibi pek çok faktör adolesan süreci etkilemektedir (Kökoğlu & Ünlüoğlu, 2018).

Adolesan dönemdeki psikososyal gelişim, ergenin gerçekçi ve olumlu öz görünüm ve kimlik geliştirmesinde etkilidir. Kimliğin kazanılması, ergenlik döneminin en önemli psikososyal yönüdür (Patton ve ark, 2007 ; Akçan Parlaz ve ark, 2012) Adolesan dönemde birtakım ruhsal bozuklukların gelişmesine yatkınlık artmaktadır. Bunun en büyük sebepleri vücuttaki hızlı gelişim ve değişim, hormonların etkisi ve çevresel faktörlerdir. Depresyon ve anksiyete adolesan dönemin en sık görülen duygu durum bozukluklarıdır (Abma ve ark, 2010).

Adolesan ve beslenme:

Adolesan dönemde besin seçimlerini ve yeme davranışlarını etkileyen çeşitli bireysel ve çevresel faktörler bulunmaktadır. Bireysel özellikler arasında adolesanların genel davranışları, inançları, bilgi düzeyleri, kendi kendine yeterli olma durumları, vücut imajları ile besin, lezzet tercihleri, açlık vardır. Adolesanların yeme davranışları ayrıca sosyal çevreden (aile, arkadaş) etkilenmektedir. Beslenme eğitimleri ile öncelikle ailelerin eğitilmesi ve çocukların da okullarda verilecek eğitimlerle bilinçlendirilmesi, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasında etkili olabilir (Kabaran ve ark, 2013; Gorin ve ark, 2008).

Hastaların sağlık için ilk başvurdukları sağlık profesyonelleri genellikle birinci basamakta çalışan aile hekimleridir (Efeoğlu ve ark, 2021). Adolesans dönemi genellikle sağlıklı olunan bir dönemdir. Bu nedenle bireyler düzenli sağlık kontrollerine gerek duymayabilir. Bunun sonucu olarak da, başlangıcı bu adolesan döneme dayanan birçok sağlık sorununun teşhisi gecikebilir ve ilerleyen yaşların olduğu dönemde daha yüksek mortalite veya morbiditeye neden olabilir. Bununla birlikte, adolesanlarda görülen sağlık problemlerinin çoğu önlenebilir niteliktedir. Sağlık sistemlerinin ilk temas noktası olması nedeniyle; Aile Hekimlerine bu noktada önemli görevler düşmektedir. Adolesanlara yönelik koruyucu sağlık hizmetleri kolay erişilebilen, yaş ve gelişim düzeyine uygun ve maddi olarak temin edilebilir olmalıdır (Kanbur, 2012).

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde bulunan aile hekimi, adolesanların durumlarını gözden kaçırmadan, onların sorularını gidermeli, onları dinlemeli, açıklamalarda bulunmalı ve bunun için destekleyici, duyarlı ve yapıcı bir ortam oluşturmaktadır (Akçan Parlaz ve ark, 2012).

KAYNAKLAR

1. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Normal Puberte Ve Pubertal Bozukluklar. Türkiye Milli Pediatri Derneği Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Derneği Ortak Kılavuzu, Türkiye Milli Pediatri Derneği, Aralık 2014.
2. Abma JC, Martinez GM, Copen CE. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, national survey of family growth. *Vital Health Stat* 2010; 23:1.
3. Akçan Parlaz E, Tekgül N, Karademirci E, Öngel K. Adolescence Period: Physical Growth, Psychological And Social Development Process. *The Journal of Turkish Family Physician* 2012;3(4): 10-16.
4. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211-31.
5. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev*. 2011;32(7):281-92.
6. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(1):8-14.
7. Ceyhan M. Human Papilloma Virus (HPV) Aşılıları. *Klinik Gelişim* 2012; 25: 36-39.
8. Çeşmeci Y, Köylü B, Sulaiman J, Sancak E, Şenel S, Baki H.E, Karataş K, Zık S. İnternlerin Gözünden HPV Enfeksiyonları VE HPV AŞISI. *TRSGO Dergisi*. 2015; 18(3): 85-92.
9. Efeoğlu İE, Kılınçarslan Ö. Pandemic experiences of family physicians infected with the COVID-19: a qualitative study. *BMJ Open*. 2022 Apr 1;12(4):e052955. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052955. PMID: 35365518; PMCID: PMC8977460.
- 10.Engin S, Kırılğan Yaşlı ve ikincil Koruyucu Hekimlik. *Türk Aile Hek Derg*. 2005; 9(3): 128-134.
- 11.Gorin AA, Crane MM. The obesogenic environment, Jelalian E, Steele RG. (eds.) *Handbook of Childhood and Adolescent Obesity*. Springer Science, Business Media LLC. New York, USA 2008:145-61.
- 12.Hendekci, A, Gök Uğur, H. (2021). Ergenlik Dönemi Öğrencilerinin Riskli Sağlık Davranışları, Anne Baba Ergen İlişkileri ve Etkileyen Etmenler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(2), 134-146. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.842248>
- 13.Kabaran S. , Mercanlıgil S. M. Adolesan Dönem Besin Seçimlerini Hangi Faktörler Etkiliyor?. *Güncel Pediatri*. 2013; 11(3): 121-127.
- 14.Kanbur NÖ. “Adolesanlarda Koruyucu Sağlık Hizmetleri, Ergen Sağlığı”. Ankara, Ergen Sağlığı Derneği Yayınları 2012;153.

- 15.Karatoprak E. , Ergüven M. Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalarda Pubertal Gelişim. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2019; 53-58.
- 16.Kökoğlu B, Ünlüoğlu İ. Adolesan Dönemi ve Psikiyatrik Bozukluklar. Aydoğan Ü, editör. *Adolesan Sağlığı ve Sorunları - I*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.61-4.
- 17.Kut A, Salgür F, Çaycı Ö, Türkcan Çerçi C. Adolesan Gebelikler ve Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde İzlem. *SmyrinaTıp Dergisi*. 2016;1:54-62
- 18.Marshall WA, Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
- 19.McIntyre P. Pregnant Adolescents Delivering on Global Promises of Hope. Geneva, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006; 4-7.
- 20.Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual Maturation in Turkish Girls. *Annals of Human Biology*. 1975;2(1):49-59.
- 21.Nguyen VAT, Könings KD, Wright EP, Luu HN, Scherpbier AJJA, van Merriënboer JGG. Working in preventive medicine or not? Flawed perceptions decrease chance of retaining students for the profession. *Hum Resour Health*. 2019;17: 31.
- 22.PA L. Puberty and Its Disorders. In: F L, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5 ed. New York, USA: Marcel Decker AG; 2003. p. 211-38.
- 23.Patton DD, Harris JR. Ergenlik Gelişimi ve Tarama (çev) Mazıcıoğlu MM. “Current Aile Hekimliği Tanı ve Tedavi” içinde. (çev.ed) Kut A, Tokalak İ, Eminsoy MG. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007; 129-138.
- 24.Taner CE, Aydoğan Kırmızılı D, İriş A, Başoğul Ö. Adölesan gebeliklerin sonuçları. *Göztepe Tıp Dergisi* 2012;27(1):6-10.
- 25.Tekgül BN, Uslu Tek P. Puberte. “Adolesan Sağlığı” içinde. (ed) Tekgül BN. İzmir, Pratisyen Hekimlik Derneği yayını. 2005;23-37.
- 26.Tekgül N, Tıp Dünyasından Haberler. 5. Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi Smyrina Tıp Dergisi, 2014 56-57.
- 27.Teziel B, Aydın Ş, Özbaş S. Bebek ve Çocuk İzlem Protokolleri, 2014, TC Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- 28.TUİK, 2022 – Accessed:19/08/2023 <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Genclik-2022-49670>
- 29.Waller, D., Bailey, S., Zolfaghari, E. et al. Psychosocial assessment of adolescents and young adults in paediatric hospital settings: patient and staff perspectives on implementation of the e-HEEADSSS. *BMC Health*

- Serv Res 23, 683 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09621-2>
- 30.Zeng W, Li G, Turbat V, Hu G, Ahn H, Shen J. Optimizing preventive medicine to bridge the gap between clinical medicine and public health for disease control in China: A lesson from COVID-19. Preventive Medicine. 2021. p. 106324. doi:10.1016/j.ypped.2020.106324

Bölüm 45

Diz Osteoartrit Hastalığı'nın Tanı ve Tedavisine Güncel Bir Bakış

Yunus Emre KABAN¹

¹ Arş. Gör.Yunus Emre KABAN; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü. yunuskaban@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4771-9832

ÖZET

Osteoartrit kemik ekleminde meydana gelen dejeneratif inflamatuvar bir hastalıktır. Vücutta genellikle diz, kalça gibi büyük eklemlerin yanında el ve ayak gibi küçük eklemleri de tutabilmektedir. Klinikte en sık karşılaşılan insidansı en yüksek olan ostartrit türü ise diz osteoartritidir (Zhang ve Jordan 2010:355). Diz osteoartritinin görülme sıklığı yaş, cinsiyet, obezite, genetik ve mesleki zorlanmalara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Genellikle diz ekleminde ağrı, inflamasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık olarak kendisini göstermektedir. Diz osteoartritinin değerlendirilmesi iyi bir hikaye ve fiziksel muayeneyi barındırmalıdır. Bunun yanında diz osteoartritinin derecesini belirlemek ve kesin tanı koyabilmek için radyolojik ve laboratuvar değerlendirmelerine başvurulmalıdır. Radyolojik olarak diz osteoartritinde görülenler genellikle eklem boşluğunda daralma, osteofitler, subkonral skleroz ve kistlerdir (Garnero vd., 2005:2822). Diz osteoartritinde radyolojik olarak Kellgren ve Lawrence'ın yapmış olduğu sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre karar verilmektedir. Laboratuvar değerlendirmeleri çoğunlukla diğer romatolojik hastalıkları dışlamak adına yapılmaktadır. Tüm bu değerlendirmelerden sonra tanı koymak için Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından yayınlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır (Demiriz ve Sarıkaya 2021:115). Tanı alan diz osteoartriti için tedavi planlanması yapılmaktadır. Tedavi programı hasta eğitimi ile başlamaktadır. Hasta eğitimi ile günlük yaşam aktiviteleri düzenlenip hastalığın ilerleyişi kontrol altına alınmaktadır. Diz osteoartriti tedavisi farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi müdahaleleri içermektedir. Tedavi programları hastaya özgü olmakla birlikte güncel yayınlanan rehberler göz önüne alınmalıdır. PANLAR (Panamerican Romatoloji Dernekleri Birliği) tarafından yayınlanan kanıt düzeyi ve tedavi rehberi bulunmaktadır. Ayrıca 2019 yılında diz osteoartrit için ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) tarafından yayınlanan tedavi kılavuzu en güncel rehberdir (Rillo vd., 2016:345, Kolasinski vd., 2020:149).

Anahtar Kelimeler: Diz, Osteoartrit, Güncel, Tanı, Tedavi

GİRİŞ

Osteoartrit ülkemizde ve dünyada en sık görülen eklem rahatsızlıklarından biridir. Osteoartrit kelime kökeni olarak “osteo” ve “artrit” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. “Osteo” kemik anlamına gelirken “artrit” ise ekleme meydana gelen enflamasyon anlamına gelmektedir. “Osteoartrit” kemik ekleminde meydana gelen enflamasyonu tanımlamaktadır. Eklemlerde sinovyal membranda meydana gelen değişiklikler, kemik yıkımı, osteofit oluşumu, ve sinovyal sıvı enflamasyonu gibi bulgularla kenidini gösteren kronik enflamatuvar bir eklem hastalığıdır (Karataş vd., 2022:265). Genetik ve çevresel bir çok faktörün etkisiyle ortaya çıkan osteoartrit özellikle vücut ağırlığını taşıyan kalça ve diz ekleminde kendini göstermektedir (Felson 1988:1). Osteoartrit hastalarında fiziksel olarak ağrı, hareket kısıtlılığı, yaşam kalitesinde azalma görülürken depresyon, duygu durum bozuklukları gibi psikososyal bozukluklarda görülmektedir.

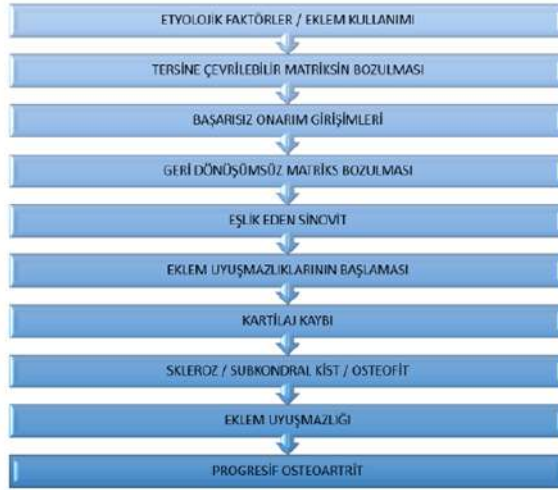
Osteoartrit tedavisi tüm bu problemlerin bir arada düşünülerek giderilmesini hedefler. Bu amaçla hastaya uygun konservatif, cerrahi ve farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Diz osteoartritinin tedavisi cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi olmayan yöntemlerde kendi içinde farmakolojik tedavi olan ve farmakolojik tedavi olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Temel olarak hastalar için eğitim, kendi kendine yönetim ve kilo verme ilk basamağı oluşturmaktadır. Farmakolojik olmayan tedaviler biyomekanik ortezleri ve rehabilitasyonu içermektedir. Farmakolojik tedavi ise parasetamol, antienflamatuvar ilaçlar ve eklem içi kortikosteroidleri içermektedir. Tüm bu tedaviler sonrasında cerrahi olarak uygulanan ve en etkili olarak ortaya çıkan total diz artroplastisi ve rehabilitasyonudur (Kan vd., 2019).

Diz Osteoartriti'nin Epidemiyolojisi

Tüm kronik rahatsızlıklar gibi diz osteoartriti de yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır. 65 yaş üstü insanlarda ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Yapılan çalışmalarda yetişkin popülasyonun %8,9 klinik olarak osteoartrit görüldüğü bildirilmesine rağmen tüm yetişkinlerin üçte birinde radyolojik olarak osteoartrit belirtileri görülmüştür (Felson 1988:1). Diz osteoartriti diğerlerine göre en çok görülen tiptir. Tüm yetişkinlerin %6' sında görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre erkeklerde diz osteoartriti sağ dizde %23 sol dizde %16,3 görülürken kadınlarda sağ dizde %24,3 sol dizde %24,7 görülmektedir (D'Ambrosia 2005:201). Diz osteoartriti prevelansı yaşla beraber artarak 70'li yaşlarda %40'lara çıkmaktadır (Van vd., 1989:271). Türkiye' de yapılan çalışmaya göre diz osteoartritinin görülme sıklığı %14.8 iken kadınlarda %22.5, erkeklerde ise %8 olarak bulunmuştur (Bilge vd., 2018:133).

Diz Osteoartriti'nin Patogenezi

Diz eklemine oluşturan kıkırdak, eklem kapsülü, eklem yüzü, sinovyal membran, subkonral kemik gibi tüm yapıları etkileyen osteoartrit morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişikliklere sebep olmaktadır. Kemik dokuda ve eklemi oluşturan yapılarda yapım ve yıkım bir homeostaz halindedir. Dengenin bozulması sonucu dejenerasyona maruz kalan dokularda osteoartrit meydana gelmektedir (Şekil 1). Morfolojik olarak eklem kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, kıkırdak fibrilasyonu ve çatlaklar meydana gelmektedir. Meydana gelen çatlaklar fibrokartilaj yapılar ile kaplanmaktadır. Dolayısıyla ilk ortaya çıkan değişiklikler kıkırdak kaybı, şekil bozukluğu ve osteofit oluşumudur. Biyokimyasal ve metabolik olarak en başta matriksteki su miktarı artmaktadır. Daha sonra kollojen miktarında ve konsantrasyonunda farklılıklar meydana gelmektedir. Meydana gelen bu durumlar matriksin dayanıklılığını azaltmaktadır. Eklem boşluğunda bulunan mediyatörler ve interlökin salınımı kıkırdak yıkımına sebep olup kıkırdak dokuyu zayıflatmaktadır. Tüm bu etkenler sonucu osteartit meydana gelmektedir (Ansari vd., 2020:129, Kloppenburg ve Berenbaum 2020:242).



Şekil 1. Osteoartriti'nin Patogenezi (Hackenbroch ve Arthrosen 2002)

Risk Faktörleri

Yaş: Diz osteoartriti artan yaşla birlikte daha fazla görülmektedir (Van vd., 1989:271). Yaşın artmasıyla birlikte görülme sıklığı ve tutulan eklem sayısı da artmaktadır. Bunun yanı sıra eklemde meydana gelen harabiyetin artması ve doku yenilenmesinin azalmasıyla daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Cinsiyet: Östrojenin kemik yapımını artırıcı ve kemik kaybını önleyici olarak büyük bir görevi vardır. Kadınlarda özellikle postmenapozal dönemde östrojen kaybına bağlı olarak osteoartrit erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir (Palazzo vd., 2016:134).

Obezite: Diz osteoartriti için en önemli risk faktörlerinden biri de artan fazla kilodur. Obezite nedeniyle diz eklemine binen fazla yük eklemde harabiyete yol açmaktadır. Bunun yanında artan kiloya bağlı olarak meydana gelen postür bozuklukları da bir başka risk faktörü oluşturmaktadır (Bortoluzzi vd., 2018:1097).

Eklem Bozuklukları ve Travma: Diz osteoartritinin yaygın görülen risk faktörlerinden biri de travmalardır. Dizde meydana gelen major ve minör travmalar diz eklemde harabiyete yol açmaktadır. Diz eklemde bulunan ligamentler, menisküsler ve kapsüler yapılarda meydana gelen hasarlar diz eklemine tehlikeye açık hale getirmektedir. Tüm bu etkenler dejenerasyonu artırarak osteoartrite neden olmaktadır (Vina ve Kwoh 2018:160).

Genetik Faktörler: Heberden nodülü ve Bouchard nodülünün diz eklemi tutulumunda genetik etkisi olduğu bulunmuştur. Kadınlarda dominant erkeklerde resesif olarak taşınmaktadır. Bu yüzden diz eklemi tutulumu olan kadınların kız çocuklarında diz tutulumu görülme olasılığı 2 kat daha fazladır (Palazzo vd., 2016:134).

Mesleki Zorlanmalar ve Spor Aktiviteleri: Diz eklemine fazla kullanıldığı, çömelme hareketinin fazla yapıldığı mesleklerde daha sık görülmektedir. Aşırı kullanmaya bağlı diz eklemde meydana gelen dejenerasyon artmaktadır. Buna ek olarak diz eklemine sık kullanıldığı spor aktivitelerinde hem dejenerasyon riski artmakta hem de travmalara bağlı osteoartrit riski artmaktadır (Bilge vd., 2018:133).

Diz Osteoartrit'inde Değerlendirme

Radyolojik Değerlendirme: Diz osteoartritte genellikle klinik bulgular hastalığın anlaşılmasında yeterince yardımcı olsa da ne kadar bir tutulum olduğunu görmek ve hastalığı doğrulamak adına radyolojik görüntüleme gereklidir. Radyolojik görüntüleme çok hassas olmamakla birlikte bu amaçla tercih edilen ilk tanı yöntemidir (Wenham ve Conaghan 2009:149). Radyolojik görüntülemelerde diz osteoartriti düşündürülen durumlar genellikle eklem boşluğunda daralma, osteofitler, subkonral skleroz ve kistlerdir (Garnero vd.,

2005:2822). Diz osteoartritinde radyolojik olarak Kellgren ve Lawrence'ın yapmış olduğu sınıflandırma kullanılmaktadır (Kellgren ve Lawrence 1957:494)(Şekil 2).

Şekil 2. Kellgren ve Lawrence Evreleme Sistemi (Wright vd., 2014:1145)

Evre	Açıklama
0	Normal
1	Eklem aralığı normal, şüpheli osteofit
2	Eklem aralığında şüpheli daralma, belirgin osteofit
3	Orta derecede osteofitler, eklem aralığında orta derece daralma, biraz skleroz, olası kemik ucu deformitesi
4	Büyük osteofitler, eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz, kesin kemik uçları deformitesi

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): MRI diz osteoartritinde ilk aşamada gerekli olan bir değerlendirme olmamakla birlikte bölgedeki problemleri daha hassas görebilmeyi sağlamaktadır. Dizde meydana gelebilecek eklem ağrıları, menisküs yırtılmaları ve eklem içi dejenerasyonların daha hassas ve çok erken dönemde görülmesini sağlamaktadır (Garnero vd., 2005:2822).

Laboratuvar Değerlendirmesi: Diz osteoartritinde laboratuvarla özellikle yapılan bir test yoktur. Yapılan testler ile radyolojik sonuçlarının uyumuna bakılmaktadır. Ayrıca yapılan değerlendirmeler ile diğer romatolojik hastalıklardan ayırmak istenilmektedir. Genellikle diz osteoartritinde sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), ve biyokimyasal sonuçlar normaldir. Romatoid faktör negatiftir (Doğanavşargil ve Gümüşdiş 2003:617).

Tanı Kriterleri: Diz osteoartritinde hastalar anamnez ve fizik muayeneden sonra klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarına göre değerlendirilir. Hastalığın tam tanısını koymak için ise ACR tarafından yayınlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır (Demiriz ve Sarıkaya 2021:115)(Şekil 3)

Diz Osteoartrit varlığı için gerekli maddeler	
Klinik	
1. Önceki ayın birçok gününde diz ağrısı	
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon	1,2,3, veya 1,2,5 veya 1,4,5
3. Sabah tutukluğu ≤ 30 dakika altında	
4. Yaş ≥ 38	
5. Muayenede eklemden büyüme görülmesi	
Klinik ve Radyografik	
1. Önceki ayın birçok gününde diz ağrısı	
2. Eklem kenarlarında osteofitler (radyografi)	
3. OA'nın tipik sinoviyal sıvısı (laboratuvar)	1,2, veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6
4. Yaş ≥ 40	
5. Sabah tutukluğu ≤ 30 dakika	
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon	

Şekil 3. Diz osteoartriti için ACR tanı kriterleri

Diz Osteoartritinde Tedavi Yaklaşımları

Diz osteoartritinde tedavi planlanırken hastanın durumu, ortaya çıkan semptomların durumu, hastanın fonksiyonlarının korunması ve düzeltilmesi hedef alınmalıdır. Bu doğrultuda tedavi farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi uygulamaları barındırabilmektedir. Hastaya uygun olacak şekilde bu tedaviler belirlenmeli ve ilerlenmelidir. Tedavi hastaya özgü olmalı ve güncel yaklaşımlar ile desteklenmelidir. Bu doğrultuda PANLAR tarafından yayınlanan kanıt düzeyi ve tedavi rehberi bulunmaktadır. Ayrıca 2019 yılında diz osteoartrit için ACR tarafından yayınlanan tedavi kılavuzu en güncel rehberdir (Rillo vd., 2016:345, Kolasinski vd., 2020:149).

Farmakolojik Tedavi Yöntemleri: Diz osteoartritli hastalarda parasetamol, oral topikal antiinflamatuvar ilaçlar ve diğer farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak hyaluronik asit oral yoldan verilebilmektedir. Özellikle gençlerde olmak üzere hyaluronik asitin terapötik etkisi olduğu gösterilmiştir (Tashiro vd., 2012). Bunun yanı sıra kondroitin sülfat diz osteoartritinin semptomlarını giderici etkisi olduğu ve etkinin tedaviden sonra 3 ay daha devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca kondroitin sülfat diz osteoartritinin seyri geciktirebilmektedir (Monfort vd., 2008:1303).

Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri: Hastalar hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Dizde meydana gelen hasarı azaltmak amacıyla günlük yaşamda yanlış postür hakkında ve eklemi nasıl koruyacağı hakkında bilgilendirme yapılmalı ve eğitim verilmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla

ağrının azalması için aerobik egzersizlerin ve su içi aktivitelerin etkili olduğu gösterilmiştir (Roddy vd., 2005:544, Holden vd., 2023).

Cerrahi Tedavi Yöntemleri: Cerrahi tedavi farmakolojik olan ve olmayan tedavi yöntemlerinden sonra tercih edilebilecek bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda total diz artroplastisinin diz osteoartritine bağlı ağrı ve hareket kaybını önleyebileceğini göstermektedir. Etkisinin artırılması için ameliyat sonrası fizik tedavi ile desteklenmelidir.

ACR' nin tedavi önerilerine bakıldığında ise diz osteoartriti bulunan hastalar için egzersiz, kilo kaybı, Tha Chi' yi güçlü bir şekilde önermektedir. Bunun yanında denge eğitimi, yoga, sıcak uygulamalar, kinezyo bantlama gibi uygulamaları ise şartlı olarak önermektedir. Tabanlıklar, masaj tedavisi ve manuel terapi uygulamaları ise şartlı karşıt öneridir. Tens uygulaması ise güçlü karşıt öneri olarak bildirilmektedir (Kolasinski vd., 2020:149). Tüm bu tedavi yöntemleri hastaya uygunluk açısından değerlendirilmeli ve güncel yaklaşımları takip edilerek uygulanmalıdır.

SONUÇ

Osteoartrit yaşam şartlarının iyileşmesi, yaşlı nüfusun artması ve obezitenin artması nedeniyle insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Diz osteoartriti, osteoartrit türlerinden en sık rastlanandır. Diz osteoartriti hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlamalara, diz ekleminde tutulum, ağrı ve hareket kaybına sebep olmaktadır. Uygulanacak tedavi hastaya uygun olacak şekilde planlanmalı ve farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi tedavi içermelidir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon diz osteoartritinde büyük rol almaktadır. Tedavi programı planlanırken ACR ve PANLAR gibi kurumların güncel tedavi klavuzları incelenmeli ve diğer güncel tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

REFERANSLAR

1. Ansari, M. Y., Ahmad, N., Haqqi, T. M. J. B., & pharmacotherapy. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols, 129, 110452.
2. Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., & Öztürk, Ö. J. K. J. o. M. S. (2018). Osteoartrit, 8(1), 133-142.
3. D'Ambrosia, R. D. J. O. (2005). Epidemiology of osteoarthritis, 28(2), S201-S205.
4. Demiriz, S. Y., & Sarıkaya, S. J. B. K. T. D. (2021). Diz osteoartriti hastalarında tanı ve kılavuzlar ışığında güncel tedavi, 5(2), 115-124.
5. Felson, D. T., Couropmitree, N. N., Chaisson, C. E., Hannan, M. T., Zhang, Y., McAlindon, T. E., . . . Rheumatology, R. O. J. o. t. A. C. o. (1998). Evidence for a mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: The framingham study, 41(6), 1064-1071.
6. Garnero, P., Peterfy, C., Zaim, S., Schoenharting, M. J. A., & Rheumatism. (2005). Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type ii collagen degradation in knee osteoarthritis: A three-month longitudinal study, 52(9), 2822-2829.
7. Hackenbroch, M. H. (2002). Arthrosen: Basiswissen zu klinik, diagnostik und therapie; 44 tabellen: Thieme.
8. Holden, M. A., Hattle, M., Runhaar, J., Riley, R. D., Healey, E. L., Quicke, J., . . . Burke, D. J. T. L. R. (2023). Moderators of the effect of therapeutic exercise for knee and hip osteoarthritis: A systematic review and individual participant data meta-analysis.
9. Kan, H., Chan, P., Chiu, K., Yan, C., Yeung, S., Ng, Y., . . . Ho, T. J. H. K. M. J. (2019). Non-surgical treatment of knee osteoarthritis.
10. KARATAŞ, T., YILMAZ, E., & POLAT, Ü. J. S. T. F. D. (2022). Osteoartrit yönetimi, yaşam kalitesi ve hemşirenin destekleyici rolü, 29(2), 265-271.
11. Kellgren, J. H., & Lawrence, J. J. A. o. t. r. d. (1957). Radiological assessment of osteo-arthrosis, 16(4), 494.
12. Kloppenburg, M., Berenbaum, F. J. O., & cartilage. (2020). Osteoarthritis year in review 2019: Epidemiology and therapy, 28(3), 242-248.
13. Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., . . . Reston, J. (2020). 2019 american college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken), 72(2), 149-162.
14. Monfort, J., Martel-Pelletier, J., & Pelletier, J. P. (2008). Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: Critical appraisal of meta-analyses. Curr Med Res Opin, 24(5), 1303-1308.

15. Osteoartrit, A. K. J. K. R. E. K. n. İ. G. K. (2003). Doğanavşargil e, gümüşiş g (editörler). 617-635.
16. Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M.-M., Rannou, F., Poiraudau, S. J. A. o. p., & medicine, r. (2016). Risk factors and burden of osteoarthritis, 59(3), 134-138.
17. Rillo, O., Riera, H., Acosta, C., Liendo, V., Bolaños, J., Monterola, L., . . . Quintero, M. (2016). Panlar consensus recommendations for the management in osteoarthritis of hand, hip, and knee, 22(7), 345-354.
18. Roddy, E., Zhang, W., & Doherty, M. J. A. o. t. r. d. (2005). Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review, 64(4), 544-548.
19. Tashiro, T., Seino, S., Sato, T., Matsuoka, R., Masuda, Y., & Fukui, N. (2012). Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *ScientificWorldJournal*, 2012, 167928.
20. Van Saase, J., Van Romunde, L., Cats, A., Vandenbroucke, J., & Valkenburg, H. J. A. o. t. r. d. (1989). Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a dutch population with that in 10 other populations, 48(4), 271-280.
21. Vina, E. R., & Kwok, C. K. J. C. o. i. r. (2018). Epidemiology of osteoarthritis: Literature update, 30(2), 160.
22. Wenham, C. Y., & Conaghan, P. G. J. N. R. R. (2009). Imaging the painful osteoarthritic knee joint: What have we learned? , 5(3), 149-158.
23. Wright, R. W., Ross, J. R., Haas, A. K., Huston, L. J., Garofoli, E. A., Harris, D., . . . volume, j. s. A. (2014). Osteoarthritis classification scales: Interobserver reliability and arthroscopic correlation, 96(14), 1145.
24. Zhang, Y., & Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*, 26(3), 355-369.

Bölüm 46

İnme Sonrası Etkilenen Hemisfer ve Bulguları

Havva ADLI¹

Gülfem Ezgi ÖZALTIN²

Dilan DEMİRTAŞ KARAOBA³

1 Öğr. Gör.; İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, havva.adli@inonu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4802-9131

2 Dr. Arş.Gör.; İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü. gulfemezgi.ozaltin@inonu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-1591-4844

3 Dr.Fzt., İnönü Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, dilandemirtas92@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-6754-9335

ÖZET

Beynin bir hemisferindeki etkilenim sonucu görölen hemipleji, özellikle ileri yaşlarda motor, duyu, kognitif bozukluklara sebep olarak yaşam kalitesini düşüren bir patolojidir. Vücutta farklı görevlerden farklı hemisferler sorumludur ve hemisfer etkileniminde görölebilecek bulgular da buna paralel olarak değişmektedir. Postural kontrol, denge kaybı, depresyon, ağrı, duyu bozuklukları hemipleji sonrası sık görölen bulgulardandır. Bu bulguların görölme sıklığında farklı hemisfer etkilenimi sonrasında değişiklik görölebilmektedir. Etkilenen tarafa göre sağ veya sol hemiplejik hastalarda farklı semptomların baskınlığının bilinmesi ve o semptomlara yoğunlaşılmasının değerlendirme ve tedavi sürecini olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ağrı, Denge, Depresyon, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Hemipleji,

GİRİŞ

Sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden olan hemipleji, ileri yaşlarda daha sıklıkla görülen çeşitli nörolojik bulgularla seyreden bir patolojidir. Beynin bir hemisferindeki etkilenim sonucu karşı tarafta duyu algı, kognitif, motor defisitlerle kendini gösterir. (Ravichandran vd., 2019:1463). Farklı hemisferler (sağ ve sol) farklı görevlerden sorumludur. Bu nedenle etkilenimde farklı bulgular gözlenmektedir. (Bumin vd., 2007:221). Hemisferler yapı olarak benzer özellik göstermelerine rağmen matematik, iletişim kabiliyeti, görsel imgeleme, mantık, ve uzaysal veriler gibi alanlarda özelleşmişlerdir (Bonnyaud vd., 2016:258).

Bu konuyla ilgili artan literatür çalışmaları göstermiştir ki hemisferlerin fonksiyonelliği ve baskınlığı nedeniyle iki hemisferin de fonksiyonlarının daha kapsamlı incelenebilmesi için dominant, nondominant terimlerinin kullanımından ziyade dominant hemisfer için “kategorikal hemisfer”, nondominant hemisfer için “representasyonel hemisfer” tabiri kullanılmıştır (Franklin vd., 2008:3221). Analitik zeka, mantık, ve iletişim ile ilgili olan kategorikal hemisferin etkilenimi sonucunda sağ-sol ayrımında zorluk, disgrafi, diskalkuli, grafestezi, parmak agnozisi, taktil astregnosis, bilateral apraksi, ve afazi gibi bulgular görülürken; emosyonel zeka, tanımlama, sanat, hayal etme, yer ve yön algısı ve görsel hafıza gibi soyut kavramlarda daha üstün olan reprezentasyonel hemisfer lezyonlarında ise genellikle vücut imajında bozukluk, görsel agnozi, anosognosia, uzaysal konumlamada eksiklik, neglect, yorumlama apraksisi gibi semptomlar görülmektedir (Kang ve Kim, 2008:2386).

Vücuttaki fonksiyonların bir kısmı sol hemisfer bir kısmı da sağ hemisfer tarafından yürütülmektedir. Bu sebeple herhangi bir lezyon sonucunda hastalarda farklı semptomlar kendini göstermektedir. (Woo vd., 1999:2355). Hemiplejik hastalarda sıklıkla görülen postural kontrol-denge kaybı, ağrı, depresyon, duyu-algı bozuklukları, yürüyüş bozukluğu gibi bulgular görülmesi de hemisfer etkilenimine göre değişiklik göstermektedir (Alghwiri, 2016:475).

Postural Kontrol- Denge Kaybı

Postüral stabilite ve postüral oryantasyonun birleşimi postural kontrol olarak adlandırılır. Postural kontrol ayrıca vücut pozisyonunun uzayda kontrol edilebilmesidir. Vücudun gravite merkezini destek yüzeyi sınırları içinde tutabilme yeteneğine denge denilmektedir ve postüral stabilite de denge olarak bilinmektedir. Özel olarak tanımlanmış bir aktivite, görev anında vücudun çevre ile ve vücut segmentlerinin birbirleri ile ilişkisini, etkileşimini devam ettirebilme, sürdürme kabiliyeti ise postüral oryantasyon olarak adlandırılmaktadır (Salcı vd., 2019:15).

Dengenin sağlanabilmesi ve sürdürülebilmesi için şart olan, istemli hareketin gerçekleşmesi, planlama ve programlama aşamaları ilk olarak serebral korteksin kontrolü altında meydana gelmektedir. Postüral hareketler iki mekanizma ile ortaya çıkmaktadır.

İlk aşamada ileri bildirim mekanizması gerçekleşmektedir. Bu mekanizma; serebral korteks, serebellum ve basal gangliyonların integrasyonu ile meydana gelmektedir. Ayrıca bu mekanizma adaptif öğrenmeyi sağlamaktadır. Özellikle serebellum sensorimotor öğrenmede anahtar rol oynamaktadır.

Bir diğer mekanizma ise geri bildirim mekanizmasıdır. Medulla spinalis ve beyin sapının kontrolü altında gerçekleşmektedir. Duyusal bilgiler kullanılarak beklenmeyen pertürbasyonlar otomatik cevaplar açığa çıkarılarak geri bildirim mekanizması aktifleşmektedir (Lalonde ve Strazielle, 2007:45).

Araştırmacılar denge kayıplarının temelde üç sistemdeki bozukluktan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bunlar; duysal organizasyon, motor koordinasyon ve biyomekanik etkilenimlerdir. Bu sistemlerin her birindeki problemler ayrı ayrı denge bozukluklarına sebep olabilir. Ayrıca bu sistemlerin birleşimleriyle de oluşabilecek bir takım problemler görülebilir (Horak, 1997:76).

Özetleyecek olursak, somatosensoriyel, görsel ve vestibüler bilgilerin düzgün bir şekilde alınması, iletilmesi, üst merkezlerde uygun bir şekilde algılanması ve entegrasyonun sağlanması ayrıca periferik yapılarında uygunluğu dengenin sağlanabilmesi için gerekli etmenlerdir (Horak, 1997:76).

Postural kontrol ve denge problemleri hemiplejik hastalarda önemli sağlık sorunlarından biridir. Rode ve ark. (Rode, Tiliket ve Boisson,1997:11) 15 sol hemiplejik hasta, 15 de sağ hemiplejik hastayı postural kontrol, salınım açısından değerlendirmişler ve sol taraf etkilenimi olan hastalarda postural kontrol kaybının daha çok olduğunu ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmaya postural kontrol kaybı görülen 48 sol, 46 sağ hemiparezili hasta dahil edilmiş ve aynı rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirme parametrelerinin sonucuna göre sağ hemiparezisi olan hastaların

tedaviye yanıtının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu durum da tedaviden alınan dönütün hemisfer etkilenimine bağlı olarak değişebildiğini göstermektedir (Pappalardo, Ciancio ve Patti, 2014:215). Diğer taraftan Priscila ve ark. (Lopes vd., 2015) tarafından yapılan çalışmada sol ve sağ hemiplejik hastalarda postural kontrol kaybı ve denge bozukluğu değerlendirilmiş ve sonuçta iki faktör arasında hemisfer etkilenimine göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Sağ hemisferin uzaysal algılamada daha etkili olması sağ hemisfer lezyonları sonrasında görülen sol hemiplejide vertikal algılamının daha zayıf olabileceği sonucunu doğurmaktadır. Bu durum da postural kontrol ve denge kaybında sol hemipleji tablosu görülen sağ hemisfer lezyonu görülen hastalarda kaybın daha yüksek olabileceğini açıklar niteliktedir (Bonan vd., 2006:484).

Ağrı

Ağrı, nörolojik hastalıkların seyrini ve hastanın yaşam kalitesi algısını daha da kötüleştirebilecek yaygın görülen bir semptomdur. Kronikleştiğinde, sağlık algısını, verimliliği azaltır ve kişisel ilişkileri etkiler. Uzun süren ağrılar depresif belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. (Altuğ vd., 2021:61). Santral sinir sistemini etkileyen inmelerin, özellikle de spino talamokortikal kanal (spinothalamik kanal, lateral talamus, talamik-parietal çıkıntılar) boyunca meydana gelen yapıların, merkezi ağrı sendromları (merkezi inme sonrası ağrı) ürettiği iyi bilinmektedir. Talamik inme ile oluşan şiddetli, spontan, yanıcı ağrının altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumasına rağmen, beynin belirli bölgelerine verilen zararın merkezi ağrı ürettiği açıktır. Duysal ağrı sisteminin zarar görmesi, inmeye bağlı oluşan santral ağrı sendromunun oluşmasında anahtar rol oynar. Talamik ağrıda, talamik bölgelerin uyarılabilirliği artmıştır. Her ne kadar istirahatte talamusta azalmış aktivasyon olsa da, santral inme sonrası görülen ağrıda hiperaktivite (patlama aktivitesi dahil olmak üzere) vardır. Nöral bağlantı bozulmaları opioid reseptör konsantrasyonlarını azaltır (Craig, 2000:137, Masson vd., 1991:668).

Hemiplejik hastalarda hemisfer etkilenimi ve ağrı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde bir çalışmada sol hemiplejik hastalarda ağrı şiddetinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Caglar vd., 2016: 731). Başka bir çalışmada aynı şekilde sağ hemisfer etkilenimi sonrasında görülen sol hemiplejik hastalarda nöropatik ve nosiseptif ağrılı durumların arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Leijon, Boivie ve Johansson, 1989:13). Literatürde ağrı şiddeti ile sağ hemisfer lezyonları arasında ilişki olduğunu savunan başka çalışmalar da mevcuttur (Joynt, 1992:409, Poulin de Courval, 1990:673). Ertem'in yaptığı çalışmada ise sol hemisfer lezyonu sonucu görülen sağ hemipleji tablosunda

istatistiksel olarak santral ağrının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur (Ertem ve İrdesel, 2022: 468). Bütün bu çalışmalara ilaveten literatürde pek çok çalışmada da hemisfer tutulumu ve ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Aras vd., 2004:413, Barlak vd., 2009:309). Sağ hemisfer etkileniminde ağrı görülme sıklığının daha yüksek olduğunu savunan çalışmalar literatürde çoğunlukta olsa da zıt görüş lehine ya da iki etkilenim arasında bir farkın olmadığı görüşünü ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Aras vd., 2004:413, Barlak vd., 2009:309, Franklin vd., 2008:3221).

Depresyon

İnme sonrası görülen hemipleji tablosu, fiziksel, psikolojik ve sosyal problemlerle kendini gösterir ve hastaların günlük yaşam aktivitelerine katılımında defisitlere sebep olarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Bununla birlikte hem hastalar hem de bakım verenler için ciddi duygusal etkilere sebep olmaktadır. Genellikle bireyin biyopsikososyal gereksinimleri üzerinde yıkıcı etkiler oluşturmakta ve hastalığa uyum sürecinde, hastaya ve bakım verene psikososyal destek verme gereksinimi ortaya çıkmaktadır (Visser-Meily vd., 2005:2436).

Hemisfer lezyonu sonucunda etkilenen tarafa göre depresyon şiddetinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışmaya literatürde rastlanmaktadır. Ilut ve ark.nın (Ilut vd., 2017:167) 82 hasta ile yaptıkları çalışmalarında depresyon şiddetinin sol hemisfer tutulumu nedeniyle görülen sağ hemipleji tablosu ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yine başka bir çalışmada sağ hemiplejik hastalardaki depresyon şiddetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Ahn vd.,2015:74). Bir meta-analysis çalışmasının sonucuna göre depresyon sol hemisfer lezyonlarında daha sık görülmektedir (Mitchell vd., 2017:48). Bu sonuçlara ilaveten etkilenen hemisfer ile depresyon şiddeti arasındaki ilişkiye bakılan başka bir meta analiz araştırmasına göre inme sonrası hemipleji tablosunda depresyon şiddeti ile sağ hemisfer lezyonu arasında zayıf bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Yu vd., 2004:372). Bu konuyla ilgili literatür incelendiğinde sol hemisfer tutulumu sonucu görülen sağ hemipleji tablosu ile depresyon şiddeti arasında ilişkili olduğu sonucu çoğunlukta olsa da karşıt görüşü savunan çalışma da bulunmaktadır (Toedter vd., 1995:719).

Literatürde hemiplejik hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda postural kontrol-denge kaybı, ağrı ve depresyon şiddetinin birbirleriyle ilişki olduğunu savunan çalışmalar olsa da (Lundström vd., 2009:188, Park, 2016:659) aksini savunan görüş de mevcuttur (Şahin-Onat vd., 2016:96). Depresyon, hemiplejik hastalarda ağrının risk faktörü sayılmaktadır (Lundström vd., 2009:188).

SONUÇ

İnme sonrası etkilenen hemisfer ve bulgular incelendiğinde hemiplejik hastalarda hemisfer tutulumuna göre semptomlarda farklılık görülebilmektedir. farklı grupta farklı bulguların görülmesinin o alana yönelip özelleşme konusunda yapılacak değerlendirme ve tedavi süreçlerine olumlu etki edeceğini düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Ahn DH, Lee YJ, Jeong JH, Kim YR, Park JB. (2015)The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression. *Ann Rehabil Med.*;39(1):74-80.
2. Alghwiri AA. (2016). The Correlation between Depression, Balance, and Physical Functioning Post Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 25(2):475-9.
3. Altuğ F, Baskan E, Ünal A. Ağrı. Armutlu K, editör. (2021). *Nörolojik Fizyoterapide Klinik Ölçümler ve Değerlendirmeler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.61-6
4. Aras MD, Gokkaya NK, Comert D, Kaya A, Cakci A. (2004). Shoulder pain in hemiplegia: results from a national rehabilitation hospital in Turkey. *Am J Phys Med Rehabil.* 83(9):713-9.
5. Barlak A, Unsal S, Kaya K, Sahin-Onat S, Ozel S. (2009). Poststroke shoulder pain in Turkish stroke patients: relationship with clinical factors and functional outcomes. *Int J Rehabil Res.* 32(4):309-24.
6. Bonan IV, Leman MC, Legargasson JF, Guichard JP, Yelnik AP. (2006). Evolution of subjective visual vertical perturbation after stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 20(4):484-91.
7. Bonnyaud C, Pradon D, Vaugier I, Vuillerme N, Bensmail D, Roche N. (2016). Timed Up and Go test: Comparison of kinematics between patients with chronic stroke and healthy subjects. *Gait Posture.* 49:258-63.
8. Bumin G, Ergun A, Uyanık M, Kayıhan H. (2007). Sağ ve sol hemiplejik hastalarda duyu, algı ve fonksiyonel durumun karşılaştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi.* 21(5):221-4.
9. Craig AD. (2000). The functional anatomy of lamina I and its role in post-stroke central pain. *Prog Brain Res.* 129:137-51
10. Caglar NS, Akin T, Aytekin E, Komut EA, Ustabasioglu F, Okur S, et al. (2016). Pain syndromes in hemiplegic patients and their effects on rehabilitation results. *J Phys Ther Sci.* 28(3):731-7.
11. Ertem U, İrdesel J. (2022). Evaluation of central neuropathic pain and its relationship with quality of life in patients with stroke: a cross-sectional study. *Eur Res J* 8(4):468-474. DOI: 10.18621/eurj.977242
12. Franklin A, Drivonikou GV, Bevis L, Davies IR, Kay P, Regier T. (2008). Categorical perception of color is lateralized to the right

- hemisphere in infants, but to the left hemisphere in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(9):3221-5.
13. Horak FB. (1997). Clinical assessment of balance disorders. *Gait & Posture* 6(1):76-84.
 14. Ilut S, Stan A, Blesneag A, Vacaras V, Vesa S, Fodoreanu L. (2017). Factors that influence the severity of post-stroke depression. *J Med Life*. 10(3):167-71.
 15. Joynt RL. (1992). The source of shoulder pain in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil*. 73(5):409-13.
 16. Kang SY, Kim JS. (2008). Anterior cerebral artery infarction: stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology*. 70(24 Pt 2):2386-93.
 17. Lalonde R, Strazielle C. (2007). Brain regions and genes affecting postural control. *Progress in neurobiology*. 81(1):45-60.
 18. Leijon G, Boivie J, Johansson I. (1989). Central post-stroke pain--neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 36(1):13-25.
 19. Lopes PG, Lopes JA, Brito CM, Alfieri FM, Rizzo Battistella L. (2015). Relationships of Balance, Gait Performance, and Functional Outcome in Chronic Stroke Patients: A Comparison of Left and Right Lesions. *Biomed Res Int*. 716042.
 20. Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. (2009). Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 16(2):188-93
 21. Masson C, Koskas P, Cambier J, Masson M. (1991). Left pseudothalamic cortical syndrome and pain asymbolia. *Rev Neurol*. 147:668-70.
 22. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. (2017). Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 47:48-60.
 23. Pappalardo A, Ciancio MR, Patti F. (2014). Is the basic trunk control recovery different between stroke patients with right and left hemiparesis? *NeuroRehabilitation*. 35(2):215-20.
 24. Park GY, Im S, Lee SJ, Pae CU. (2016). The Association between Post-Stroke Depression and the Activities of Daily Living/Gait Balance in Patients with First-Onset Stroke Patients. *Psychiatry Investig*. 13(6):659-64.

25. Poulin de Courval L, Barsauskas A, Berenbaum B, Dehaut F, Dussault R, Fontaine FS, et al. (1990). Painful shoulder in the hemiplegic and unilateral neglect. *Arch Phys Med Rehabil.* 71(9):673-6.
26. Ravichandran H, Janakiraman B, Sundaram S, Fisseha B, Gebreyesus T, Yitayeh Gelaw A. (2019). Systematic Review on Effectiveness of shoulder taping in Hemiplegia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 28(6):1463-73.
27. Rode G, Tiliket C, Boisson D. (1997). Predominance of postural imbalance in left hemiparetic patients. *Scand J Rehabil Med.* 29(1):11-6.
28. Salcı Y, Fil Balkan A, Ceren AN, Karanfil E, Adın RM, Cengiz MS, Armutlu K. Multipl skleroz hastalarının denge rehabilitasyonunda kanıta dayalı uygulamalar. Yazıcıoğlu Şener FG, editör. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyonda Kanıta Dayalı Yaklaşımlar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.15-23.
29. Şahin-Onat Ş, Ünsal-Delialioğlu S, Kulaklı F, Özel S. (2016). The effects of central post-stroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *J Phys Ther Sci.* 28(1):96-101.
30. Toedter LJ, Schall RR, Reese CA, Hyland DT, Berk SN, Dunn DS. (1995). Psychological measures: reliability in the assessment of stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 76(8):719-25.
31. Visser-Meily A, Post M, Meijer AM et al. (2005). When a parent has a stroke: Clinical Course and prediction of mood, behavior problems and health status of their young children. *Stroke* 36: 2436-2440.
32. Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD, et al. (1999). Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke.* 30(11):2355-9.
33. Yu L, Liu CK, Chen JW, Wang SY, Wu YH, Yu SH. (2004). Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 20(8):372-80.

Bölüm 47

Hipoglisemik Bozukluklar

Zehra KARA¹

¹ Öğr. Gör.; İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, havva.adli@inonu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-4802-9131

ÖZET

Hipoglisemi, beyin başta olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olacak kadar dūřuk plazma glukoz dūzeylerinin yol açtığı klinik bir sendromdur. Plazma glukozunu normal aralıktta tutulmasını sağlayan çeşitli hormonal ve nöral faktörler vardır. Glukoreglatuvar olarak kabul edilen bu sistemlerde gelişen sorunlar hipoglisemiye yol açar. Hipoglisemi laboratuvar yanında klinik belirti ve bulgularla tanımlanır.

Anahtar Kelimeler: Hipoglisemi, glukoz, insülin, nöroglükopenik semptom, sempatoadrenal semptom

Etyopatogenez

Erişkinde hipogliseminin en sık nedeni ilaçlardır. Diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve insülin sekretagogu ilaçlar hipogliseminin en sık nedenidir. Diğer nedenler arasında; alkol kullanımı, sepsis, karaciğer ve böbrek yetmezliği, adrenal yetmezlik, adacık hücre dışı tümörler, insülinoma, fonksiyonel β hücre bozuklukları (nesidioblastozis), insülin ve insülin reseptörlerine karşı antikorlarla gelişen insülin otoimmün hipoglisemi ve diğer ilaçlar (kinin, indometazin vb.) yer alır.

Fizyolojik koşullar altında plazma glukoz konsantrasyonları nöral, humoral ve hücrel düzenleyiciler tarafından oldukça dar bir aralıkta tutulur. Glukoz, normal koşullarda beyin için zorunlu bir metabolik yakıttır. Beynin metabolik gereksinimlerini karşılamak için yetersiz glukoz varlığında, glikojen ve yağ depolarını harekete geçirecek bazı mekanizmalar tetiklenir. Trigliserid depolarından yağ asitlerinin harekete geçirilmesi iskelet kası, kalp, böbrek ve karaciğere enerji sağlarken, glukozu beynin kullanımına bırakır (Cryer PE, 2007:868). Beyin ana enerji kaynağı olarak glukozla bağlı olmasına rağmen, glukoz yokluğunda laktat ve ketonlar gibi diğer enerji kaynaklarını kullanabilir (Rehni AK, 2018:9075).

Hipoglisemiye karşı fizyolojik savunmada üç hormona ait değişimler önemli bir yer tutar. Bunlardan ilki insülinle ilgilidir. Glukoz seviyeleri fizyolojik aralık içinde azaldıkça insülin sekresyonu da azalır. Dolaşıma verilen insülin seviyesinde azalma; var olan enerji depolarından enerji mobilizasyonunu (glikojenoliz ve lipoliz) kolaylaştırır, glukoneogenez ve ketogenezde yer alan karaciğer ve renal korteks enzimlerini artırır, kas dokusunun, karaciğerden salınan glukozu tüketmesini önleyerek beyin için gerekli plazma glukoz düzeylerinin korunmasını sağlar (Cooperberg, 2010:2936).

Hipoglisemiye karşı savunmada rol oynayan bir diğer hormon glukagondur. Özellikle diyabetli olmayan kişilerde plazma glukoz seviyesi fizyolojik aralığın altına düştüğünde salgılanması hızla artarak hipogliseminin düzeltilmesinde anahtar rol oynar. Bu etkiyi karaciğerden glukoz çıkışını artırarak yapar (Cooperberg, 2010:2936).

Hipoglisemiye karşı savunmada yer alan önemli üçüncü hormon ise epinefrindir. Dolaşımdaki katekolaminlerin artması beta adrenerjik reseptörleri aktive ederek kaslarda glikojenoliz ve karaciğerde glukoneogenezin artmasına ve plazma glukoz konsantrasyonunun yükselmesine sebep olur (Cooperberg, 2010:2936).

Bu hormonlar dışında kortizol ve büyüme hormonu salgılanması da uzun süreli hipoglisemiye karşı savunmada yer alır. Ayrıca kolinerjik nörotransmitterler (asetilkolin) parasempatik sinir uçlarından salınarak

hipoglisemiye önlemek için gıda alınması gerekliliğini bildiren açlık hissini uyarır. Bu, hipoglisemiye karşı gelişen davranışsal savunma mekanizmasıdır (Cooperberg, 2010:2936).

Tüm bu savunma sistemleri düşüşü önleyemez ve plazma glukoz seviyesi yaklaşık 55mg/dl' nin altına inerse kognitif fonksiyonlarda bozulma, güçsüzlük, uyuşukluk, konfüzyon ve görmede bulanıklık ile seyreden serebral nöroglikopeni tablosu ortaya çıkar. Kontr-regülatuar yanıtlar bu derecedeki derin hipoglisemiye geri döndüremezse konvülsiyon, koma ve hatta ölüm gelişebilir.

Klinik

Hipogliseminin klinik bulguları spesifik değildir. Hipoglisemiye kategorik olarak tanımlayan tek bir plazma glukoz konsantrasyon sınırı belirtmek de mümkün değildir. Bu nedenle hipoglisemi, Whipple triadının belgelenmesi ile doğrulanır. Whipple triadı; hipoglisemi ile uyumlu semptom ve bulguların varlığı, düşük plazma glukozunun ölçülmesi ve plazma glukoz konsantrasyonunu yükseltince bu semptom ve bulguların düzelmesidir (Whipple AO, 1938:237).

Diyabetli olmayan bir kişide, tipik hipoglisemi semptomları olsa bile anlık plazma glukoz düzeyinin normal (>70 mg/dl) olması, hipoglisemi tanısını reddettirir.

Hipoglisemi semptomları nöroglikopenik (beyindeki glukoz eksikliğinin sonucu) ve otonomik-nörojenik (sempoadrenal deşarjın neden olduğu fizyolojik değişiklikler) olarak sınıflandırılır. Hipoglisemi farkındalığı sıklıkla otonomik semptomların algılanması sonucu görülür. Çarpıntı, titreme, anksiyete gibi bazı otonomik semptomlar adrenerjik, terleme, açlık, parestezi gibi diğerleri kolinerjik etkiyle ortaya çıkar. Nöroglikopenik semptomlar, davranış değişiklikleri, yorgunluk ve konfüzyondan, nöbet ve bilinç kaybına yani fonksiyonel beyin yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Nadiren nörolojik iyileşme gecikse de, glukoz seviyeleri yükseldikten sonra tam iyileşme kuraldır. Derin ve uzun süreli hipoglisemi ise beyin ölümüyle sonuçlanabilir (Towler DA, 1993:1791).

Sağlıklı kişilerde, akut insülin ile indüklenen hipoglisemi sırasında, otonomik semptomlar plazma glukoz konsantrasyonu yaklaşık 60 mg/dl'de başlarken, nöroglikopenik semptomlar yaklaşık 55 mg/dl'de başlamaktadır (Cryer PE, 2001: 1057). Bununla birlikte hipoglisemi semptomlarının geliştiği glisemik eşik, tekrarlayan hipoglisemisi olan hastalarda daha düşük seviyelere iner (Laing SP, 1999: 466). Sağlıklı kadın ve çocuklarda, uzun süreli açlık sırasında semptom veya bulgu olmaksızın daha düşük plazma glukoz konsantrasyonları görülebilir (Cryer PE, 2001: 1057). Bu nedenlerle hipoglisemiye kategorik olarak tanımlayan

kesin bir plazma glukoz konsantrasyonu belirlemek mümkün değildir (Cryer PE, 2009:709).

Glukozun kan hücreleri tarafından in vitro ortamda ortalama 10 mg/dl/saat hızla tüketilmesi, laboratuvar değerlerini yanıltıcı olarak hipoglisemik sınırlara getirebilir. Bu sorun, kan örneği glukoz inhibitörü içermeyen bir tüpte toplandığında, plazmanın ayrıştırılması geciktiğinde ve özellikle trombositoz, lökositoz ve eritrositoz gibi durumlarda görülebilir (Cryer PE, 2007:868).

Sınıflandırma

Diyabetik olmayan kişilerde hipoglisemi, geleneksel olarak açlık veya tokluk (reaktif) hipoglisemisi şeklinde sınıflandırılmakla beraber bu sınıflama yeterince kullanışlı ve yol gösterici değildir (Cryer PE, 2009:709). Örneğin tipik olarak açlık hipoglisemisine sebep olan insülinomada hastalar tokluk hipoglisemisi yaşayabilir veya tipik olarak tokluk hipoglisemisine yol açan mide by-pass cerrahisi geçirmiş kişiler açlık hipoglisemisi de yaşayabilirler. İnsülinin faktisyöz kullanımında görülen hipoglisemide, kullanılan insülin ve kullanım zamanlarının değişken olması sebebiyle kolayca açlık veya tokluk hipoglisemisi olarak sınıflandırılmaz (Sevice FJ, 1999:501).

Klinisyenler için hastanın klinik özelliklerini ve genel görünümünü de göz önünde bulunduran bir sınıflama daha kullanışlı ve yol göstericidir (Cryer PE, 2009:709) (Tablo-1).

Değerlendirme

Hastalar hekime genellikle hipoglisemi düşündüren belirtiler nedeniyle başvururlar. Kimi zaman da rastlantısal olarak düşük plazma glukoz seviyelerinin saptanması üzerine klinik değerlendirme yapılmaya başlanır. Hastaların spesifik semptomlarını, bu semptomların zamanlamalarını, sürelerini, ağırlaştırıcı ve hafifletici faktörleri not ederek teşhise yönelik bir eylem planı hazırlanmalıdır. Yalnızca otonomik semptomları olan ancak belgelenmiş düşük plazma glukoz düzeyi olmayanlarda hipoglisemik bozukluk olası değildir. Nöroglikopenik bir epizot varlığında ise mutlaka ciddi bir değerlendirme yapılmalıdır.

Başlangıçta anamnez, fizik muayene ve laboratuvar verileri dikkatle incelenmelidir. Hipogliseminin en sık nedeni ilaçlardır. Hastaların alkol ve ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıkları, geçirdikleri ameliyatlar, beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, ailelerinde diyabetik kişilerin olup olmadığı ve varsa bunların da kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Adrenokortikal fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Ancak adrenal yetmezlik yetişkinlerde diğer klinik bulguların yokluğunda hipogliseminin yaygın bir nedeni değildir. Spontan hipoglisemi sırasında ölçülen düşük plazma kortizol seviyesi, tekrarlayan

hipogliseminin kortizol sekresyonu için glisemik eşikleri daha düşük glukoz seviyesine kaydırması sebebiyle adrenal yetmezliği kesin göstermez (Mitrakou A, 1993:834). Hipoglisemiye sebep olan adacık dışı tümörler, genellikle büyük, klinik olarak belirgin mezankimal tümörlerdir ve tümörün belirti ve bulguları kliniğe hâkimdir. Adacık dışı tümörlerde endojen insülin sekresyonu baskılanmıştır ve bu olgularda hipogliseminin nedeni İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2 (IGF-2)'nin aşırı salgılanmasıdır (Miraki-Moud F, 2005:3819).

Genel durumu iyi bir bireyde hipogliseminin ayırıcı tanısı iki genel kategoriye ayrılır: eksojen ve endojen hiperinsülinemi. Bu kişilerde öncelikle ilk olasılık değerlendirilmelidir. Eksojen hiperinsülinemi bilerek veya bilmeyerek insülin veya insülin sekretagogu ilaçların alınmasıyla oluşur. Eczacı hataları veya medikal tedavi hataları da göz önünde bulundurulmalıdır. Faktisyöz hipoglisemi, glukoz düşürücü ilaçlar hakkında bilgisi ve erişimi olan kişilerde ve özellikle sağlık çalışanlarında daha yaygındır (Service FJ, 1995:1144).

Spontan hipogliseminin sebeplerinden olan insülinoma, klinik olarak büyük çoğunlukla açlık durumunda ancak bazen de post-prandiyal olarak meydana gelen endojen hiperinsülinemik hipoglisemiye bağlı nöroglükopeni nöbetleri ile karakterizedir (Kar P, 2006:4733). İnsidansı yılda 1/250,000'dir. Tüm etnik gruplarda ve her yaşta ortaya çıkabilir ve kadınlarda sıklığı biraz daha fazladır. Hastaların %10'undan azında malign insülinoma, multipl tümör veya Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1) sendromu söz konusudur. Cerrahi rezeksiyon sonrası nüks oranı MEN-1 sendromu olmayan hastalarda %7, MEN-1 sendromu olan hastalarda ise %21'dir. Tümörün ilk çıkarılmasından sonra 4 yıldan daha kısa sürede görülen nüksler, operasyonda inkomplet rezeksiyonu gösterir. Uzun süreli sağkalm, başarılı bir şekilde çıkarılmış insülinomalar için kuraldır (Service FC, 1991:711).

Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu (NIPHS), tipik olarak yemekten sonra endojen hiperinsülinemik hipoglisemiye bağlı nöroglükopeni nöbetleri ile karakterizedir. Erkeklerde daha sıktır. Pankreasta nesidioblastozis ile yaygın adacık tutulumu söz konusudur (adacık hipertrofisi, hiperplazi, büyümüş ve hiperkromatik B hücre çekirdekleri). Radyolojik lokalizasyon prosedürleri her zaman negatif sonuç verir. Adacık hiperfonksiyonunun doğrulanması, pozitif selektif arteriyel kalsiyum stimülasyon testi ile yapılır. Kalsiyum stimülasyon testinin sonuçları tarafından yönlendirilen parsiyel pankreatektomi ile semptomların iyileşmesi beklenir. Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu sıklığı insülinomadan çok daha azdır (Service FJ, 1999:1582).

Obezite nedeniyle Roux en Y gastrik by-pass uygulanan hastalarda endojen hiperinsülinemik hipoglisemi gelişebilir. Bu durum sıklıkla pankreas adacık nesidioblastozisine, nadiren de insülinomaya bağlı gelişir. Nesidioblastozis ile

nöroglikopeni nöbetleri genellikle yemek sonrası dönemde ortaya çıkar ve bariyatrik cerrahiden aylar sonra gelişir. Eğer cerrahiden hemen sonra hipoglisemi ve nöroglikopeni gelişirse insülinoma daha olasıdır. Post gastrik bypass hipoglisemisinin kesin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. İnsidansının insülinomadan daha yüksek olduğu sanılmaktadır. Diyet ve medikal tedavilere yanıt vermeyen hastalarda parsiyel pankreatektomi önerilir (Vella A: 697).

Doğal insüline karşı antikörlerin gelişmesine bağlı hipoglisemi, özellikle sarı ırkta görülen, beyaz ırkta nadir olarak bildirmiş, az görülen bir durumdur. Bu kişilerde genellikle otoimmün bir hastalık veya sülfidril içeren ilaçlara maruz kalma öyküsü vardır. Semptomlar öğüne yanıt olarak salgılanan ve daha sonra dolaşımdaki antikora bağlanan insülinin, antikordan düzensiz bir şekilde ayrışmasına bağlı geç post prandiyal dönemde ortaya çıkar. Taniya yönelik ipuçları, hipoglisemi sırasında ölçülen çok yüksek insülin seviyelerini içerir. Bu durum antikörün neden olduğu ölçüm artefaktına bağlı da olabilir. Hipogliseminin şiddeti değişkendir. Tanı yüksek titre serum insülin antikörlerinin bulunmasıyla konulur. Benzer bir hipoglisemik bozukluk, yüksek kapasiteli insülin bağlayıcı monoklonal paraproteine sahip hastalarda da tanımlanmıştır (Basu A, 2005:97).

Tanı

Hipoglisemi ile başvuran hastalarda tanı için yapılması gereken, semptomatik dönemde; glukoz, insülin, c-peptid, pro-insülin, β -hidroksibütirat ve dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanların ölçümü için (tüm sülfonilüreler ve glinidler) kan alınmasıdır. Ardından 1mg glukagon intravenöz (iv) verilerek plazma glukoz yanıtı ölçülmelidir. Bunların yanı sıra hipoglisemi sırasında ölçülmesi gerekmeyen insülin antikörleri, otoimmün insülin sendromu düşünülüyorsa tanı için ölçülmelidir. Bu adımlar endojen veya ekzojen insülinin neden olduğu hipoglisemiyi diğer mekanizmalardan kaynaklanan hipoglisemilerden ayırt etmeye yardımcı olabilir.

Endojen hiperinsülineminin temel patofizyolojik özelliği, plazma glukoz konsantrasyonları hipoglisemik seviyelere düştüğünde buna yanıt olarak plazma insülin düzeylerinde azalma olmamasıdır. Plazma insülin, c-peptid ve pro-insülin konsantrasyonlarının normal öglisemik değerlere göre yüksek olması gerekmez, ancak düşük olan plazma glukozuna göre uygunsuz şekilde yüksektir. Spontan bir hipoglisemik atak gözlemlenemediğinde, semptomatik hipogliseminin oluşabileceği 72 saatlik açlık veya mixed meal testi yapılmalıdır (Service FJ, 1999:501). 72 saatlik açlık ve mixed meal tanı testleri için önerilen protokoller sırasıyla Tablo-2 ve Tablo-3'te gösterilmiştir.

Kritik tanısal bulgular, plazma glukozu 55 mg/dl' nin altındayken;

- Plazma insülini ≥ 3 μ U/ml (18 pmol/l)
- C-peptid ≥ 0.6 ng/ml (0.2 nmol/l)
- Pro-insülin ≥ 5.0 pmol/l ise endojen hiperinsülinemi belgelenir. Ayrıca β -hidroksibütirat ≤ 2.7 mmol/l ve 1mg iv glukagondan sonra plazma glukozunda en az 25 mg/dl artış olması hipogliseminin insülin (veya IGF) aracılığıyla gerçekleştiğini gösterir.

İnsülin ve glukozun oranlanması ile yapılan hesaplamaların tanısal bir faydası yoktur. Bu kriterler böbrek yetmezliği de dahil kritik hastalıkların söz konusu olmadığı hastalarda kullanılmalıdır. Hiperinsülinemik (veya IGF aracılı) hipoglisemi yapan hastalıkların laboratuvar sonuçlarına göre ayırıcı tanısı Tablo-4'te gösterilmiştir.

Post prandiyal hipoglisemi düşündüren öyküsü olan hastalarda ise mixed meal testi yapılmalıdır. Testte hastada hipoglisemiye yol açması muhtemel besinler verilmelidir. Bu hastaların değerlendirilmesinde oral glukoz tolerans testi kullanılmamalıdır. Mixed meal testinin yorumlanması için standartlar henüz oluşturulmamıştır. Uzamış açlık testinin değerlendirilmesi için oluşturulan kriterler, bu testin sonuçlarında kullanılır.

İnsülinomalı hastaların 2/3'ü uzamış açlığın ilk 24 saatinde, büyük bir kısmı da 48 saatten kısa zamanda nöroglükopenik semptomlar gösterir.

Bazı hastalarda insülinoma yoktur, ancak yaygın olarak genişlemiş adacık hücre kitlesi vardır. Pankreas kanallarından tomurcuklanan adacıklar her zaman gösterilemese de buna nesidioblastozis denilir. Sülfonilürelerin uzun süreli faktisyöz kullanımına bağlı nesidioblastozis gelişimi bildirilmiştir (Rayman G, 1984:651).

Paraneoplastik olarak ektoptik insülin sekresyonu çok nadirdir. İnsülin reseptör mutasyonuna bağlı hiperinsülinemik hipoglisemi ve egzersize bağlı hiperinsülinemi de nadir görülen sendromlardır. Açlık hipoglisemisi olan ve uygun şekilde baskılı c-peptid seviyeleri olup yüksek insülin seviyeleri olan nadir hastalar da insülin reseptörüne karşı bir agonist antikör bulunur. Bu durumda hipoglisemi, antikorun insülin reseptörlerini uyarması sonucu gelişir ve biraz yükselmiş insülin seviyelerinin, insülin klirensindeki azalmanın sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu tip hastalar, eşlik eden otoimmün rahatsızlığı olan, sıklıkla da kadın hastalardır (Arioglu E, 2002:87).

Görüntüleme ve Lokalizasyon Çalışmaları

İnsülinoma tanısında tümörü lokalize etmek için görüntüleme yapmadan önce klinik ve biyokimyasal olarak yeterli kanıtlar toplanmalıdır. Daha sonra

görüntüleme çalışmalarına geçilmelidir. Görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), trans abdominal ultrasonografi ilk basamak testlerdir. İnsülinomaların çapı genellikle 1cm' den küçüktür. Bu nedenle negatif görüntüleme sonuçları insülinoma tanısını dışlamaz. İnsülinomaları saptamada BT %70-80, MR %85 başarılıdır (Noone TC, 2005:195).

İnsülinomalar nöroendokrin tümörlerdir. Nöroendokrin tümörler somatostatin reseptörü eksprese ederler. Dolayısıyla bu reseptörlere yönelik ajan kullanılarak yapılan görüntülemeler (Somatostatin reseptör sintigrafileri, Ga-68 PET-BT) sayesinde tümörün yeri lokalize edilebilmektedir.

Endoskopik Pankreas Ultrasonografisi, tümör saptandığında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına olanak tanır. İnvaziv bir yöntemdir ancak iyi merkezlerde ve tecrübeli ellerde duyarlılığı % 90'ın üzerindedir (McLean AM, 2005:177).

Selektif pankreatik arteriyel kalsiyum enjeksiyonu, hepatik venöz insülin düzeylerinde başlangıca göre 2 kattan fazla artışla (günümüz spesifik ve hassas insülin ölçümleriyle 5 kattan fazla) insülinomaları yüksek hassasiyetle lokalize eder. Bu oldukça invaziv bir prosedürdür ve görüntüleme belirsiz/negatif olduğunda kullanılabilir. Bununla birlikte NIPHS ve post gastrik by-pass hipoglisemisini doğrulamak için daha çok tercih edilen prosedürdür. Çünkü bunlarda standart görüntüleme her zaman negatiftir (Brown CK, 1997:1189).

İntra-operatif pankreas ultrasonografisi de deneyimli ellerde tümörleri neredeyse her zaman lokalize eder.

Tedavi

Tekrarlayan hipogliseminin önlenmesi için hipoglisemik mekanizmayı düzelten veya bloke eden tedaviler gerekebilir. Hipoglisemiye neden olan ilaçlar kesilmeli veya dozları azaltılmalıdır. Altta yatan kritik hastalıklarla mücadele edilmelidir. Kortizol eksikse replase edilmelidir.

Adacık hücreli olmayan tümörlerin kitlesinin cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile azaltılması, tümör tam olarak rezeke edilemese bile hipoglisemiye hafifletebilir. Glukokortikoid ve oktrotid verilmesi bu hastalarda hipoglisemiye azaltabilir.

Benign insülinomanın cerrahi rezeksiyonu küratiftir. Rezeksiyon mümkün değilse ve tümör dışı B hücre bozukluğu olan hastalarda diazoksid, oktrotid, lanreotid veya pasireotid gibi medikal tedaviler uygulanabilir.

NIPHS veya post gastrik by-pass hipoglisemili hastalarda sık beslenme, α -glukozidaz inhibitörleri, diazoksid ve oktrotid etkilidir. Medikal tedaviler etkili olmazsa parsiyel pankreatektomi uygulanabilir. Bu tedavilerin başarısız olması

durumunda, büyük dozlarda pişmemiş mısır nişastası veya intragastrik glukoz infüzyonu ile sürekli glukoz sağlanması gerekebilir.

Diyabetli Kişilerde Hipogliseminin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Tedaviye bağlı hipoglisemi, Diabetes Mellitus (DM)' un glisemik yönetiminde sınırlayıcı faktördür. Tip 1 DM' li çoğu kişide ve ilerlemiş (yani mutlak endojen insülin eksikliği gelişmiş) Tip 2 DM' lilerde tekrarlayan morbiditeye neden olur ve bazen ölümcüldür. Glisemik kontrolün sürdürülmesini ve böylece oluşabilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların engellenmesi ile uzun vadeli glisemik kontrolün diğer faydalarının tam olarak gerçekleşmesini engeller. Daha sonra düşen plazma glukoz seviyelerine karşı fizyolojik ve davranışsal savunma mekanizmalarını tehlikeye atar. Böylece tekrarlayan hipoglisemi kısır döngüsüne neden olur (Cryer PE, 2002:937).

Diyabetin glisemik yönetimindeki gelişmeler ile hem glisemik kontrolü iyileştirmek hem de hipoglisemi riskini en aza indirmek mümkündür. Bununla birlikte her iki sorun da tam olarak çözülememiştir.

Diyabette hipoglisemi temel olarak insülin seviyesini yükselten ve dolayısıyla plazma glukoz konsantrasyonlarını düşüren tedavilerin sonucudur. Bu tedaviler; sülfonilüreler ve glinidler gibi insülin sekretagoları ve insülinlerdir. Tip 2 DM'li hastalar sürecin başlarında, normal veya düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında insülin seviyelerini yükseltmeyen ilaçlara yanıt verebilirler ve bu nedenle hipoglisemi gelişmez. Bu ilaçlar biguanidler, tiazolidinedionlar, α -glukozidaz inhibitörleri, Glukagon like peptid-1 analogları, dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleridir. Bununla birlikte bu ilaçlar, insülin veya sekretagolar ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riskini artırabilirler (Cryer PE, 2003:1902).

Bu tedavilerin farmakokinetik özellikleri nedeniyle, insülin veya sekretagolar ile tedavi sırasında zaman zaman nispi ve hatta mutlak insülin fazlalığı meydana gelir. Buna rağmen hipoglisemi insidansı nispeten düşüktür. Özellikle de Tip 2 DM'nin erken dönemlerinde, endojen insülin sekresyonu korunmuş iken hipoglisemi kolayca gelişmez. Ancak endojen insülin sekresyonu zamanla azaldıkça hipoglisemi riski artar (Cryer PE, 2009:709).

Düşen plazma glukoz konsantrasyonlarına karşı kritik fizyolojik savunmalar; davranışsal savunma, sempatik nöronal aktivasyonun aracılık ettiği otonomik semptomların algılanması ile besin alımı, insülin sekresyonunda azalma, glukagon ve epinefrin sekresyonunda artıştır. Tip 1 DM ve uzun süreli Tip 2 DM'de sadece insülin salgılanması değil tüm bu savunmalar tehlikeye girer (Cryer PE, 2009:709).

Tip 1 DM'de, enjekte edilmiş insülin seviyeleri, plazma glukoz seviyesi düşmesine yanıt olarak azalmaz. Ayrıca adacık içi insülinde azalma olduğu için Beta hücresi sinyalinin yokluğunda, hipoglisemiye α -hücresi glukagon yanıtı da bozulur (Gold AE, 1994:697). Birinci (insülin azalması) ve ikinci (glukagon artışı) savunmaların eksikliğinde, Tip 1 DM'li kişiler üçüncü savunma olan epinefrin salgısına kritik olarak bağımlıdır. Bununla birlikte Tip 1 diyabette hipoglisemiye epinefrin tepkisi de zayıflar (Gold AE, 1994:697). Tüm bunlar şiddetli hipoglisemi riskinin 25 kat arttığı, defektif hipoglisemi kontr-regülatuar klinik sendromuna neden olabilir (Gold AE, 1994:697). Ek olarak, zayıflamış sempatik nöronal yanıt (tekrarlayan hipoglisemiler nedeniyle), hipoglisemi farkındalığının olmamasına, davranışsal savunmayı harekete geçiren uyarı semptomlarının bozulmasına ve hatta kaybolmasına neden olur. Hipoglisemi farkındalığının kaybolması, hipoglisemi için altı kat artmış risk ile ilişkilidir (Gold AE, 1994:697).

Diyabette hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezlik (Hypoglycemia associated autonomic failure-HAAF) kavramı, ilk olarak Tip 1 DM'de gösterilmiştir (Cryer PE, 2009:709). Burada yakın zamanda ortaya çıkmış hipogliseminin defektif hipoglisemi kontr-regülasyonuna yol açarak (epinefrin yanıtını azaltarak) ve hipoglisemi farkındalığının azalmasına bağlı olarak tekrarlayan hipoglisemi kısır döngüsü oluşturması söz konusudur. Tip 1 diyabetik hastalarda hipoglisemiden 2-3 hafta süreyle titizlikle kaçınmak hipoglisemi farkındalığındaki azalmayı restore eder ve epinefrin yanıtını iyileştirir (Cryer PE, 2009:709).

Son zamanlarda HAAF'ın uzun süreli tip 2 diyabetli ve mutlak insülin eksikliği olan hastalarda da görülebileceği ortaya konuldu (Cryer PE, 2009:709). HAAF temelde beta hücre yetmezliğinden kaynaklanır. Başlangıçta Tip 2 DM ön planda insülin direnci ve sadece rölatif hipoinsülinemi ile karakterizedir. Bu dönemde pankreas, plazma glukozu düşerken insülinde azalma ve glukagonda artış ile yanıt verir. Ancak hastaların çoğunda zaman içinde endojen insülin salgısında azalma meydana gelir. Tip 2 diyabette, Tip 1 DM' de olduğu gibi düşen glukoz seviyelerine karşı insülin ve glukagon tepkilerinde azalma meydana gelir (Cryer PE, 2009:709). Ayrıca Tip 1 DM' de olduğu gibi yakın zamanda gelişmiş hipoglisemi, sempatoadrenal yanıtları duyarsızlaştırır ve glisemi eşiklerini, daha düşük plazma glukoz seviyelerine kaydırır. Bu nedenle, uzun süredir Tip 2 DM' si olan hastalar da HAAF için risk altındadır (Cryer PE, 2009:709).

Hipoglisemi ile ilişkili otonomik yetmezliğin temel özelliği olan hipoglisemiye karşı azalmış sempatoadrenal yanıtın henüz tanınmayan fonksiyonel ve dolayısıyla geri döndürülebilir nedenleri olabilir. Bireysel ve

yapısal bir nitelik de taşıyabilir. Örneğin hipoglisemiye karşı azalan sempatoadrenal yanıt, hipoglisemiden titizlikle kaçındıktan sonra veya başarılı pankreatik adacık transplantasyonundan sonra insülin tedavisi bırakılsa dahi bazı hastalarda tam olarak normale dönmeyebilir (De Galan BE, 2004:2057). Ayrıca diyabetik otonom nöropatili hastalarda hipoglisemiye sempatoadrenal yanıt büyük ölçüde azalır ve yine HAAF'lı hastalarda hipoglisemiye karşı azalmış plazma metanefrin yanıtı, azalmış adrenomedüller epinefrin salgılama kapasitesini düşündürür (De Galan BE, 2004:2057). Bu durum Tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi sıklığı ve şiddetindeki farklılıkları açıklayan mekanizmalardan biri olabilir.

İyi glisemik kontrollü Tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi yaşanması neredeyse kaçınılmazdır. Bir Tip 1 diyabet hastası haftada ortalama 2 semptomatik hipoglisemi epizodu ve yılda 1 kez nöbet veya koma ile birlikte bir hipoglisemi epizodu yaşar (Laing SP, 1999:466). Tip 1 DM' li hastaların tahmini %2-4'ü hipoglisemiden hayatını kaybetmektedir (Laing SP, 1999:466).

Hipoglisemi tip 2 diyabette, tip 1 diyabetten daha az sıklıkta görülür ancak zaman içinde artarak glisemik kontrolü zorlaştırır. Diyabetli hastaların bildirdikleri hipoglisemi olay sıklıkları çeşitli sebeplerle gerçekte olduğundan daha azdır. Örneğin asemptomatik hipoglisemi tesadüfen saptanmazsa gözden kaçır. Ayrıca, hipoglisemi semptomları spesifik olmadığı için semptomatik epizotlar bu şekilde tanınmayabilir veya hasta tarafından unutulup vizitlerde bildirilmeyebilir. Şiddetli hipoglisemik epizotlar -başka bir kişinin yardımına ihtiyaç duyacak kadar yeti yitimi yaratanlar- hatırlanması daha muhtemel olan (hasta veya yakın bir kişi tarafından) daha dramatik olaylardır (Diabetologia, 2007:1140).

Tedaviye bağlı hipoglisemi sık olarak ortaya çıkıyorsa hipoglisemi için geleneksel risk faktörlerinin her biri dikkatle düşünülmeli ve tedavi seçenekleri uygun şekilde ayarlanmalıdır. Örneğin sülfonilüreler ve glinidler hipoglisemiye sebep olan oral anti diyabetik ajanlardır. Bunlar ile hipoglisemi yaşayan hastalarda yada yaşlılarda diğer oral anti diyabetik ajanlar tercih edilmelidir. Bazal insülin olarak uzun etkili bir insülin analogunun kullanılması, NPH insüline göre den daha az hipoglisemiye yol açar (Riddle MC, 2003:3080). Bazal-bolus insülin rejiminde, bazal insülin gece veya sabah erken glisemiyi, kısa etkili insülinler ise gündüz postprandiyal glisemiyi belirler. Doz değişimleri hipogliseminin görüldüğü zaman dilimi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

İnsülin rejiminin hastanın yaşam tarzına göre ayarlanması mutlaka gereklidir. Sık hipoglisemiye giren hastalarda, sürekli glukoz monitorizasyonu (SGMS) sorunun kaynağının saptanması ve çözümünde yardımcı olabilir.

İnsülin ile tedavi edilen hastalarda, egzersiz sırasında veya sonrasında hipoglisemi görölme olasılığı artar. Planlı egzersizden önce ek karbonhidrat alımı veya insülin dozlarının azaltılması düşünölebilir. Alkol tüketiminin, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın da hipoglisemiye yol açabileceği akılda bulundurulmalıdır (Gough SC, 2007:1).

Referanslar

1. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P. Clinical course of the syndrome of auto antibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):87-100.
2. Basu A, Service FJ, Yu L, Hesser D, Ferries LM, Eisenbarth G. Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients. *Endocr Pract*. 2005 Mar-Apr;11(2):97-103.
3. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intra arterial calcium stimulation and intra operative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):1189-93; discussion 1193-4.
4. Cooperberg BA, Cryer PE. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2936-40.
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 3, 1 March 2009, Pages 709–728.
6. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *DiabetesCare*. 2003 Jun;26(6):1902-12.
7. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007 Apr;117(4):868-70.
8. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, et al. Intra arterial calcium stimulation and intra operative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):1189-93; discussion 1193-4.
9. Cryer, P.E. 2001. The prevention and correction of hypoglycemia. In *Handbook of physiology*. Section 7, The endocrine system. Volume 2, The endocrine pancreas and regulation of metabolism. L.S. Jefferson and A.D. Cherrington, editors. Oxford University Press. New York, New York, USA. 1057–1092.
10. De Galan BE, Tack CJ, Willemsen JJ, Sweep CG, Smits P, Lenders JW. Plasma metanephrine levels are decreased in type 1 diabetic patients with a severely impaired epinephrine response to hypoglycemia, indicating reduced adrenomedullary stores of epinephrine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2057-61.
11. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *DiabetesCare*. 1994 Jul;17(7):697-703.

12. Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jul;77(1):1-15.
13. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4733-6.
14. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999 Jun;16(6):466-71.
15. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;19(2):177-93.
16. Miraki-Moud F, Grossman AB, Besser M, Monson JP, Camacho-Hübner C. A rapid method for analyzing serum pro-insulin-like growth factor-II in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3819-23.
17. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med.* 1993 Sep 16;329(12):834-9.
18. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;19(2):195-211.
19. Rayman G, Santo M, Salomon F, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia due to chlorpropamide-induced nesidioblastosis. *J Clin Pathol.* 1984 Jun;37(6):651-4.
20. Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol.* 2018 Dec;55(12):9075-9088.
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080-6.
22. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999 Sep;28(3):501-17, vi.
23. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995 Apr 27;332(17):1144-52.
24. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jul;66(7):711-9.

25. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1582-9.
26. Service FJ, O'Brien PC. Increasing serum beta hydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4555-8.
27. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes.* 1993 Dec;42(12):1791-8.
28. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007 Jun;50(6):1140-7.
29. Vella A, Thompson GB, Grant CS, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal surgery. Program and Abstracts, The Endocrine Society's 89th Annual Meeting, p. 697 (Abstract P4-P121).
30. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J IntChir.* 1938, 3: 237-276.

Tablo 1. Hipoglisemik Bozuklukların Klinik Sınıflandırılması

I- Sağlıklı Görünümlü Hasta
<ul style="list-style-type: none">• İlaçlar (Salisilat, kinin, haloperidol, pentamidin vb.)• Alkol• İnsülinoma• Adacık hipertrofisi/ Nesidioblastozis• Non insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu• Post gastrik by-pass hipoglisemi• İnsülin veya sülfonilüre kullanımına bağlı faktisyöz hipoglisemi• Egzersiz• Otoimmün insülin sendromu
II- Hastalıklı Görünümlü Hasta
<ul style="list-style-type: none">• Glikojen depo hastalıkları• Aminoasit ve yağ asidi metabolizmasında bozulma• Reye Sendromu• Hipopituitarizm• Büyüme hormonu eksikliği• Addison hastalığı• Ciddi karaciğer hastalığı• Non-islet cell tümörler• Sepsis• Renal yetmezlik• Konjestif kalp yetmezliği• Laktik asidoz• Anoreksiya nevroza• Feokromasitoma• Şok

Tablo 2. 72 Saatlik Açlık Test Protokolü

1. Son kalori alım zamanı testin başlangıcı olarak belirlenir; gereksiz ilaç alımları durdurulur.
2. Hasta kalorisiz veya kafeinsiz içecekler alabilir.
3. Hasta uyanık saatlerde aktif olmalıdır.
4. Plazma glukozu <60 mg/dl olana kadar 6 saatte bir, plazma glukoz, insülin, c-peptid, ve β -hidroksibütirat düzeyleri için örnekler alınmalı, bu değerler altına indiğinde sıklık 1-2 saatte bir olmalıdır.
5. Plazma glukoz düzeyi 45 mg/dl'nin altına indiğinde ve hastanın hipoglisemi semptom ve bulguları ortaya çıktığında ya da plazma glukozu 55 mg/dl'nin altına indiğinde ve daha önceden Whipple triadi varlığı gösterildi ise test sonlandırılmalıdır.
6. Açlık döneminin sonunda plazma glukoz, insülin, c-peptid, β -hidroksibütirat ve sülfonilüre düzeyi için örnek alınmalı; ardından 1mg glukagon intravenöz olarak enjekte edilmeli ve plazma glukozu her 10 dakikada bir 3 kez ölçülmelidir. Daha sonrasında hasta beslenmelidir.

Tablo 3. Mixed Meal Test Protokolü

1. Test bir gecelik açlıktan sonra gerçekleştirilmeli. Gerekli olmayan tüm ilaçlar kesilmelidir.
2. Hastanın semptomlara neden olduğunu bildirdiğine benzer bir öğün kullanılmalıdır.
3. Yemekten önce ve yemekten sonra her 30 dakikada bir ve 300. dakikaya kadar plazma glukozu, insülin, c-peptid ve pro-insülin için kan örnekleri alınır.
4. Hasta hipoglisemi semptomları ve/veya belirtileri açısından gözlemlenmeli ve hastadan yemek yemenin başlangıcından itibaren tüm semptomların yazılı bir kaydını tutması istenmelidir.
5. Düşük bir plazma glukoz konsantrasyonu, hipoglisemi teşhisi için kendi başına yeterli olmasa da gerekli bir bulgudur. Bu nedenle, mixed meal testi, laboratuvar tarafından ölçülen plazma glukoz konsantrasyonları temelinde yorumlanmalıdır. Şiddetli semptomlar nedeniyle 300. dakikadan önce tedavi edilmesi gerektiğine karar verilirse, karbonhidratları uygulamadan önce aşağıdakilerin tümü için numune alınmalıdır.
6. Plazma insülini, c-peptid ve pro-insülin örnekleri, yalnızca plazma glukozunun 60 mg/dl' den düşük olduğu örneklerde analiz için gönderilmeli ve eğer Whipple triadı gelişirse oral hipoglisemik ajanların ölçümü için bir örnek alınmalıdır. Bu durumda insüline karşı antikorlar da ölçülmelidir.

Tablo 4. Hipoglisemisi Olanlarda Uzamış Açlık Test Sonuçlarının Yorumlanması

Semptom	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/ml)	C-peptid (nmol/l)	Pro-insülin (pmol/l)	β-Hidroksibütirat (mmol/l)	Glukagon sonrası glukoz artışı (mg/dl)	Oral hipoglisemik ajan varlığı	İnsülin antikorları	Ayrıca Tanı
Yok	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	Yok	Yok	Normal
Var	<55	≥3	<0.2	<5	<2.7	>25	Yok	Neg (Poz)	Ekzojen insülin
Var	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Yok	Neg	İnstitinoma, NIPHS, PGBH
Var	<55	≥3	≥0.2	≥5	<2.7	>25	Var	Neg	Oral hipoglisemik ajan
Var	<55	≥3	≥0.2	≥5	<2.7	>25	Yok	Poz	İnstitin otoimmün sendromu
Var	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	Yok	Neg	IGF
Var	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	Yok	Neg	İnstitin (veya IGF) aracı olmayan

IGF, Insulin Benzeri Büyüme Faktörü; NIPHS, Non-insülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu; Neg, Negatif; Poz, Pozitif; PGBH, Post gastrik by-pass hipoglisemisi.

Bölüm 48

Hücreşel Yaşlanma Etkeni Telomer Uzunluğunda B12 Vitamininin Rolü

Zeyneb YILDIRIM¹

Emine Merve EKİCİ²

¹Uzm. Dyt.; Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
yildirimzeyneb@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7096-4978

² Dr. Öğr. Üyesi; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
mrvekici06@gmail.com ORCID No: 0000-0001-5409-6309

ÖZET

Telomerler kromozomların uçlarını kapatan doğal nükleoprotein yapılarıdır. Genomik stabilite için kritik öneme sahip olan telomerler uç replikasyon probleminin bir sonucu olarak hücreler bölündükçe yaşla birlikte giderek kısalırlar. Çalışmalar telomer kısalmasının diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi çeşitli hastalıklarla ve ölümlle ilişkisini göstermektedir. Diyet ve yaşam tarzı telomer uzunluğunu etkileyebilmektedir. Akdeniz diyeti, özellikle tam tahıllardan ve bitkilerden elde edilen diyet lifi alımı telomer uzunluğu ile pozitif olarak ilişkilidir. Vitaminler, eser elementler gibi mikro besin öğeleri de hücre metabolizmasında rol alırlar. Bu mikro besin öğeleri telomer biyolojisi ve hücre yaşlanma üzerinde doğrudan etki sağlarlar. D vitamini, folik asit ve B12 vitamini gibi bazı mikro besin öğeleri telomer biyolojisi ve hücre yaşlanma ile ilişkilidir.

DNA sentezi ve epigenetik metilasyon reaksiyonları B12 vitaminini gerektirir. DNA metilasyonu telomer uzunluğu ile ilişkili görülmüştür. B12 vitamini tek karbon metabolizmasında homosisteinin metionine dönüştürülmesinde rol alır. Plazma B12 vitamin düzeyleri telomer uzunluğu ve telomer fonksiyonu ile ilişkilidir. Değişmiş metilasyon ve oksidatif stres, aynı zamanda inflamasyon, değişmiş hücre metabolizma, genom instabilitesi ve telomer disfonksiyonu ile karakterize edilen bir durum olan hücre yaşlanmaya sebep olur. B12 vitamini antioksidatif savunmanın sürdürülmesini sağlar. Bu mekanizmalarla yeterli B12 vitamin konsantrasyonları, DNA hasarının onarımına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini, telomer uzunluğu, metilasyon, inflamasyon, mortalite.

GİRİŞ

Telomerler, kromozomların uçlarını koruyan ve genomik stabiliteyi sağlayan tekrarlı nükleotid dizileridir ve biyolojik yaşlanmanın biyogöstergesi olarak kabul edilmektedir. (Pusceddu vd., 2015:1863-73). Hücrenin yaşı ve yaşlanmaya kadar geçen süreyi yansıtacak şekilde her hücre bölünmesinde telomerler kısalır (Nomura vd., 2017:538-48). Telomer boyunun kısalması birçok hastalık ve ölüm riski ile ilişkilidir (Zarei vd., 2021:2-9). D vitamini, folat ve B12 vitamini gibi bazı mikro besin öğeleri telomer biyolojisi ve hücre yaşlanma ile ilgilidir (Pusceddu vd., 2015:1863-73). Oksidatif stresi azaltan antioksidan işleve sahip B12 vitamini metilasyon reaksiyonlarında görev alır ve eksikliği artan oksidatif stres yoluyla telomer uzunluğunu tehlikeye atabilen homosisteini artırır (Praveen vd., 2020:79-87). Vücutta B12 vitamini konsantrasyonunun yeterli olması DNA hasarının onarımına katkıda bulunabilir ve B12 vitamininin telomerik DNA'nın korunmasını teşvik etmesi beklenebilir (Nomura vd., 2017: 538-48).

Bu derlemede B12 vitamini ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

1. Telomer Yapısı ve Özellikleri

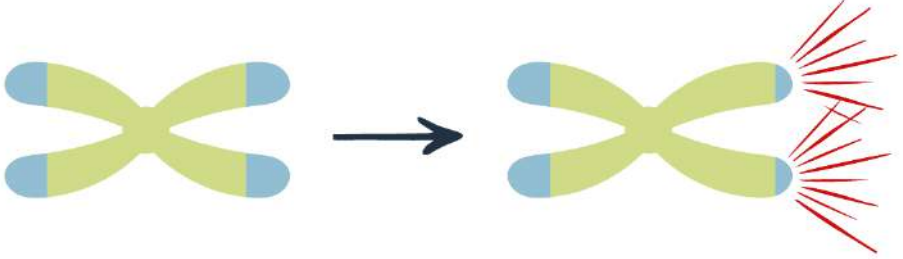
İnsanlardaki telomerler, kromozomların doğal uçlarıdır. Yüksek oranda korunmuş heksamerik tandem tekrarlı “TTAGGG” DNA dizileri ve ilişkili proteinlerden oluşurlar. Ökaryotik kromozom uçlarını kapatan ve koruyan bu uçlar, DNA çift sarmal kırılmaları olarak işlenir (Raftopoulou vd., 2022:1244; Shin ve Baik, 2016:7-14).

Telomerler, genomik stabilite ve hücre yaşlanma için kritik öneme sahiptir. Telomer bağlayıcı proteinler, telomer kaplama proteinleri, telomeraz ve DNA replikasyon enzimleri gibi birkaç faktör telomer uzunluğu düzenlemesinde etki göstermektedir (Zarei vd., 2021:2-9). Telomerler, uç replikasyon probleminin bir sonucu olarak yaşla birlikte giderek kısalır ve yaşa bağlı hastalıklarla ilişkilendirilir (Taub vd., 2022:100084).

Telomerler, bir kromozomun ucunda yer alan ve kromozomu bozulmaya karşı koruyan bölgelerdir. Telomer boyunun uzun olması bir avantajdır. Telomer bölgeleri, kromozom replikasyonu sırasında zorunlu olarak meydana gelen kromozom uçlarının kısalmasına izin vererek, kromozomların uçlarına yakın genlerin bozulmasını azaltmaktadır. Zamanla, yaşam boyunca sayısız hücre bölünmesi nedeniyle telomer boylarında kısaltmalar meydana gelmektedir (Zarei vd., 2021:2-9).

Telomer uzunluğu kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (Paul, 2011: 895-901). Yapılan bir çalışmada 43 genç (18-32 yaş) ve 47 yaşlı (65-83 yaş)

yetişkinden alınan kan örnekleri incelenmiş ve genç kohortta telomer uzunluğunun, daha yaşlı kohorta göre %11,52 daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı kohortta, kadınlardaki telomer uzunluğuda erkeklerden %12,5 daha fazladır (Bull vd., 2009:341-9).



Şekil 1. Hücre Bölünmeleri Sonrası Oluşan DNA Hasarı.

(Shay ve Wright, 2019: 299-309).

İnsan telomerleri, doğrusal kromozomların uçlarındaki tekrarlayan DNA dizileridir. Telomerler, her bölünmede normal hücrelerde aşamalı olarak kısaltılmaktadır. Bazı kromozom uçları çok kısaltıldığında, kapatılmamış bir telomer, büyümenin durmasıyla sonuçlanan bir DNA hasar sinyali ortaya çıkarabilir (Şekil 1) (Taub vd., 2022:100084).

Telomer uzunluğu epigenetik olarak DNA ve histon metilasyonu ile düzenlenmektedir. DNA metiltransferazları DNMT1 veya hem DNMT3a hem de DNMT3b veya histon metiltransferazlar Suv39 veya Suv4-20h'deki eksiklik, epigenetik işaretleri olmayan normalden daha uzun telomerlerle sonuçlanır. Metiltransferaz eksikliğine bağlı DNA kaybı veya histon metilasyonu telomeraz enziminin ifadesini değiştirmez. Telomerik ve subtelomerik bölgelerin metilasyon durumu, telomer uzatıcı proteinlerin telomerik bölgelere erişimini kontrol ederek telomer uzunluğunu düzenler (Paul, 2011: 895-901).

Genomik DNA hasarı yaşlanma oluşumu için yeterli olmayan geçici bir DNA hasarı tepkisini (DDR) tetikler. Telomerlerdeki onarılamayan dolayısıyla kalıcı DNA hasarı, uzun süreli bir DDR'ye ve yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi aracılı inflamasyona ve bunun sonucunda hücresel yaşlanmaya neden olmaktadır. Yaşlanan hücreler kromatini yeniden düzenleyerek heterokromatin oluşumuna, kapsamlı gen ekspresyon değişikliklerine, artan hücre boyutuna ve protein içeriğine, hücre ve organel şeklindeki değişikliklere neden olur (Tchkonina vd., 2013:966-72). Kök hücre bağlamındaki bu olaylar, kök hücrenin özelliklerini bozar ve farklılaşmayı değiştirir. Çoğalan dokularda, telomerler kısalır ve kritik derecede kısa olduklarında DDR'yi tetiklerler. Çoğalamayan, post-mitotik dokularda, telomer disfonksiyonu, telomerler içindeki onarılamaz DNA hasarı tarafından yönlendirilebilir. Kalıcı DDR

aktivasyonu, durdurulan proliferasyon ve yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi (SASP) aktivasyonu ile karakterize edilen yaşlanmış bir fenotipi sürdürür (Rossiello vd., 2022:135-47). Yaşlanan hücreler, yaşlanma sırasında ve yaşa bağlı birçok hastalık sırasında kronik inflamasyona neden olabilir. SASP faktörleri, bu etkinin ana araçlarıdır (Di Micco vd., 2021:75-95).

Hücre bölünmesi sırasında hücreler telomersiz bölünürlerse kromozomlarının uçlarını ve içerdikleri gerekli bilgileri kaybederler. Telomerler, kromozomların uçlarını bloke eden tek kullanımlık tamponlardır; hücre bölünmesi sırasında tüketilirler, ancak daha sonra telomeraz enzimi tarafından yenilenirler. Telomeraz eksikliği diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kanser gibi çeşitli kronik hastalıklar ve patolojik durumlarla ve psikolojik stres ile de ilişkilidir. Telomer kısalması ile erken ölüm riski de artabilir (Schellnegger vd., 2022:111; Zarei vd., 2021:2-9).

Aplastik anemi, alzheimer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibroz, iskemi-reperfüzyon hasarı, miyelodisplastik sendrom, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, birincil biliyer siroz, parkinson hastalığı, tip 2 diyabet yaşa bağlı hastalıklarda hücresel yaşlanma ve telomer disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklardır (Rossiello vd., 2022:135-47).

2.Beslenme ve Telomer Uzunluğu

Telomer aşınması ve mitokondriyal DNA varyasyonları, biyolojik yaşlanma sürecinde yer alır ve genomik stabilite, beslenme faktörlerinden etkilenebilir (Praveen vd., 2020:79-87). Telomer uzunluğu her hücre bölünmesiyle aşamalı olarak azalır ve son kanıtlar, yaşam tarzının telomer kısalmasına yol açabileceğini göstermektedir (Welendorf vd., 2019:115-21). Diyet ve yaşam tarzı, telomer aşınmasına neden olan inflamasyonu, oksidatif stresi ve psikolojik stresi etkileyebileceğinden, telomer uzunluğunu da etkileyebilir (Paul, 2011:895-901).

Tam tahılların ve diğer bitkisel bazlı besinlerin tüketimi inflamasyonu azaltmaktadır. Bu nedenle, özellikle tam tahıllardan elde edilen diyet lifi alımı, telomer uzunluğu ile pozitif olarak ilişkili görülmektedir (Paul, 2011:895-901).

Vitaminler ve eser elementler gibi mikro besin ögeleri de hücre metabolizmasında önemli bir rol oynar ve bu mikro besin ögeleri telomer biyolojisi ve hücresel yaşlanma üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (Zarei vd., 2021:2-9).

Akdeniz diyeti, kısmen telomer uzunluğunu etkileyebilecek kanıtlanmış antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinden dolayı, hastalıkları önleme ve sağlıklı yaşlanma için en tanınmış diyetlerden biri olarak kabul edilmektedir. Kesitsel çalışmaların bir sistematik incelemesi ve meta-analizi, daha yüksek Akdeniz Diyeti'ne bağlılığın daha uzun telomer uzunluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir

(Canudas vd., 2020:1544-54.). Beslenme modelleri ve inflamasyon göstergelerinin telomer uzunluğu üzerinde etkisinin incelendiği bir çalışmada işlenmiş kırmızı et alımı ile telomer uzunluğu arasında negatif bir ilişki görülmüştür (Nettleton vd., 2008:1405-12).

Amerikalı yetişkinlerin ulusal olarak temsili bir örneklemeden elde edilen sonuçlar, oksidatif denge skorunun kadınlarda lökosit telomer uzunluğu ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Oksidatif denge skoru diyet ve yaşam tarzının oksidatif strese bağlı maruziyetini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Diyet ve yaşam tarzında prooksidan maruziyetine göre antioksidan maruziyetinin baskın olduğunu gösteren daha yüksek bir oksidatif denge skor puanı daha uzun bir lökosit telomer boyu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, antioksidan bir diyete ve yaşam tarzına bağlılığın telomer uzunluğu üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (Zhang vd., 2022).

Fiziksel aktivite ve beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri telomer uzunluğu ile ilişkilendirilebilir. Düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme, telomer kısalmasını yavaşlatarak yaşlanmayı geciktirici etkilere sahip olabilir (Güneşli vd., 2023:674-92).

3. B12 Vitamini

B12 vitamini hayvansal kaynaklı besinlerde bulunur ve genomik stabilite ve hücrel metabolizma için gereklidir. B12 vitamini yüksek hücrel devir hızlarına sahip nörolojik ve hematolojik gelişmeler için anahtar bir rol oynamaktadır (Owen vd., 2021:5759).

Tek karbon metabolizması yolundaki B vitaminleri (Folat, B6 vitamini ve B12 vitamini) DNA metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir (An vd., 2019:1-19). B12 vitamini, homosistein metabolizmasına katılması nedeniyle DNA metilasyon metabolizmasında önemli rol almaktadır (Boughanem vd., 2020:3567). B12 vitamini, homosisteinin metionine dönüştürülmesinde kullanılan metionin sentaz enziminin kofaktörüdür (Ankar ve Kumar, 2022). Bu enzim daha sonra tetrahidrofolata dönüştürülen 5-metiltetrahidrofolat'ı kullanarak homosisteinden metionin oluşumunu katalize eder. Metionin, sırayla, DNA ve histon metilasyonu dahil olmak üzere biyolojik metilasyon reaksiyonları için temel bir bileşen olan 5-adenosilmetionine dönüştürülür (Boughanem vd., 2020:3567).

B12 eksikliğinde homosistein metionine, metil-THF'e de THF'ye dönüştürülemez. Sonuç olarak, homosistein seviyeleri birikir ve pirimidin bazları oluşamaz, bu da DNA sentezini yavaşlatır ve megaloblastik anemiye neden olur. Anemi daha sonra B12 eksikliği olan hastalarda yaygın olarak görülen yorgunluk ve solgunluk gibi semptomlara yol açar (Ankar ve Kumar, 2022). Ayrıca artan

homosistein seviyeleri, oksidatif hasar yoluyla bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilir (An vd., 2019:1-19).

B12 vitamini ayrıca metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya dönüştüren metilmalonil-CoA mutaz enzimi için bir kofaktör olarak kullanılır. B12 eksikliği olan hastalarda süksinil-CoA'ya dönüştürülemediği için metilmalonik asit (MMA) seviyeleri birikecektir. Yüksek homosistein seviyeleri ile birlikte yüksek MMA seviyelerinin, bu hastalarda görülen nöropati ve ataksi gibi nörolojik kusurları açıklayan miyelin hasarına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (Ankar ve Kumar, 2022; Green ve Miller, 2022:405-39). B12 vitamini eksikliği pernisiyöz anemi, nöral tüp defektleri, anormal nörolojik gelişim, insülin direnci ve paradoksal olarak artmış GDM riski ile ilişkilendirilmiştir (Owen vd., 2021:5759).

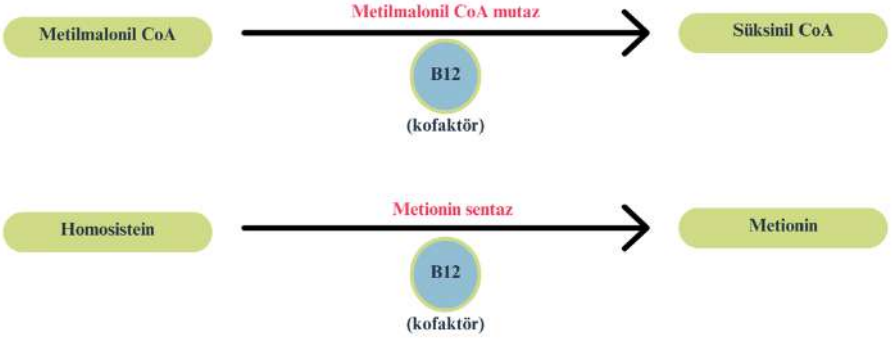
B12 vitamininin distal ileumdaki absorpsiyonu intrinsik faktör gerektirir (Silverstein vd., 2022). İntrinsik faktör, midede pariyetal hücreler tarafından üretilen ve terminal ileumda B12 vitamini emilimi için gerekli olan bir glikoproteindir. B12 vitamini emildikten sonra DNA, yağ asitleri ve miyelin sentezinde yer alan enzimler için bir kofaktör olarak kullanılır (Ankar ve Kumar, 2022).

Yaşlılarda malabsorptif bozuklukların daha yüksek prevalansı nedeniyle, B12 vitamini eksikliği daha yaygın olarak görülmektedir (Green ve Miller, 2022:405-39). Mide veya ince bağırsak rezeksiyonu olanlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, dört aydan uzun süredir metformin kullananlar, 12 aydan uzun süre proton pompa inhibitörü kullananlar, histamin H2 blokerleri kullananlar, veganlar ya da katı vejetaryenler ve 75 yaşından büyük yetişkinler B12 eksikliği için risk altındadır (Langan ve Goodbred, 2017:384-9).

4. Telomer Uzunluğunda B12 Vitamininin Rolü

Telomer uzunluğu ve mitokondriyal DNA yapımı, B12 vitamini gibi diyet mikro besin öğeleri tarafından modüle edildiği bilinen metilasyon ve DNA ile ilişkili histonlar tarafından epigenetik olarak düzenlenmektedir (Ma vd., 2019:56-67).

B12 vitamini, insan vücudunda iki enzimatik reaksiyon için gerekli olan temel bir yardımcı faktördür. İlki B12 vitamini, homosisteinin metiyonin sentaz enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan metionine yeniden metilasyonu için kofaktör olmasıdır. Öte yandan B12 vitamini, metilmalonil CoA mutaz enzimi tarafından metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya izomerizasyonu için kofaktördür (Pusceddu vd., 2019:7083). Şekil 2.'de B12 vitamininin kofaktör olarak görev aldığı tepkimeler gösterilmiştir.

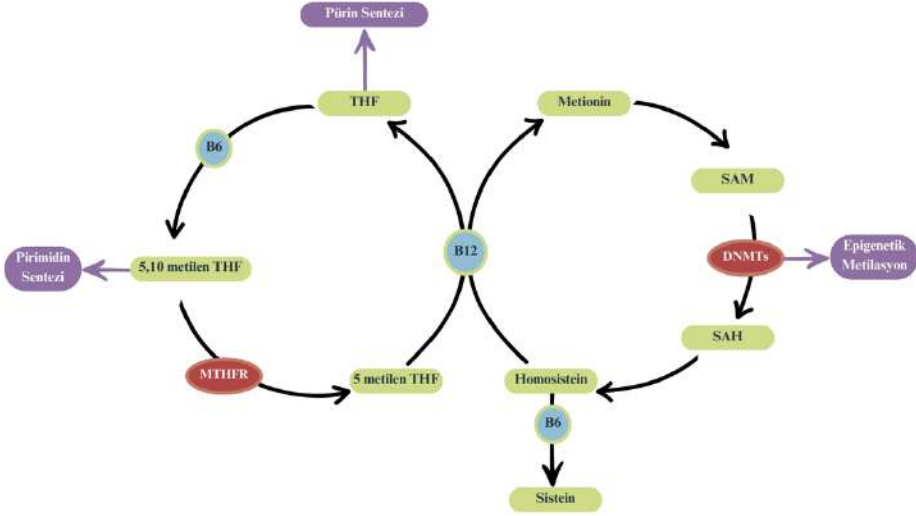


Şekil 2: B12 Vitamininin Kofaktör Olarak Görev Aldığı Reaksiyonlar (Boachie vd., 2020:1925).

Tek karbon metabolizmasındaki rolü nedeniyle homosistein; folat, B6 ve B12 vitamini mevcudiyetinin fonksiyonel bir belirteci olarak kabul edilir. Bu vitaminlerden bir veya daha fazlasının eksikliği, homosisteinin detoksifikasyonunu engelleyebilir ve hiperhomosisteinemiye neden olabilir, bu da oksidatif dengesizliğe ve peroksitler ve serbest radikaller gibi yüksek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açar. ROS, bazı hasarına, DNA sarmalının kırılmasına ve hızlandırılmış telomer kısalmasına yol açacak şekilde DNA'ya saldırabilir (Herrmann ve Herrmann, 2022:1412).

B12 vitamini antiinflamatuar savunmanın sürdürülmesi için gereklidir (Herrmann ve Herrmann, 2022:1412). Değişmiş metilasyon ve oksidatif stres, aynı zamanda inflamasyon, değişmiş hücrel metabolizma, genom instabilitesi ve telomer disfonksiyonu ile karakterize edilen bir durum olan hücrel yaşlanmayı indükler (Pusceddu vd., 2019:7083; Shin ve Baik, 2016:7-14). DNA hasarı ve değişen DNA metilasyonu kanser, kardiyovasküler hastalıklar, gelişimsel ve nörolojik anormallikler için önemli bir risk faktörüdür (Fenech, 2012:21-33).

B12 vitamini ayrıca, gen ekspresyonunu ve kromozom konformasyonunu belirleyen DNA'daki metilasyon paternlerinin sürdürülmesi için gerekli olan ortak metil donörü olan metionin ve S-adenozil metioninin (SAM) sentezi için de gereklidir (Fenech, 2012:21-33; Liu vd., 2013:794-9). SAM'ın öncüsü olan metiyonin oluşturmak için homosisteinin metilasyonu, B12 vitaminine bağlı bir reaksiyonda katalize edilir (Paul, 2011: 895-901). Yeterli B12 vitamini konsantrasyonları, DNA hasarının onarımına katkıda bulunabilir veya telomerik DNA'nın korunmasını teşvik etmesi beklenebilir (Nomura vd., 2017: 538-48.). Yetersiz folat, B12 vitamini ve B6 vitamini alımına sahip bireylerde DNA hasarı önemli ölçüde daha yüksektir (Jiang-Hua vd., 2014: 11895-901; Rossiello vd., 2022:135-47). Şekil 3.'te DNA metilasyonu ile vitamin ilişkileri gösterilmiştir.



Şekil 3: DNA Metilasyonu ve Vitamin İlişkileri (Froese vd., 2019:673-85). THF, tetra hidro folat; MTHFR, metil tetra hidro folat redüktaz; DNMTs, DNA metil transferazlar; SAM, S-adenozil metionin; SAH, S-adenozil homosistein.

Telomer uzunluğu ile serum folat, B12 vitamini ve homosistein arasındaki ilişkileri değerlendiren kesitsel bir çalışmada; düşük dereceli sistemik inflamasyon, yeterli folat ve B12 vitamini varlığına bağlı serum homosistein düzeylerinin lökosit telomer uzunluğu ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca sağlıklı erişkinlerde biyolojik yaşlanmayı geciktirmek için dolaşımdaki homosistein ve CRP düzeylerinin normal değerlerin altında tutulması önerilmiştir (Herrmann ve Herrmann, 2022:1412).

Yaşlı bireylerde plazma folat ve B12 vitamin düzeylerinin mitokondriyal genomun bütünlüğünü, telomer uzunluğunu ve DNA metilasyonu yoluyla telomer uzunluğunun epigenetik düzenlemesini etkileyebileceği gösterilmiştir (Chou vd., 2007: 2036-42.). Plazma folat ve B12 vitamini seviyeleri, telomer uzunluğunu ve mitokondriyal DNA kopya sayısını stabilize ederek yaşlanmayı etkileyebilir (Praveen vd., 2020:79-87).

Pusceddu ve ark. (Pusceddu vd., 2019:7083) yaptığı çalışmaya göre; B12 vitamini eksikliği ve fazlalığı olan bireyler, orta düzeyde B12 vitamin düzeyine sahip olanlara kıyasla daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur. Yetersiz B12 vitamin düzeyi ve hiperhomosisteinemi, değişen DNA metilasyonu ve telomer uzunluğu ile ilişkili görülmüştür.

Farklı bir çalışmada, kadınlarda serum folat ve B12 vitamin seviyeleri düştükçe telomer boyu kısalmıştır. Folat ve B12 vitamini, kadınların biyolojik yaşlanmasında önemli mikro besin ögesi olarak görülmüştür (Tucker, 2019: 4358717).

B12 vitamin takviyesi alan kadınlarda, almayanlara göre daha uzun telomer boyu görülmektedir. Takviyelerden elde edilen suprafizyolojik B12 vitamini dozları, nitrik oksit sentazı inhibe edebilir ve potansiyel olarak inflamasyonu azaltabilir. Yüksek dozda B12 vitamini nedeniyle azalan oksidatif stres ve inflamasyon, B12 vitamini takviyesi kullanan kişilerde daha uzun telomerler boylarını açıklayabilmektedir (Paul, 2011:895-901).

Kan hücrelerinde de telomer biyolojisi için folat, B6 ve B12 vitaminlerinin olası bir etkisi olduğu gösterilmiş ve yetersiz B vitamini durumu ve hiperhomosisteinemi, değişen DNA metilasyonu ve telomer uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir (Pusceddu vd., 2016:1863-73).

B12 vitamini (metiyonin sentaz için kofaktör), tek karbon metabolizmasında homosisteinin metionine dönüştürülmesinde rol oynamasının yanında hamilelik sırasında plasenta ve fetüsün gelişimi için yeterli konsantrasyonlarda olması önemlidir (Wilson vd., 2016:26-33). Maternal beslenme fetal gelişimde kritik bir rol oynadığından, doğum öncesi plazma yağ asitleri ve vitamin düzeylerinin yenidoğan telomer uzunluğu üzerindeki etkilerini de araştıran bir çalışmada gebelikteki B12 vitamini düzeyinin yenidoğan telomer uzunluğu ile anlamlı bir pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur (Chen vd., 2022:20).

DNA ve histon metilasyonu için gerekli olan metil gruplarının ve nükleotitlerin üretiminde rol alan B12 vitamini aynı zamanda genom stabilitesi ile bağlantılıdır. Çalışmalar, plazma B12 düzeylerinin telomer uzunluğu, telomer fonksiyonu ile ilişkisini göstermiştir (Herrmann ve Herrmann, 2022:1412; Praveen vd., 2020:79-87; Pusceddu vd., 2019: 7083).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derlemede B12 vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki rolüne odaklanılmıştır. Telomerler, kromozomların uçlarını kapatan ve koruyan doğal bölgelerdir. Telomer uzunluğu epigenetik olarak DNA ve histon metilasyonu ile düzenlenir. Telomer aşınması biyolojik yaşlanma sürecinde yer alır ve genomik stabilite, beslenme faktörleri, stres, yüksek ROS seviyelerinden etkilenebilir. Metilasyon reaksiyonlarındaki rolü ile bilinen B12 vitamini aynı zamanda oksidatif stresi azaltan bir antioksidandır. B12 eksikliği, artan oksidatif stres yoluyla telomer uzunluğunu tehlikeye atabilen homosisteini artırır. Telomer uzunluğu B12 vitamini gibi diyet mikrobisineri tarafından modüle edilebilir. B12 vitamini ve telomer uzunluğu ilişkisini araştırmak için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. An, Y., Feng, L., Zhang, X., Wang, Y., Wang, Y., Tao, L., Qin, Z., & Xiao, R. (2019). Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clinical epigenetics*, *11*(1), 1-19.
2. Ankar, A., & Kumar, A. (2022). Vitamin B12 deficiency. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
3. Boachie, J., Adaikalakoteswari, A., Samavat, J., & Saravanan, P. (2020). Low vitamin B12 and lipid metabolism: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Nutrients*, *12*(7), 1925.
4. Boughanem, H., Hernandez-Alonso, P., Tinahones, A., Babio, N., Salas-Salvadó, J., Tinahones, F. J., & Macias-Gonzalez, M. (2020). Association between serum vitamin B12 and global DNA methylation in colorectal cancer patients. *Nutrients*, *12*(11), 3567.
5. Bull, C. F., O'Callaghan, N. J., Mayrhofer, G., & Fenech, M. F. (2009). Telomere length in lymphocytes of older South Australian men may be inversely associated with plasma homocysteine. *Rejuvenation research*, *12*(5), 341-349.
6. Canudas, S., Becerra-Tomás, N., Hernández-Alonso, P., Galié, S., Leung, C., Crous-Bou, M., De Vivo, I., Gao, Y., Gu, Y., & Meinilä, J. (2020). Mediterranean diet and telomere length: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, *11*(6), 1544-1554.
7. Chen, L., Tan, K. M. L., Gong, M., Chong, M. F., Tan, K. H., Chong, Y. S., Meaney, M. J., Gluckman, P. D., Eriksson, J. G., & Karnani, N. (2022). Variability in newborn telomere length is explained by inheritance and intrauterine environment. *BMC medicine*, *20*(1), 20.
8. Chou, Y.-F., Yu, C.-C., & Huang, R.-F. S. (2007). Changes in mitochondrial DNA deletion, content, and biogenesis in folate-deficient tissues of young rats depend on mitochondrial folate and oxidative DNA injuries. *The journal of nutrition*, *137*(9), 2036-2042.
9. Di Micco, R., Krizhanovsky, V., & Baker, D. (2021). d'Adda di Fagagna F. *Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities Nat Rev Mol Cell Biol*, *22*, 75-95.
10. Fenech, M. (2012). Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *733*(1-2), 21-33.

11. Froese, D. S., Fowler, B., & Baumgartner, M. R. (2019). Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of inherited metabolic disease*, 42(4), 673-685.
12. Green, R., & Miller, J. W. (2022). Vitamin B12 deficiency. In *Vitamins and hormones* (Vol. 119, pp. 405-439). Elsevier.
13. Güneşliol, B. E., Karaca, E., Ağagündüz, D., & Acar, Z. A. (2023). Association of physical activity and nutrition with telomere length, a marker of cellular aging: a comprehensive review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 63(5), 674-692.
14. Herrmann, W., & Herrmann, M. (2022). The controversial role of HCY and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases. *Nutrients*, 14(7), 1412.
15. Jiang-Hua, Q., De-Chuang, J., Zhen-Duo, L., Shu-de, C., & Zhenzhen, L. (2014). Association of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms with breast cancer risk and interaction with folate, vitamin B 6, and vitamin B 12 intakes. *Tumor Biology*, 35, 11895-11901.
16. Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *American family physician*, 96(6), 384-389.
17. Liu, J. J., Prescott, J., Giovannucci, E., Hankinson, S. E., Rosner, B., & De Vivo, I. (2013). One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length. *The American journal of clinical nutrition*, 97(4), 794-799.
18. Ma, F., Lv, X., Du, Y., Chen, H., Liu, S., Zhao, J., Gao, Y., An, P., Zhou, X., & Song, A. (2019). Association of leukocyte telomere length with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of folate and homocysteine. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(1-2), 56-67.
19. Nettleton, J. A., Diez-Roux, A., Jenny, N. S., Fitzpatrick, A. L., & Jacobs Jr, D. R. (2008). Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American journal of clinical nutrition*, 88(5), 1405-1412.
20. Nomura, S. J., Robien, K., & Zota, A. R. (2017). Serum folate, vitamin B-12, vitamin A, γ -tocopherol, α -tocopherol, and carotenoids do not modify associations between cadmium exposure and leukocyte telomere length in the general US adult population. *The journal of nutrition*, 147(4), 538-548.
21. Owen, M. D., Baker, B. C., Scott, E. M., & Forbes, K. (2021). Interaction between metformin, folate and vitamin B12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5759.

22. Paul, L. (2011). Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(10), 895-901.
23. Praveen, G., Shalini, T., Sivaprasad, M., & Reddy, G. B. (2020). Relative telomere length and mitochondrial DNA copy number variation with age: association with plasma folate and vitamin B12. *Mitochondrion*, 51, 79-87.
24. Pusceddu, I., Farrell, C.-J. L., Di Pierro, A. M., Jani, E., Herrmann, W., & Herrmann, M. (2015). The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(11), 1661-1678.
25. Pusceddu, I., Herrmann, M., Kirsch, S. H., Werner, C., Hübner, U., Bodis, M., Laufs, U., Wagenpfeil, S., Geisel, J., & Herrmann, W. (2016). Prospective study of telomere length and LINE-1 methylation in peripheral blood cells: the role of B vitamins supplementation. *European journal of nutrition*, 55, 1863-1873.
26. Pusceddu, I., Herrmann, W., Kleber, M. E., Scharnagl, H., März, W., & Herrmann, M. (2019). Telomere length, vitamin B12 and mortality in persons undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Aging (Albany NY)*, 11(17), 7083.
27. Raftopoulou, C., Paltoglou, G., & Charmandari, E. (2022). Association between Telomere Length and Pediatric Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(6), 1244.
28. Rossiello, F., Jurk, D., Passos, J. F., & d'Adda di Fagagna, F. (2022). Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature cell biology*, 24(2), 135-147.
29. Schellnegger, M., Lin, A. C., Hammer, N., & Kamolz, L.-P. (2022). Physical activity on telomere length as a biomarker for aging: a systematic review. *Sports Medicine-Open*, 8(1), 111.
30. Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, 20(5), 299-309.
31. Shin, C., & Baik, I. (2016). Leukocyte telomere length is associated with serum vitamin B12 and homocysteine levels in older adults with the presence of systemic inflammation. *Clinical nutrition research*, 5(1), 7-14.
32. Silverstein, W. K., Cheung, M. C., & Lin, Y. (2022). Vitamin B12 deficiency. *CMAJ*, 194(24), E843-E843.
33. Taub, M. A., Conomos, M. P., Keener, R., Iyer, K. R., Weinstock, J. S., Yanek, L. R., Lane, J., Miller-Fleming, T. W., Brody, J. A., & Raffield, L. M. (2022). Genetic determinants of telomere length from 109,122

- ancestrally diverse whole-genome sequences in TOPMed. *Cell Genomics*, 2(1), 100084.
34. Tchkonina, T., Zhu, Y., Van Deursen, J., Campisi, J., & Kirkland, J. L. (2013). Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 123(3), 966-972.
35. Tucker, L. A. (2019). Serum and Dietary Folate and Vitamin B 12 Levels Account for Differences in Cellular Aging: Evidence Based on Telomere Findings in 5581 US Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.
36. Welendorf, C., Nicoletti, C. F., de Souza Pinhel, M. A., Noronha, N. Y., de Paula, B. M. F., & Nonino, C. B. (2019). Obesity, weight loss, and influence on telomere length: New insights for personalized nutrition. *Nutrition*, 66, 115-121.
37. Wilson, S. L., Liu, Y., & Robinson, W. P. (2016). Placental telomere length decline with gestational age differs by sex and TERT, DNMT1, and DNMT3A DNA methylation. *Placenta*, 48, 26-33.
38. Zarei, M., Zarezadeh, M., Hamedi Kalajahi, F., & Javanbakht, M. H. (2021). The relationship between vitamin D and telomere/telomerase: A comprehensive review. *The Journal of Frailty & Aging*, 10, 2-9.
39. Zhang, W., Peng, S.-F., Chen, L., Chen, H.-M., Cheng, X.-E., & Tang, Y.-H. (2022). Association between the Oxidative Balance Score and Telomere Length from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

Bölüm 49

Spirometri: Uygulama ve Değerlendirme

Gülfem YILDIRIM¹

ÖZET

Spirometri solunum sırasında alınan ve verilen hava hacimlerinin ve zamanın bir fonksiyonu olarak hava akımlarının ölçüldüğü fizyolojik bir testtir. Spirometri ile akciğerlerde havayolu akımı kısıtlanması tespit edilebilir. Hastalıkların tanı sonrası tedavi takibi yapılabilir. Bu bölümde solunum fonksiyon testi uygulama ve kabul edilme kriterleri, laboratuvar koşulları ve akciğer volümleri ölçümünden bahsedilmiştir.

Solunum fonksiyonlarını ölçmede kullanılan cihazların verilerinin ulusal ve uluslararası alanda karşılaştırılabilmesi için standardize edilmesi gerekmektedir. Standartize parametrelerin kullanılması amacıyla uluslararası dernekler ölçütler geliştirmiştir. Ülkemizde de yaygın olarak kabul gören yaklaşım laboratuvarlara cihaz, arac ve gerec alınırken ATS/ERS kıstaslarının göz önünde bulundurulması tavsiyesidir. Solunum cihazlarının temel bazı özelliklere sahip olması gerekir . Doğruluk cihazın ölçtüğü değer ile bilinen gerçek (referans) değer arasında uyum olmasıdır. Tekrarlanabilirlik ise hatalı ölçüm bile olsa her tekrarlanan ölçüm sonrasında cihazın aynı değeri vermesi olarak yorumlanır. Bu koşullar göz önünde bulundurularak kurulmuş bir solunum laboratuvarının sonuçlarının düzenli olması için cihazların mutlaka kalibrasyonlarının öngörülen aralıklarla yapılması gerekmektedir.

Spirometrede Temel Özellikler

- Başta belirttiğimiz gibi ülkemizde de ATS/ERS raporları kabul görmekte olup bir solunum laboratuvarında kullanılacak spirometrede 15 sn lik ölçüm yapılmalı.
- Cihaza karşı yapılan direnç hesaplanması yapılmış kapak filtre gibi araç gereçler göz önünde bulundurulmalıdır.

Akım-hacim eğrisi

- Akım-hava eğrisi izlenir veya yazdırılırken ekspirasyon akımı yukarı, ekspirasyon hacmi sağ tarafa yazdırılmalı ve akım-hava arasındaki 2:1 oranı korunmalıdır.

Maksimum volunter ventilasyon (MVV)

- Maksimum volunter ventilasyonu ölçmek için spirometre 12 lt s⁻¹ akım hızlarına kadar 0 ile ≥ 4 Hz arasında düz amplitüd -frekans yanıtına sahip olmalıdır.

Pik Ekspirasyon Akımı

- Maksimal inspirasyon bitiminde hızlı yapılan ekspirasyonda alınan ölçümdür. Güçlü bir tam inspirasyondan sonra hasta beklemeden cihaza

tüm gücüyle üflemelidir. 2 sn 'lik bir bekleme süresi veya boynu hareket ettirmek bile trakeal visko-elastik yapıların gevşemesine yol açarak PEF değerinde %10 a kadar değişkenliğe yol açabilir. Hasta olabildiğince güçlü eksalasyon için teşvik edilmelidir. Laboratuvar koşullarında hasta en az üç manevra gerçekleştirmelidir. Pik Ekspirasyon Akımı PEF metre cihazları ile ölçülecekse hastanın işlemi yeterli olarak öğrendiğinden , hangi zamanlarda yapması gerektiğini ve elde edilen değerlere göre nasıl hareket edeceğinin bildiğinden emin olunması gereklidir. Tepe/Pik ekspirasyon akımı akım ölçer bir cihaz tarafından belirlenmelidir. Bu tip cihazlar en azından 15 Hz (± 5) duz frekans sıklığına sahip, doğruluk sınırları $\pm 10\%$ veya $\pm 0.3 \text{ lt.s}^{-1}$ (20 lt.dk^{-1}), tekrarlanabilirlik değeri $< 5\%$ veya 0.150 lt.s^{-1} (10 lt.dk^{-1}) ve üretilebilirlik ise $< 10\%$ veya 0.300 lt.s^{-1} (20 lt.dk^{-1}) olmalıdır. Cihazın ortalama akıma direnci $2.5 \text{ cmH}_2\text{O.lt}^{-1}.\text{s}^{-1}$ veya $0.25 \text{ kPa.lt}^{-1}.\text{s}^{-1}$ altında beklenir.

Difüzyon Kapasitesi Ölçümü

- Cihazlar farklılık gösterse de temelde kullanım prensibi aynı olmakla beraber test gazı kaynağı ,uygun spirometre ve gaz analizöründen oluşur . Gaz analizörün sıfıra ayarlanması çok önemlidir. Test sırasında yapılan ölçümlerin güvenilirliği için analizör sıfır seviyesinde ve amplitüd kazanımlarında yapılan ölçümler tekrarlandığında minimum sapma göstermelidir. Gaz analizörün stabilitesi CO için ± 0.001 ve iz gazların tam ölçek okunmasında ± 0.5 olmalıdır. Sistemin direnci 6 lt.s^{-1} lik akımda $< 1.5 \text{ cmH}_2\text{O.lt}^{-1}.\text{s}^{-1}$ olmalıdır. Zaman ölçümünde saniyenin %1'ne (10 sn'de 100 ms) kadar duyarlı kronometre kullanılmalıdır. Eğer otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanıyorsa nefes tutma zamanının doğruluğu belgelenmelidir. Toplam ölü boşluk hacmi (kapaklar, filtre ve ağızlık dahil) mutlaka dikkate alınmalı ve $< 0.350 \text{ mL}$ olmalıdır (2-3). Sistemde sızıntı olmadığından emin olmak gereklidir. En ufak kaçak giriş ölçülen değerlerde kolaylıkla yanlışlıklara yol açacağından bu çok önemlidir.

LABORATUVAR KOŞULLARI

- Solunum fonksiyon testlerinin gerçekleştirileceği laboratuvar hasta ve/veya denek ile hekim ve teknisyen için uygun bir ortam oluşturmalıdır (137,139). Isı ve nem cihazların doğru çalışması ve kalibrasyonu açısından da önemlidir. ATS/ERS kılavuzları hekimle beraber çalışacak teknisyenlerin en az 2 yıllık meslek yüksek okulu mezunu olmasını tavsiye etmektedir (4). Eğitimin sürekliliğini sağlamak açısından Ulusal

ve Avrupa Solunum Derneği yıllık kongrelerinde teknisyenlere 32 yönelik düzenli uygulamalı kurslar yapılmaktadır. Teknisyenlerin ne kadar tecrübeli olsalar da uygun aralarla “yenilenme” kurslarına katılmaları önerilmektedir.

- Sağlıklı bir laboratuvar işleyişi için cihazların kalite kontrolü ve kalibrasyon vazgeçilmezdir(2-5). Tekrar/takip testleri mümkün olduğu kadar günün benzer saatlerinde aynı teknisyen tarafından yapılmalıdır. (ATS/ERS). ATS/ERS tarafından tavsiye edilen bir test-performans sıralaması şu şekildedir;
- Dinamik performans: Spirometre, akım-hacim halkası, PEF
- Statik akciğer hacimleri ölçümü
- Bronkodilatör ajan inhalasyonu (gerekliyorsa)
- Difüzyon kapasitesi(DLCO)
- Dinamik performansın tekrarlanması (bronkodilatör verildiyse)
- Solunum fonksiyon testleri sırasında doğrudan temas, kirli aletler veya damlacık geçişi yolu ile bulaşma olur. İnfekte olduğu bilinen hastalarda aletin bakteri filtreleri tercih edilmeli ve kalibrasyon filtre takılı iken yapılmalıdır. İnfeksiyon kaynağı olarak reversibilite veya provakasyon için kullanılan nebulizatörler en önde gelir. Bu gereçler mutlaka kullanım sonrası sterilize edilmeli ve reversibilite için ölçülü doz inhalatörler, bir kullanımlık ağızlık veya hazneler tercih edilmelidir (2,4,5)

TEST HAZIRLIĞI

- SFT endikasyonları aşağıdaki gibidir;
- Açıklanamayan nefes darlığı,
- Obstruktif akciğer hastalığının restriktif ve vasküler akciğer hastalıklarından ayrılması,
- Bronkodilatöre cevabın saptanması ve değerlendirilmesi,
- Bronş hiperreaktivitesinin saptanması,
- Küçük hava yolu obstruksiyonunun saptanması,
- Üst hava yolu obstruksiyonunun saptanması,
- Egzersize cevabın değerlendirilmesi,
- İşgörmezlik değerlendirilmesi,
- Test yapılacak kişi işlem hakkında daha önceden bilgilendirilmelidir. Hastalara teste gelmeden en az 24 saat önce sigara içmeyi bırakması, dört saat öncesine kadar alkol almayı bırakması söylenmelidir. Hastalar kısa etkili bronkodilatör ilaçlarını testten 2 saat önce kesmeli, uzun etkili bronkodilatör ilaçlarını da 12 saat önce

kesmelidirler. Test öncesi olası bulantı kusma gibi durumları engellemek adına 30dk öncesinde kadar yemek yememesi söylenmelidir. Diş protezleri gevşek duruyor ve işlemi engelliyorsa çıkartılması önerilir. Hastanın yaşı, ismi doğru kaydedilmelidir. Kilo ve boyu her seferinde ölçülmelidir. Kifoskolyozu olan veya dik duramayan hastalarda kollar arası mesafe ölçülür, 1.06 ya bölünür ve boy hesaplanabilir.

Solunum Fonksiyon Testi Standardizasyonu :

- Her hastaya en az üç test yaptırılmalı
- Toplamda 8 kez test tekrarlanmalı, sonuç elde edilemiyorsa test sonlandırılmalı
- En iyi FVC ve FEV1 arasındaki fark 150mL'den az olmalı,
- Vital kapasite için test üç kez tekrar edilmeli ve en iyi test arası fark %5'ten az veya 100 mL'den az olmalıdır.
- Ekspiryum en az 6 sn sürmeli ve plato 1sn sürmelidir.
- En iyi üç test içinden en iyi ikisini değerlendirmeye alınmalıdır.
- Solunum fonksiyonları yaşa, cinsiyete, vücut ölçülerine ve ırklara göre değişir. Erkeklerde solunum fonksiyonları daha yüksek bulunmaktadır.

STATİK AKCİĞER VOLÜMLERİ

- Statik akciğer volümleri zamandan bağımsız ölçümlerdir.
- Akciğer volümleri ölçüm metodları (2):
- Kapalı-devirli (çok soluklu helyum dilüsyon) metodu
- Açık-devirli (çok soluklu nitrojen arınma) metodu
- Tek soluk nitrojen arındırma metodu
- Tek soluk helyum dilüsyon metodu
- Pletismografi
- Fonksiyonel Reziduel Kapasite (FRC): Normal solunum esnasında ekspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan gaz volümüdür.
- Ekspiratuar Rezerv Volum (ERV): Tidal solunum esnasında ekspirasyon sonundan sonra maksimal bir ekspirasyonla çıkarken gaz volümüdür.
- İnspiratuar kapasite (IC): Normal ekspirasyondan sonra derin inspiyumda alınan maksimum gaz volümüdür.
- İnspiratuar Rezerv Volum (IRV): Fonksiyonel rezidüel kapasite sonrası inspire edilen maksimum gaz volümüdür.
- Reziduel Volum (RV): Maksimal yapılan ekspiryumdan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.

- Tidal Volum (TV veya VT): Normal şekilde inspire veya ekspire edilen gaz volümüdür.
- Total Akciğer Kapasitesi (TLC): Derin inspirasyondan sonra akciğerlerde toplanan hava volümüdür.
- Vital kapasite (VC): İspiryum yapıldıktan sonra ekspiryumla çıkarılan hava volümüdür.
- İspiratuar vital kapasite (IVC): Ekspiryum bitiminde zorlamadan tam inspiryumla alınan hava volümüdür.
- Ekspiratuvar vital kapasite (EVC): Derin inspiryum yapıldıktan sonra tekrar derin ekspiryumla atılan toplam hava miktarıdır.
- Akciğer Subdivizyonlarının Hesaplanması TLC ve RV'nin ölçülebilmesi için, VC'nin subdivizyonlarından IC ve ERV'nin ölçülmesi gerekir. Ancak RV ve TLC'nin hesaplanmasında kesin uzlaşmış bir yöntem yoktur. Önerilen iki yöntem vardır; Bağlantılı Manevra Gerektiren Metod (Tercihen Önerilen): ERV'yi FRC ölçümünden hemen sonra tam bir ekspirasyon yaptırarak ölçmek ve daha sonra yavaş IVC manevrası ile IVC ölçümünü yapmak esasına dayanır.(önce FRC, sonra ERV, daha sonra IVC ölçümü). Tüm manevralar bağlantılı olmalı, kişi arada ağızlığı çıkarmamalıdır (6).

YÖNTEMLER

Nitrojen Arındırma Yöntemi

- Hastaya %100 oksijen inhale ettirdikten sonra , akciğer havasında bulunan nitrojenin ekspiryumda ölçümüdür. İşlem öncesinde hastaya %100 oksijen inhale ettirilir sonrasında hastanın ekspiryumda çıkardığı gaz hesaplanır. Hastanın ekspiryumda çıkardığı nitrojen volümü hesaplanır. Aradaki nitrojen farkı hesaplanarak FRC hesaplanır. Toplamda 7 dakikada toplanan gaz miktarı hesaplanır bu süre nitrojen arınması için gerekli süredir (7).

Helyum Difüzyon Yöntemi

- Hastaya belli konsantrasyonda helyum inhale ettirilir, helyum konsantrasyonu tekrar ölçülür ve aradaki farktan volümler hesaplanabilir (7,8).

SPIROMETRİK ÖLÇÜMLER

- Spirometri inspirasyon ve ekspirasyon yaparken oluşan volümlerin ve hava akımının ölçülmesidir (9). Hasta derin inspiryum ve derin

ekspiryum yapar. Bu manevra ile çeşitli spirometrik parametreler ölçülür (10). Spirometri yapılırken belirli kurallara uyulmazsa sonuçlar hatalı çıkabilir.

SPIROMETRİK PARAMETRELER (VC, FVC, FEV, FEF, PEF)

- Vital Kapasite (VC): Yavaş ve zorlu vital kapasite olmak koşuluyla iki farklı şekilde ölçülür (11,12).
- FVC nin 3 bölümü vardır. Derin inspirasyon, hızlı ekspirasyon ve test sonuna kadar 6 sn sürmesi gereken bölüm. FVC ölçümünde kapalı devre ve açık devre metodları kullanılabilir. Spirometride FVC değerlendirirken, akım-volüm halkası ve volüm-zaman grafisi birlikte değerlendirilmelidir. Akım-volüm halkası FVC nin ilk bölümünü değerlendirmede , volüm-zaman grafisi ise son bölümünü değerlendirmede önemlidir (11).
- FEV6: Toplamda 6 saniyede akciğerden hızlı ve zorlu ekshale edilen hava hacmidir. Bazı yayınlarda ağır obstrüksiyon nedeniyle ekspiryum zaten uzun süreceğinden bu değer FVC yerine kullanılması önerilmektedir (11,14).
- FEV1: Hastaya derin inspiryum yaptırılır. Sonrasında zorlu ve hızlı ekspiryum yapılırken 1. Saniyede dışarı atılan hava hacmi hesaplanır. Genellikle büyük havayollarını yansıtır ve her yıl 30 mL azalır (sigara icende 45-90 mL). Havayolunda obstrüksiyon halinde FEV1 azalır.
- FEV1 /FVC (Tiffeneau oranı): Sağlıklı kişilerde FEV1/FVC oranı %70-80 olmakla beraber hastalarda obstrüktif ve restriktif patolojileri ayırmakta kullanılır (15,16).
- FEV1/FEV6: FVC ölçümü obstrüksiyon varsa uzayabileceğinden FEV1/FEV6 ölçümünün daha doğru olabileceğini anlatan çalışmalar vardır (17).
- Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (FEF25-75%): FVC kaydedilirken %25 ile %75'i arasındaki ortalama akım hızıdır olup efordan bağımsızdır.

AKIM-VOLÜM HALKASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Akım-volüm halkasında maksimum ekspirasyon eğrisi ve maksimum inspirasyon eğrisi olmak üzere iki bölüm vardır. Zorlu ekspirasyon ve inspirasyonda “x” eksenine volüm (lt), “y” eksenine akım hızı (lt/sn) yazılarak akım volüm halkası elde edilir. Akım-volüm halkası FVC manevrasının

başlangıç kısmı, özellikle PEF, plevral basınçla koreledir. Buna karşılık volüm-zaman grafisi FVC'nin son kısımları hakkında daha iyi bilgi verir. Maksimum ekspirasyon eğrisi intratorasik solunum yolları , maksimum inspirasyon eğrisi ise ekstratorasik solunum yolları hakkında bilgi verir.

KABUL EDİLEBİLİRLİK VE TEKRAR EDİLEBİLİRLİK KRİTERLERİ

- Toplamda 3 kriteri karşılamalıdır (11,13);

1-Spirogramda artefakt olmamalı

- İşlem sırasında öksürmemeli (işlem anında 1. sn den sonra öksürenlerde FEV1 kabul edilebilir)
- Ekspiryumun ilk saniyesinde glottis kapatılmamalı
- Testi erken bitirmemeli veya kesmemeli
- Efor değişmemeli
- Ağızlık tam kapalı olmalı
- Ağızlık ısırılmamalı

2-Teste iyi başlangıç yapabilmeli

- Ekstrapolasyon volümü FVC'nin %5'inden veya 150 mL'den az olmalı
- Tepe akıma ulaşma süresi <120 msn olmalı
- İnspiryumdan sonra total akciğer kapasitesinde 1saniyeden az duraklama

3-Yeterli ekshalasyon yapılmalı

- Ekshalasyon süresi 6 saniye olmalı ve/veya volum-zaman eğrisinde plato çizilmeli.
- Ekshalasyonun sonunda en az 1 saniye volum değişikliği olmamalı
- Yaşlılarda veya obstruksiyonu olan hastalarda ekspiryum 15 saniyeye uzatılabilir

Tekrar edilebilirlik kriterleri (11,13); Üç kabul edilebilir spirogramda:

- 1-FVC ölçülür, en yüksek farklı iki test sonucu arasındaki fark 150ml den az olmalıdır.
- 2- FEV1 ölçülür, en yüksek farklı iki test sonucu arasındaki fark 150 ml den az olmalıdır.
- Maksimum sekiz test yapılır ve en iyi üç test kayda alınır.

BRONKODİLATÖRLÜ TEST

Bronkodilatör ilaç uygulaması ile mevcut hava akımı kısıtlılığın geri dönüşlülüğünün tespit edilmesidir. Hasta kullanıyorsa bronkodilatör ilaçları test öncesi kesilmelidir. Kısa etkili beta2 agonistler (6 saat önce), uzun etkili beta2 agonistler (12 saat önce), yavaş salınımlı teofilin (24 saat önce), uzun etkili antikolinerjik (24 saat önce), kromolin sodyumdur (8-12 saat önce) şeklindedir. İn hale steroidlerin test öncesi kesilmesine gerek yoktur. Bronkodilatör yanıt tek bir bronkodilatör doz sonrasında (erken reversibilite) veya 2-8 haftalık anti-obstruktif tedavi sonrasında (geç reversibilite) olarak değerlendirilir(11).

Bronkodilatör sonrası değişkenlik farklı şekillerde hesaplanabilir (18);

1-Başlangıç değeri üzerinden % değişim: $(\text{postbronkodilatör FEV1-bazal FEV1}) / (\text{bazal FEV1}) \times 100$.

2-Mutlak değişkenlik: $(\text{postbronkodilatör FEV1-bazal FEV1})$.

3-Beklenen değer üzerinden değişkenlik: $(\text{postbronkodilatör FEV1-bazal FEV1}) / (\text{beklenen FEV1}) \times 100$. Astım düşünülen olgularda erken reversibilite negatif tanının doğrulanması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için geç reversibilite bakılmalıdır. Geç reversibilite değerlendirmesi için 6-8 hafta 200 mikrogram beklometazon ya da eşdeğeri (200 mikrogram budesonid veya 100 mikrogram flutikazon) inhale kortikosteroid günde iki kez veya 2 haftalık oral kortikosteroid (30mg/gün) kullanımı önerilmektedir (19).

KAYNAKLAR

- 1-Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26: 720-35
- 2-Jason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA; eds. Gold WM. Pulmonary Function Testing. In: *Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 671-740..
- 3-Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26: 720-35. 66
- 4-Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function. In: series “ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing”. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-61.
- 5-Demir T.Spirometrelerde standardizasyon. In: Ilgazlı A ve Çağlar T; Eds. *Solunum Fonksiyon testleri ve Klinik Kullanımı*.Kocaeli: Nobel Tıp, 2004: 97-107
- 6-Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-22.
- 7-Gregg L Ruppel. Gas volumes and gas distribution tests. In: Janet Russel (ed). *Manuel of pulmonary function testing*. Seventh edition, St Louis, 1998: 69-94.
- 8-Brown R, Enright P, Leith D. Multiple-breath helium dilution measurements of lung volumes in adults. *Eur Respir J* 1998; 11: 246-55.
- 9-Yıldırım N, Demir T. *Klinik solunum fonksiyon testleri*. İkinci baskı, İstanbul: Macenta Eğitim Yayıncılığı Ltd Şti, 2011
- 10-Ruppel GL. *Manual of pulmonary function testing*. Seventh edition. St. Louis, Mosby, 1998.
- 11-Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS-ERS taskforce: Standardisation of Lung Function Testing. *Standardisation of spirometry*. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
- 12-Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 451- 9.
- 13-Spirometry for Health Care Providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD).www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Spirometry_2010.pdf
- 14-Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al. FEV(6) is an acceptable

- surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 917-9.
- 15-Vollmer WM, Gislason P, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588- 97.
- 16-Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):18. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00494-5. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36462509.
- 17-Crapo RO. Letter to the editor: The role of FEV6 in the detection of airway obstruction. *Respir Med* 2005; 99: 1467.
- 18-Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for the lung function 67 tests. Series ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68
- 19-Ozsu S. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Cilt I. Tefik Ozlu, Muzaffer Metintaş, Mehmet Karadağ, Akın Kaya, Editorler. Gec reverzibilite testi. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd Şti, İstanbul,1. Baskı. 2010: 445-6.

Bölüm 50

Soğuk ve Donmuş Muhafazanın Etin Bazı Kalite Niteliklerine Etkisi

Hatice GÜVENÇ¹

Ümit GÜRBÜZ²

1 Veteriner Hekim; HAK-ET İnovasyon Gıda Lojistik A.ř.
hatice_guvenc_@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-4810-6528

2 Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü.
ugurbuz@selcuk.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0980-0181

ÖZET

GİRİŞ

Et, yiyecek olarak kullanılan kasaplık hayvanların eti olarak tanımlanmaktadır. Et başta B vitaminleri olmak üzere protein, demir, çinko gibi mineraller açısından zengin bir gıda maddesi olarak kabul edilmektedir. Etin yeterli düzeyde alımı, insan vücudunun düzgün gelişimi ve işleyişi açısından önem arz etmektedir.

'Taze et' terimi, kısa bir süre önce kesilmiş kasaplık hayvanlardan elde edilen etlerin yanı sıra, muhafazayı sağlamak için soğutma dışında herhangi bir işleme tabi tutulmamış, vakumla paketlenmiş veya kontrollü atmosferik gazlarda paketlenmiş etleri içermektedir.

Taze et, kimyasal bileşimi nedeniyle de oldukça çabuk bozulabilen bir gıda maddesidir. Etin bileşimi, genel olarak mikroorganizmaların, aynı zamanda gıda kaynaklı patojenlerin çoğalması ve yayılması için ideal bir ortam olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, etin güvenliğini ve kalitesini korumak büyük önem arz etmektedir. Bu amaç için yüksek hidrostatik basınç, süper soğutma, doğal biyolojik koruyucular ve aktif paketleme gibi birçok koruma teknolojisi kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin bazıları, gıda kaynaklı hastalıklarla ilgili olan mikroorganizmaları etkisiz hale getirmekte etkili olsa da sporlara karşı yeterli düzeyde etkili olmamaktadırlar. Bu nedenle etin güvenliğini ve kalitesini korumak için yeterli koruma teknolojilerinin uygulanması gerekmektedir.

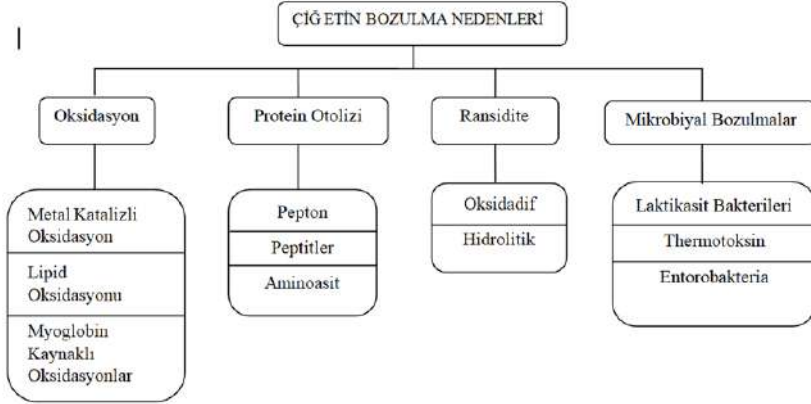
Kimyasal katkı maddeleri veya koruma için bazı fiziksel teknikler kullanılmadığı durumlarda etin raf ömrü önemli ölçüde kısalabilmektedir. Çiğ etin raf ömrü, etin başlangıç mikrobiyal florasına ve ete uygulanan koruma yöntemine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mikrobiyal aktivite ve metabolizma, etin fiziksel ve kimyasal özelliklerini normal seviyenin veya sınırların ötesinde değiştirdiğinde, çiğ et bozulmaktadır ve tüketim için kabul edilemez bir hal almaktadır. Çiğ etin bozulması, üretimde %40'a varan bir oranda kayba neden olmakta, bu da et endüstrisinde ciddi ekonomik kayıpların oluşmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu durum, çiğ etin çeşitli yöntemlerle etkin bir şekilde korunmasını zorunlu kılmaktadır.

KESİM SONRASI ETİN İŞLENMESİ

Et, insan beslenmesinde müstesna bir yere sahiptir. Ancak et, uygun şartlar altında üretilmediği ve muhafaza edilmediği takdirde, insan sağlığını tehdit eden bir besin olma özelliğini de taşımaktadır. Tüketici sağlığının korunması, etin dayanıklılığının artırılması ve daha uzun süre muhafaza edilmesinin sağlanması, ancak kontrollü ve hijyenik şartlar altında et üretiminin gerçekleştirilmesine bağlıdır (Gürbüz, 2009).

Genel olarak etin fiziksel teknikler kullanılarak korunması, önemli düzeyde sermaye ve büyük ölçekli ekipmanlar gerektirmektedir. Bunun aksine, ekonomik ve teknolojik kısıtlamalar nedeniyle, kimyasal koruyucular ve biyopreservatifler genellikle etin raf ömrünü uzatmak için tercih edilmektedir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar (Alirezalu vd., 2021; Zhao vd., 2019), kimyasal koruyucuların dozunun belirli bir aralığı aştığında, karaciğer toksisitesi, gastrointestinal hastalıklar ve alerjik reaksiyonlar gibi insan sağlığı üzerinde olumsuz bir etki yaratacağını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, bir dizi kimyasal koruyucuların kanserojen veya teratojenik etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle, kimyasal koruyucuların potansiyel toksisitesi ve doğal gıdalara yönelik tüketici talebi nedeniyle kimyasal koruyucuların popülaritesi azalmaktadır (Zhang vd., 2020). Diğer taraftan bazı araştırmacılar kimyasal koruyucuların yaygın kullanımının, kimyasal koruyuculara karşı antimikrobiyal direnç yoluyla açabileceğini belirtmektedirler. Ancak dezavantajlarının olmaması nedeniyle biyopreservatiflerin gıda endüstrisinde uygulanması, son zamanlarda konuşulan sıcak bir konu haline gelmiştir (Ren vd., 2021).

Etin raf ömrü ve kalitesinin korunmasında; ortam sıcaklığı, atmosferik oksijen, endojen enzimler, nem (dehidrasyon), ışık, paketlenme ve mikroorganizmalar gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörlerin tümünün, tek başına veya bir arada kullanılması, etin renginde, kokusunda, dokusunda ve lezzetinde olumlu veya olumsuz değişikliklere neden olabilmektedir. Etin muhafazası sırasında mikrobiyal çoğalma inhibe edilebilmektedir, ancak bu durum besin kaybına ve lezzetin bozulmasına yol açabilmektedir (Wang vd., 2018). Hangi yönden tüketicilere satılırsa satılsın, maksimum faydayı elde etmek için depolama işlemi sırasında ete koruma yapılmalıdır. Bu nedenle, et işleme sırasında koruma işlemine daha fazla dikkat edilmelidir. Çiğ etin bozulma nedeni, doğal metabolik değişikliklerinin yanı sıra bazı dış faktörlerden de kaynaklanabilmektedir. Bunlar; mikrobiyal, enzimatik ve lipid oksidasyonu ile gerçekleşen bozulmalardır. Proteolitik, lipolitik ve oksidatif bozulmalar önemli olmakla birlikte asıl önemli olan mikrobiyal bozulmaların engellenmesidir (Addis, 2015).



Şekil 1: Çiğ Etin Bozulma Nedenleri (Ren vd., 2021)

Oksidasyon ve Protein Otolizi

Esas olarak proteinin et içindeki oksidasyonundan kaynaklanmaktadır. Otolitik değişimler dokulardaki karmaşık bileşiklerin (karbonhidratlar, yağlar ve proteinler) daha basit öğelere parçalanarak etin yumuşamasına ve ilerleyen süreçte yeşilimsi renge kadar değişmesine neden olmaktadır. Bu otolitik değişiklikler, mikrobiyal ayrışma için ön koşul olan proteolizi ve yağ hidrolizini içermektedir. Aşırı otoliz "ekşime" olarak adlandırılmaktadır. Polipeptitlerin postmortem olarak parçalanması, doku proteazları tarafından oluşturulmaktadır (Toldra ve Flores, 2000). Kalpainler, katepsinler ve amino peptidaz enzimlerinin, miyofibrillerin z-hattı proteinlerini parçalaması sonucunda, etin ölüm sonrası otolizinden sorumlu olduğu belirtilmektedir (O'Halloran vd., 1997). Bu enzimler arasında kalpainlerin, etin proteolitik yumuşatma sürecine katkı sağladığı tanımlanmıştır. Otolizin tarafından katalizlenen proteinin otolizi, çiğ etin bozulmasına neden olan pepton, amino asit veya polipeptitlerin üretimine yol açmaktadır.

Lipid Ransiditesi

Lipidlerin otooksidasyonu, yağ asitlerini etkileyen ve etin oksidatif bozulmasına ve istenmeyen tatların oluşmasına yol açan doğal bir süreç olarak kabul edilmektedir (Addis, 2015). Hayvanların kesilmesinden sonra, kan dolaşımı durduğunda ve metabolik süreçler bloke edildiğinde dokulardaki yağ asitleri oksidasyona uğramaktadırlar (Linares vd., 2007). Etteki lipidlerin oksidasyonu, yağ asidi bileşimi, antioksidan E vitamini seviyesi ve kaslardaki serbest demir varlığı gibi prooksidanlar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Çoklu doymuş yağ asitleri lipid oksidasyonuna daha duyarlıdır. Hidroperoksitler daha fazla oksidasyona/ayrışmaya duyarlı olan

membran fosfolipidlerinin yüksek oranda doymamış yağ asidi fraksiyonlarının lipid oksidasyonu sonucu üretilmektedirler (Enser, 2001). Diğer taraftan oksidasyona bağlı olarak aldehit ve keton gibi oksijenli bileşikler meydana gelmektedir. Bu ikincil ürünler lipitler, pigmentler, proteinler, karbonhidratlar ve vitaminler üzerindeki şiddetli etkileri nedeniyle etin renk ve besleyici değerinde kayıplara neden olabilmektedirler (Addis, 2015).

Ette lipid ransiditesi esas olarak oksidatif ve hidrolitik ransidite olmak üzere iki farklı şekilde meydana gelmektedir (Zhang vd., 2013). Hidrolitik ransidite su, yüksek sıcaklık, lipaz, asit veya bazın etkisi altında meydana gelmektedir. Bu durum lipoliz veya yağ bozulması olarak adlandırılmaktadır. Lipidlerin hidrolizi genellikle etin besin değerini azaltmamakta ancak hoş olmayan bir kokunun oluşumuna neden olmaktadır. Yağların enzimatik hidrolizi lipazlar, esteraz ve fosfolipaz gibi spesifik enzimler tarafından gerçekleştirilmektedir. Lipolitik enzimler, gıdada (örneğin süt) endojen olarak bulunabildiği gibi, psikrotrofik mikroorganizmalar tarafından da üretilmektedir (Dave ve Ghaly, 2011).

Lipaz enzimleri hayvanların derisinde, kanında ve dokusunda bulunmaktadırlar. Lipoliz sırasında, lipazlar gliseridleri parçalayarak serbest yağ asitlerini oluşturmaktadır. Bunun sonucunda da arzu edilmeyen bir tat bozukluğu meydana gelmektedir (Addis, 2015). Et lipid hidrolizinde yer alan ana enzimler fosfolipaz A1 ve fosfolipaz A2'dir (Toldra, 2006). Oksidatif ransidite, yağdaki doymamış yağ asitlerinin, ışık, ısı ve katalizörlerin etkisi ile peroksitlere oksitlenmesinden kaynaklanmaktadır. Yani oksidasyona duyarlı olan ve hidroperoksitler üreten hemoglobin, miyogloblin ve sitokrom gibi hem proteinlerinden kaynaklanmaktadır (Kanner, 1994). Bir dizi ara aşama, peroksitler ve düşük moleküler ağırlıklardan sonra yağ asitleri, alkoller, asitler, aldehitler, ketonlar, asetaller ve bazı ayrışma ürünleri oluşmaktadır.

Hücre altı membranda doymamış yağ asitlerinin lipid ransiditesinden dolayı et ürünlerinin raf ömrünün kısalması, duyuşsal ve duyuşsal nitelikleri etkileyen hidroperoksitler veya aldehitler ve ketonlar gibi birincil ve ikincil oksidasyon ürünlerinin üretimine yol açmaktadır. Nihayetinde duyuşsal ve fizikokimyasal özellikler, beslenme değeri ile gıda güvenliğini etkilemektedir. Bu mekanizma mikrobiyal bozulma mekanizmasından farklı olmakla birlikte etin bozulmasına neden olmaktadır (Braik vd., 2019; Muzolf-Panek vd., 2019).

Mikrobiyal Flora ve Bozulmalar

Et ve et ürünleri, bazıları patojen olan çeşitli mikroorganizmalar (bakteriler, mayalar ve küfler) için mükemmel bir çoğalma ortamı sağlamaktadır (Jay vd., 2005). Hayvanların mide-bağırsak sistemi ve derisi bu mikroorganizmaların ana

kaynağını oluşturmaktadırlar. Bununla birlikte etteki mikrofloranın çeşitliliği birçok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bunlar; kesim öncesi beslenme ve barınma yöntemi, hayvanların mezbahaya nakil şartları, hayvanın yaşı, kesim, deri yüzümü, iç organ çıkarma ve işleme, mezbaha ortam şartları, soğutma ve soğuk uygulamalar, parçalama şartları, işleme ve dağıtım sırasındaki sıcaklıklar, koruma ve muhafaza yöntemleri, satış noktaları şartları, tüketici davranışları olarak sıralanmaktadır (Cerveny vd., 2009). Belirtilen bu işlem basamakları etin mikroflorasını etkileyebilmektedir.

Mezbahada kesildikten sonra, etin rutin olarak satış ve tüketimden önce belirli bir süre saklanması gerekmektedir. Bu işlem sırasında, bozulma etkeni mikroorganizmalar yüzeyde çoğalabilmekte, bu da etin bozulmasına yol açmaktadır. Genel olarak bozulma yapıcı bakteriler, gram negatif ve gram pozitif bakteriler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bozulma yapıcı bu iki tür bakterinin hücre duvarı yapısı birbirinden farklıdır. Gram negatif bakteriler, gram pozitif bakterilere kıyasla hücre duvarının dışında ekstra bir membran tabakasına sahiptir (Ren vd., 2021). Bu durumda biyopreservatifler farklı antibakteriyel etki sergilemektedirler. Etin depolanması sırasında yaygın olarak görülen bozulma bakteri türleri arasında *Staphylococcus*, *Micrococcus*, laktik asit bakterileri ve *Brochothrix* (Gram pozitif bakteriler) ile *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Psychrobacter*, *Moraxella* ve *Enterobacteriaceae* (gram negatif bakteriler) bulunmaktadır (Odeyemi vd., 2020).

Bir gıdada bulunan mikroorganizmaların tür ve sayısı birçok faktörden etkilenmekle birlikte nem, sıcaklık, pH ve besin unsurları ana faktör olarak kabul edilmektedir (Ren vd., 2021). Bir gıda olarak et, mikroorganizmaların çoğalması için elverişli bir substrat olarak kabul edilmektedir. Farklı et türlerinin bileşimlerinde ve temel özelliklerinde (protein içeriği, pH değeri, nem vb) bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, sığır eti %55-65 nem, %16,2- 19,9 protein; domuz eti %48-58 nem, %13,5- 16,4 protein; kuzu eti ise %48-62 nem, %12,8-18,6 protein ihtiva etmektedirler (Ren ve ark 2021). Bu nedenle, etin bileşimindeki farklılıklar nedeniyle, et türlerinde ve mikrobiyal çeşitlilikte de bazı farklılıklar bulunmaktadır.

Madoroba vd., (2021) farklı et numunelerinde farklı bakterilerin bulunduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, *Bacillus cereus*'un domuz etinde diğer et türlerine kıyasla daha yüksek seviyede bulunduğunu, *Campylobacter* türlerinin sadece sığır, domuz ve tavuk etinde bulunduğunu, kuzu etinin ise bu grup bakterileri içermediğini ileri sürmüşlerdir. Genel olarak gram pozitif bakterilerin çığ etin çoğunda baskın mikroflorayı oluşturduğu, gram negatif bakterilerin ise daha düşük seviyede bulunduğu belirtilmektedir. Bunlara ilave

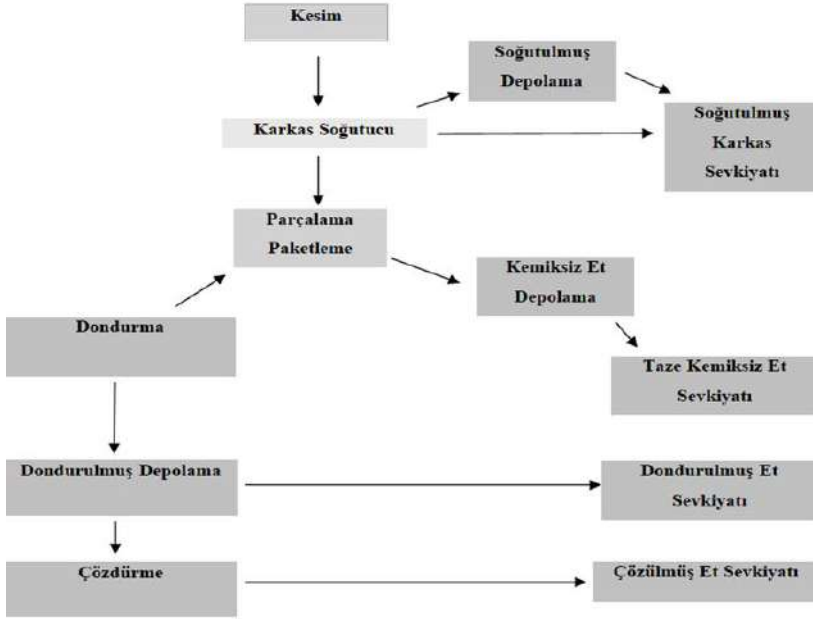
olarak, küf patojenlerinin de farklı çığ et türlerinden de izole edilebildiği belirtilmektedir (Erten vd., 2019).

Kümes hayvanları etleri özellikle *Pseudomonas* ve *Enterobacteriaceae* gibi gram negatif bakteri gruplarını ve gram pozitif bakterilerden laktik asit bakterileri ve *Shewanella putrefaciens*'i içermektedir (Mellor vd., 2011). Kuzu etindeki gram negatif bozulma bakterilerinin çoğu *Pseudomonas* spp. ve psikrotrofik *Enterobacteriaceae* iken, Gram pozitif bakteriler *Shewanella*, laktik asit bakterileri ve *Clostridium* spp.dir (Mills vd., 2014). Sığır etinde, Gram pozitif bakteriler *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Carnobacterium* ve *Brochothrix*'i kapsarken, Gram negatif bakteriler esas olarak *Pseudomonas fragi* ve *Escherichia coli*'dir (Sade vd., 2017; Wickramasinghe vd., 2021). Ayrıca *Brochothrix*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus*, domuz eti içinde yaygın Gram pozitif bakterilerdir. *Lactobacillus*'lar ortamda baskın bakterileri oluşturmaktadırlar. Domuz etinde ise Gram negatif bakteriler esas olarak *Rahnella aquatilis* ve *Pseudomonas* spp.'lerden oluşmaktadırlar (Bouju-Albert vd., 2018).

Saklama koşulları, et ve et ürünlerinde bulunan mikroorganizma türlerini etkilemektedir. Et için bozulma bakterilerinin çoğalması, pH 5.5-7.0 aralığında gerçekleşmektedir. Bu pH aralığında mikrobiyal üremenin artmasının bir sonucu olarak ette balçık oluşumu, yapısal bileşenlerin bozulması, istenmeyen kokuların oluşması ve görünüm değişiklikleri meydana gelebilmektedir (Addis, 2015). Genel olarak et uygun şartlar altında muhafaza edilmediğinde çok farklı tür bakterilerin etkisiyle farklı karakteristik bozulmalara maruz kalmakta ve kalite nitelikleri bozularak hem halk sağlığını etkilemekte hem de önemli düzeyde ekonomik kayıpların oluşumuna neden olmaktadır.

ETLERİN MUHAFAZASINDA SOĞUTMA VE DONDURMA YÖNTEMLERİNİN KULLANILMASI

Büyükbaş ve küçükbaş kasaplık hayvanlardan elde edilen kırmızı et, yüksek kaliteli protein içermesi nedeniyle değerli bir gıda olarak kabul edilmektedir. Et, sahip olduğu nitelikler bakımından oldukça hassas bir gıda olarak da değerlendirilmektedir. Bu bakımdan etin kalite niteliklerinin korunması beslenme, sağlık ve ticari açılardan önem arz etmektedir. Bu nedenle paketlenmiş veya paketlenmeden uygun koşullar altında muhafaza edilmesi ve tüketicieye ulaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla et, yaygın olarak soğuk ve dondurularak muhafaza edilmektedir (Addis 2015; Coombs vd., 2017).



Şekil 2: Kesim, İşleme, Muhafaza ve Sevkiyat Sürecinde Etlerin İşlem Basamakları (FAO)

Soğutma ve dondurma yöntemleri ile depolamanın, kırmızı etin kalite özellikleri üzerinde etkisi bulunmaktadır. Et kalitesi; besin değerinin yüksekliğine bağlı olmakla birlikte, etin yeme özelliklerine göre de değişim göstermektedir. Etin kalite nitelikleri; elde edildikleri hayvanların, tür, cins, ırk ve yaşlarının yanı sıra kesim öncesi ve sonrası sahip oldukları koşullara göre de değişim göstermektedir. Ete özgü başlıca kalite nitelikleri; renk, su tutma kapasitesi, tekstür, sululuk derecesi, tat ve kokudur. Belirtilen duyu kalite niteliklerinin yanı sıra ete özgü mikrobiyal floranın da muhafaza sürecinde gerek etlerin bozulması gerekse halk sağlığı açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (Gürbüz, 2009). Araştırmalar Gürbüz (2009), kırmızı etin uygun soğutma yöntemiyle muhafazası ile duyu kalite niteliklerinin özellikle tekstür, türe özgü lezzet ve rengin korunması, bunlara ilave olarak mikrobiyal bozulmaların önlenmesi bakımından koruyucu olduğu, hatta bu nitelikleri azami seviyelere kadar iyileştirebileceğini göstermektedir. Etlerin dondurulması ve donmuş muhafazasında ise etin kalite nitelikleri korunabilmektedir. Ancak bu durumun etkili olmasının dondurma öncesi soğuk depo koşullarına, çözündürme, raf ve pazarlama koşullarıyla ilişkili olduğu, bu koşulların etin kalite niteliklerini olumlu veya olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (Addis, 2015; Coombs vd., 2017).

SOĞUTMA

Etleri soğutma işlemi, etin donma noktası olan $-1,5^{\circ}\text{C}$ üzerindeki sıcaklık derecelerinde muhafaza edilmesi işlemidir. Soğukta muhafaza ile mikroorganizmaların gelişimi ve enzim aktivitesi yavaşlamaktadır. Ancak; buzdolabı sıcaklık derecelerinde bozulmaya neden olan ve patojen psikrofil-psikrotrof mikroorganizmalar yavaş da olsa üremeye devam etmektedirler. Soğutma işleminde amaç, parça etlerin veya karkasların iç sıcaklığını $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye düşürmektir. Soğutmada genel kural olarak dayanma süresinin 2-3 kat artması için ortam sıcaklığının her 10°C 'lik düşüşünde bu etki görülmektedir (Tayar ve Yıldırım, 2020). Soğuk muhafazada etleri doğal niteliklerini kaybetmeksizin mümkün olduğunca uzun süre muhafaza edebilmek için soğuk deponun sıcaklık, rutubet, hava akımı ve ışık durumu; karkas veya parça etlerin kalite dereceleri, büyüklükleri ve çeşitleri; etlerin başlangıç kontaminasyon dereceleri gibi birçok faktör bu durumu etkileyebilmektedir. Sığırlar için normal vücut sıcaklığının $38-39,3^{\circ}\text{C}$ arasında olduğu bilinmektedir. Karkas sıcaklığı ise kesimden sonra süre ve ortam sıcaklığına bağlı olarak düşüş göstermekte, arzu edilen iç sıcaklığa ulaşıldığında $0-2^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmektedir (Coombs vd., 2017). Kan dolaşımı gibi homeostatik mekanizmalar, canlı hayvanda vücut sıcaklığının sabit düzeyde sürdürülmesini sağlayabilmektedir. Ancak, ölüm anında ve sonrasında kan dolaşımının durması, buna bağlı olarak homeostatik mekanizmanın kesintiye uğraması, vücut sıcaklığının düşmesine veya değişmesine izin vermektedir (Addis, 2015).

Soğutma yöntemi ve kullanılan soğutma sıcaklığı, bir karkasın soğutma hızını etkilemektedir. Sığır karkasları için yaygın olarak hava soğutmalı sistemler kullanılmaktadır. Dolayısıyla karkasların soğutulmasında ortamın sıcaklığı, bağıl nemi ve hızı oldukça önem arz etmektedir. Büyük firelere neden olan bağıl nemin azalması bakterilerin çoğalmasını önleyici bir faktördür. Fiziksel bir kural olarak sıcaklık düştükçe bağıl nem artar. Pratikte $\pm 4^{\circ}\text{C}$ de ortamın bağıl nemi %75 kabul edilirken -1°C 'de ortamın bağıl nemi %90 olarak kabul edilmiştir (Tayar ve Yıldırım, 2020).

Stolowski vd., (2006) 2°C 'de 48 saat boyunca geleneksel olarak soğutulan sığır karkaslarında yedi ana kastaki sıcaklık düşüş oranlarını ölçmüş ve bunların genel olarak üç gruba ayrıldığını belirtmişlerdir. Araştırma sonucunda, ölüm sonrası sıcaklık düşüşünün, nispeten kademeli bir seyir izlediğini ve yüzeysel olarak meydana geldiğini, bu nedenle de *M. longissimusdorsilumborum* (LD) kasının en hızlı soğuyan kas olduğunu belirtmişlerdir. *M. semimembranosus* (SM), *M. semitendinosus* (ST), *M. vastuslateralis* (VL) ve *M. tricepsbrachhi* (TB) kaslarının orta düzeyde; *M. bicepsfemoris* (BF) ve *M. gluteusmedius* (GM) kaslarının ise tüm kaslar arasında en son aşamada soğuduklarını

belirtmişlerdir (Hopkins ve Jakop 2014). Soğutma ayarlarındaki ortam sıcaklığı, nem ve hava sirkülasyon hızı gibi değişiklikler, karkasın yüzeydeki soğutma hızını değiştirebilmekte ancak bir kas içindeki ısı transfer hızı, etin termal iletkenliği ile sınırlı kalmaktadır. Yüzeyin soğutulması, yüzey ile karkasın merkezi arasındaki sıcaklık gradyanını artırabilmekte ancak etin termal iletkenliği değişmeden kalmaktadır. Bu nedenle karkasların soğutulmasında etin termal iletkenliği önem arz etmektedir (Hopkins ve Jakop, 2014).

Bir karkasın kütlesi, büyüklüğü ve yüzey yağlılık durumu soğutma sırasında kullanılacak enerji düzeyini etkilemektedir. Meade vd., (1992) karkasların soğutulması esnasında kullanılan enerji ve karkas kütlesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla enerji sarfiyatı ile vücut kütlesi arasındaki ilişkiyi $Q = \text{kütle} \times C_{px} (T_0 - T_f)$ şeklinde formülize etmişlerdir. Burada $Q =$ Alınan ısı (kw), Kütle = ağırlık (kg), $T_0 =$ başlangıç sıcaklığı, $T_f =$ son sıcaklık, $CP =$ özgül ısı (0.74 watt saat/kg) olarak ifade edilmiştir. Çalışma sonucunda, soğutma sırasındaki ağırlık kaybı oranı, buharlaşmanın rolü nedeniyle ısı kaybı ile ilişkili olduğunu ve ısı kaybı oranı yüksek olduğunda ağırlık kaybı oranının da daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Levy, 1986).

Etin soğutulması işlemi; hijyen, gıda güvenliği, raf ömrü, görünüm ve yeme kalitesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Soğutma işlemi ile karkasın yüzey sıcaklığı düşürülmekte buna bağlı olarak karkasın kuruması sağlanmaktadır. Hem sıcaklığın düşmesi hem de kuruma işlemi bakteri üremesini azaltmaktadır (Addis, 2015; Coombs vd., 2017).

Etlere soğutulmuş olarak depolanması $-1.5-5^{\circ}\text{C}$ arasındaki sıcaklık derecelerinde yapılmaktadır. Soğuk depolama kesim sonrası asılı tüm karkaslarda veya parçalama sonrası vakumla paketlenmiş kemiksiz ürünlerde rutin olarak kullanılan bir yöntemdir. Soğutulmuş depolama genellikle 24 saat ile birkaç hafta arasında sürebilmekte ve genellikle etin elde edildiği hayvan türü, pazar şartları ve işletme özelliklerine göre süre ve sıcaklık bakımından değişiklik gösterebilmektedir (Coombs vd., 2017). Soğutulmuş depolama, eti düşük sıcaklıklarda ve vakumla paketlenerek anaerobik bir ortamda mikrobiyal bozulmadan korumakta iken, aynı zamanda rigor mortis öncesinde, sırasında ve sonrasında proteoliz yoluyla et kalitesini iyileştirebilmektedir (Hopkins ve Thompson, 2002). Aynı zamanda etin daha uzun süre saklanmasına izin vererek sevkiyat, dağıtım ve tüketicilere güvenli ürün sunmada katkı sağlamaktadır. Bu amaçlar doğrultusunda genel olarak etlerin soğutulması hızlı, çok hızlı ve şok soğutma olarak 3 yöntem ile gerçekleştirilmektedir (Tayar ve Yıldırım, 2020).

Hızlı soğutmada, karkaslar kesimden hemen sonra -1°C ile $+2^{\circ}\text{C}$ 'lik soğuk hava depolarına alınmaktadır. Buradaki depo bağıl neminin %85-90 civarında olması arzu edilmektedir. Karkasın en derin noktasında sıcaklık 4°C

olana kadar soğutma işlemi gerçekleştirilmektedir. Deponun hava akımına bağlı olarak soğutma süresi değişiklik gösterebilmektedir.

Çok hızlı soğutma yöntemi, kas sıcaklığını ölümden 5 saat sonra -1 °C'ye düşürmek için kullanılan spesifik bir soğutma yöntemidir (Hopkins ve Jakob, 2014). İki basamaklı soğutma olarak da bilinmektedir. İlk basamakta kullanılan sıcaklık değerinin etin donma noktasının altında -3 °C ile -8 °C arasında, hava akım hızının 2-4 m/s, bağıl nemin %90 civarında olması gerekmektedir. Soğutma tüneline gerçekleştirilen bu yöntemde %95 bağıl nem içeren depoda iki buçuk saat bekletilen karkaslar, sonrasında 0 °C'lik depoya aktarılarak istenilen soğutma gerçekleştirilmektedir.

Şok soğutma, çoğunlukla domuz karkaslarının soğutulmasında kullanılmaktadır. Diğer taraftan kabuk yağı kalınlığı fazla olan çok iyi beslenmiş toklu veya koyun karkaslarında da kullanılabilir. Bu yöntemde soğutma tüneline sıcaklığı -25/-30 °C'ye düşürülerek soğutma gerçekleştirilmektedir. İki basamaklı olarak uygulanan bu yöntemde asıl soğutma birinci basamakta sağlanmaktadır. Bir buçuk saat süreyle uygulanan ilk basamakta etin yaklaşık 5 mm derinliğine kadar donma gerçekleştirilmekte bu şoklama sonrasında karkaslar, karkas ile depo sıcaklığı arasında dengenin kurulduğu 4-6 °C 'lik depolara alınmaktadır. 7-8 saat süreyle karkasların bu depolarda bekletilmesiyle soğutma işlemi gerçekleştirilmektedir. Soğutulmuş etler için saklama koşulları ve süresi Tablo 1.de gösterilmektedir (Uluslararası Soğutma Enstitüsü, 1972).

Tablo 1: Soğutulmuş Etler İçin Saklama Koşulları ve Süresi

	Sıcaklık	Bağıl nem %	Depolama süresi
Siğir eti	-1,5 / -1	90-95	Maksimum 9 hafta
Kuzu eti	-1 / 0	90-95	10-15 gün
Domuz eti	-1,5 / 0	90-95	1-2 hafta
Dana eti	-1 / 0	90	1-3 hafta
Tavuk eti	-1 / 0	>95	7-10 gün

Kaynak: Uluslararası Soğutma Enstitüsü, 1972

Soğutulmuş Depolamanın Et Kalitesi Üzerinde Etkisi

Tekstür

Etlerin yumuşaklığı ve gevrek olma hali, önemli bir duyu kalite kriteridir. Yeme esnasında ağızda fark edilen bir kalite etmenidir. Yumuşaklığı değerlendirirken etin tekstürü ile, dişlerin eti kolaylıkla işleyebilmesi, etin parçalara bölünme kolaylığı ve çiğneme sonrası ağızda kalan miktar dikkate alınmaktadır. Yeme esnasında "ısıрма testi" ile değerlendirmeye alınan bu

niteliğin nesnel olarak ölçümünde tekstür analiz cihazlarında “kesme kuvveti” (Shear Force) ile ölçülmektedir (Coombs vd., 2017).

Yumuşaklık, tüketici tarafından çiğneme kolaylığı olarak adlandırılmaktadır. Başta sığır eti olmak üzere diğer kasaplık hayvanlardan elde edilen etler de birinci derecede önem arz etmektedir. Bu duyuşsal nitelik kısmen sarkomer uzunluğu, bağ dokusu içeriği ve miyofibriler proteoliz ile ilişkilendirilmektedir. Yumuşaklık, karkasa bağlı olarak ölümden 3 ile 24 saat sonra rigor mortisin oluşmasıyla başlamaktadır (Koohmaraie vd., 2002). Sarkoplazmik retikulum ve mitokondriden kalsiyum salınımı kalpainler olarak bilinen kalsiyum bağımlı proteazların aktivasyonuna yol açmaktadır. Ölüm sonrası proteolizde ayrıca katepsin enzimleri, proteazomlar ve kaspazlar da yer almaktadır (Kemp ve Parr, 2012). Ancak bunların etin yumuşamasındaki rolleri halen tartışılmaktadır. Ancak tür, cins ve kas tipi ne olursa olsun kalpainlerin rolüne dair bol miktarda kanıt bulunmaktadır. Devam eden soğuk depolama, kalpainlerin proteoliz olarak bilinen bir süreçte titin, nebulin, desmin ve troponin-T gibi miyofibriler proteinleri aşamalı olarak parçalanmasına yol açmaktadır (Koohmaraie, 2002). Proteoliz meydana geldikçe et yumuşamakta ve kesme kuvveti azalmaktadır (Hopkins ve Thompson, 2002). Elektrik stimülasyonundan kaynaklanan daha uzun sarkomer uzunlukları ön sertleşmeyi önleyerek ve soğuk kısalmayı önleyen daha yüksek katılık sıcaklıklarının, soğutulmuş depolamanın bu parametre üzerinde etkisi olmamasına rağmen sığır ve kuzu etinin hassasiyetindeki gelişmelere katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Soğutulmuş depolamanın etlerin yumuşaması üzerindeki bu olumlu etkilere rağmen, uzun süreli soğuk depolama sürelerinin kesme kuvveti veya duyuşsal hassasiyet üzerinde herhangi bir ek katkı yapmadığı da ileri sürülmüştür (Coombs vd., 2017).

Optimum hassasiyet için soğutulmuş depolama süresi eşikleri kuzu etinde 1–4 °C’de 7 ile 10 gün arasında, sığır etine 1- 2 °C’de 2 ile 3 hafta arasında önerilmektedir. Hughes vd., (2015) yaptıkları bir araştırmada -1 °C’ de 12 haftaya kadar soğutulmuş depolamada optimum sığır eti yumuşaklığına ulaşmaya çalışmışlardır. Ancak araştırmacılar optimum seviyeye ulaşmamışlardır. Diğer taraftan Colle vd., (2015), düşük sıcaklıklarda (örn. 0 °C) muhafaza edilen sığır etinin yumuşaklığının daha uzun süre devam ettiğini ileri sürmüşlerdir.

Sıvı Kayıpları ve Sululuk

Sululuk, çiğneme sırasında uyarılan tükürük salgısına ek olarak etten salınan sıvı miktarını ifade etmektedir. Depolama ve pişirme sırasındaki sıvı kayıplarının yüzdesi olarak su tutma kapasitesinin (Water Holding Capacity,

WHC) ölçülmesi yoluyla sululuk hakkında kısmi bir fikir edinilebilmektedir (Coombs vd., 2017). Bu nedenle WHC ve kas içi yağ (Inter Muscular Fat, IMF), duysal sululuk için uygun parametreler olarak kabul edilmemektedir. Soğutulmuş depolama süresinden kaynaklanan WHC düşüşlerine rağmen soğutulmuş depolamanın nadiren duysal sululuk üzerinde olumsuz bir etki yarattığı belirtilmektedir (Colle vd., 2015). Özellikle, taze et ile karşılaştırıldığında, soğutulmuş sığır etinde 3 ila 5 hafta arasında pişirme kayıplarının önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir (Shanks vd., 2002).

Lezzet

Lezzet, bir et ürünündeki yağlar, karbonhidratlar ve amino asitler gibi diğer öncüler tarafından tetiklenen ve tüketicinin damak tadına etki eden bir ağız hissi olarak ifade edilmektedir (Khan vd., 2015). Hayvan ırkı, cinsiyet, yaş, yem, yaşlanma ve pişirme koşulları gibi kesim öncesi ve ölüm sonrası faktörler pişmiş etin lezzet gelişimine katkıda bulunmaktadır. Soğutulmuş depolama süreci, uçucu yağ asitleri (Volatile Fatty Acids, VFA) ve amino asitlerin oksidasyonu ile birlikte aromayı artırma eğilimi göstermektedir (Wood vd., 1999). Lipid oksidasyonunun belirlenmesinde malondialdehit (MDA) düzeyinin, 2-tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) yöntemi kullanılarak ölçülmesi gerekmektedir (Coombs, 2017). TBARS'ın yaygın kullanımına rağmen, acılığın duysal algısı ile ilişkisi hala tartışma konusu olduğu bildirilmektedir. MDA içeriğine dayalı eşiklerin, tüketicinin kabulü ve reddi ile ilgili olduğu belirtilmektedir (Cambo vd., 2006; Hughes vd., 2015). Kuzu etinin $-0.5 / -2.4$ °C'de 12 haftaya kadar, sığır etinin -0.5 °C'de 24 haftaya kadar ve $-0.5 / -1$ °C'de sığır etinin de 26 haftaya kadar geniş bir soğutulmuş depolama süresince muhafaza edilen etlerin tüketici tarafından kabul edilebilir olduğu ileri sürülmüştür. Sığır etinin 0 °C'de 9 haftalık depolamanın ardından lezzet veya TBARS düzeyinde önemli bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (Colle vd., 2015). Araştırmalardaki metodolojik farklılıklar nedeniyle bu sürelerde TBARS değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Hughes vd., (2015) 2 haftaya kıyasla 20 hafta boyunca -1 °C'de soğutulmuş olarak saklanan sığır etinde aromanın daha fazla tercih edildiğini bildirmişlerdir.

Renk

Et rengi, tüketiciler tarafından ilk anda algılanan tazelik ve kalite göstergesi nedeniyle önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Parlak kiraz kırmızısı renk sığır eti için, tuğla kırmızısı renk kuzu eti için tüketiciler tarafından tercih edilmekle birlikte, rengin öznel tanımları değişiklik göstermektedir (Gürbüz, 2009).

Görsel bir panel kullanılarak, anaerobik şartlarda soğuk depolanmış olarak muhafaza edilen sığır eti renk niteliği, 20 dakikalık tazelik döneminden sonra 24 haftaya kadar kabul edilebilir özelliğini korumakta, ancak daha uzun sürede soğukta muhafaza altına alınan etler renk bakımından kabul edilmemektedir (Small vd., 2012). Kuzu etinde ise aynı şartlarda 3 haftalık soğuk depolama sonrasındaki periyotta renk kabul edilebilirliği azalmaktadır. Metmiyoglobinin (MMb) düzeyine bakıldığında ise 8 haftalık soğuk depolama sonrasında sığır etinin kabul edilemez olduğuna karar verilmektedir (Liu vd., 1996). Literatürde rapor edilen farklı sonuçlar değerlendirildiğinde renk kabul edilebilirliğinin (MMb, görsel panel veya CIE değerleri), muhafaza sıcaklığı, kas tipi ve oksijen maruziyetinden etkilendiği görülmektedir (Mancini ve Hunt, 2005). Diğer taraftan metodolojik ölçümündeki farklılıkların da renk durumunun ortaya konulmasında etkili olduğu belirtilmektedir. Anaerobik soğukta muhafaza süresi ile lipid oksidasyonunun paralellik arz ettiği, oksijene maruz kalma durumunda ise daha hızlı renk bozulmasına yol açtığı sonucuna varılabilmektedir. Miyoglobinin (Mb) ve lipid oksidasyonunun her ikisinin de birbiri için öncü olarak hareket edebileceği belirtilmektedir (Fautsman vd., 2010). Uzun süre soğukta muhafaza edilmiş etler, aerobik bir ortamda bekletildiğinde, Mb' nin kahverengi bir renk olan metmiyoglobine (MMb) oksidasyonunun artmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde, artan soğutulmuş depolama sıcaklıkları da renk stabilitesini azaltabilmektedir. MMb düzeyi, sığır eti için % 40-50 MMb ve kuzu için %23 MMb olarak belirlenen kabul edilebilirlik eşikleri ile tüketicilere sunulduğunda tüketicilerin olumsuz tavır sergiledikleri belirtilmiştir (Khliji vd., 2010).

Mikrobiyal profil

Mikrobiyal profilin, özellikle laktik asit bakterileri (LAB), *Enterobacteriaceae* familyasına ait bakteriler, *Brocothrix thermospacta* ve psikrotolerant *Clostridium* spp. (örn., *C. perfringens*) dahil olmak üzere bozulma bakterilerinin, soğutulmuş depolama süresi uzadıkça arttığı bilinmektedir (Gram ve ark 2002). Bu türler esas olarak kesim sürecinde mezbahalardaki kontaminasyonlardan kaynaklanmaktadır. Kontaminasyon kaynaklı yukarıda belirtilen mikroorganizmaların çoğalmasında veya inhibe edilmesinde soğutulmuş depolama sıcaklığı, pH, su aktivitesi (aw) ve paketleme koşulları etkili olmaktadır (Mills vd., 2014). Uygun olmayan şartlarda üretilen ve soğukta muhafazaya alınan etlerde, mikrobiyal çoğalma ve mikrobiyal çoğalmaya bağlı olarak meydana gelen bozulmalar sonucunda, muhafazaya alınan etlerde kötü ve arzu edilmeyen tatların oluşması, istenmeyen kokunun

meydana gelmesi, renk ve nihayetinde ürün güvenliğinin bozulması ile sonuçlanabilmektedir (Coombs vd., 2017).

Vakum paketleme kullanılarak anaerobik soğutularak muhafaza edilen etlerde, genellikle cm^2 başına 10^7 koloni oluşturan birim (KOB) bozulma potansiyeline sahip olan LAB'nin çoğalmasıyla ve beraberinde kötü koku tespitiyle sonuçlanmaktadır (Small vd., 2012). LAB çoğalması, sülfhemoglobin oluşturmak üzere Mb ile reaksiyona giren hidrojen sülfürün üretiminden dolayı ekşi tatlara ve yeşilleşmeye veya renk bozulmasına yol açmaktadır (Mills vd., 2014). Uzun süreli anaerobik soğutulmuş depolama aynı zamanda et substratında aw değerini arttırmaktadır. Özellikle 6 hafta veya daha uzun süre soğukta muhafaza edilen kuzu, 12 hafta veya daha uzun süre saklanan sığır etlerinde, kas dokusunun bozulması nedeniyle pH değeri yükselmektedir (Hughes vd., 2015). Etlerin su aktivitesi ve pH değerlerinin yükselmesi mikrobiyal bozulma potansiyeli hakkında fikir verebilmektedir. Soğukta muhafazaya alınan etlerde su aktivitesi değerinin 0,93'ü aşması ve pH değerinin 5,8 üzerine çıkması durumunda bozulmaya neden olan belirli mikroorganizmalar daha hızlı çoğalabilmekte ve ürün güvenliğini tehdit eder boyutlara ulaşabilmektedir (Gribble vd., 2014).

Depolama sıcaklığı, soğukta muhafaza edilen etin mikrobiyal florası üzerine birinci derecede etkili olan faktör olarak kabul edilmektedir. Soğuk hava deposunun bu anlamda ideal olarak kabul edilen sıcaklık değerinin 0 ile $-1,5$ °C arasında olması gerekmektedir. Ancak pratikte bu her zaman sağlanamamaktadır. Güvenli saklama sürelerinde gözlemlenen farklılıklar, ortam bağıl nemi, ortam hava sirkülasyon hızı, yüksek pH, sıcaklık dalgalanmaları, yanlış paketleme, yüksek aw ve kas glikojen rezervlerine bağlanabilmektedir (Gribble vd., 2014). Diğer şartların yanında daha hızlı mikrobiyal bozulmaya ve tüketiciler tarafından ürün reddine neden olabilmektedir. Diğer taraftan uygun olmayan şartlarda soğukta muhafazaya alınmış ve anaerobik paketlenmiş etlerde, psikrotolerant *Clostridium* spp.türleri hidrojen ve karbondioksit gazı üretimi sonucunda 2 ile 6 hafta içinde paketin şişmesine neden olabilmektedirler (Adam vd., 2010). Bu tip ambalajlanmış etlerde ambalaj açıldığında itici bir kokunun olduğu, etlerin yeşilimsi bir renk aldığı görülebilmektedir. Bu durum, özellikle işleme, sevkiyat ve satış noktalarında iyi bir tedarik zinciri yönetimine duyulan ihtiyacı da vurgulamaktadır (Coombs vd., 2017).

DONDURMA

Etlerin dondurulması genellikle stok olarak kullanılacak etlerle sınırlıdır. Genellikle ihracat amaçlı veya daha sonra işleme amacıyla depolamaya yönelik

yapılan teknolojik bir işlemdir. Muhafaza süresi, soğutulmuş et için kabul edilebilir süreden daha uzun olduğunda, depolama kalitesini etkileyen fiziksel, biyokimyasal ve mikrobiyolojik değişiklikleri en aza indirmek için dondurma yöntemi kullanılmaktadır. Donma sırasında etin su içeriğinin yaklaşık yüzde 80'i buz kristallerine dönüşmekte ve et dondurulmaktadır. Etin, merkezi sıcaklığı -12 °C veya daha düşük bir sıcaklığa sahip olduğunda donmuş kabul edilmektedir. Bu sıcaklığa ulaşmak için ürün maksimum kristalleşme sıcaklık aralığından (-1° ile -5°C) geçmektedir. Dondurulmuş etin kalitesi esas olarak oluşan buz kristalinin boyutuna bağlı olduğundan donma hızı çok önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Dondurma hızı ne kadar düşük olursa kristallerin boyutu o kadar büyük olabilmektedir (Tayyar ve Yıldırım, 2020). Yaygın olarak etler yavaş, hızlı ve çok hızlı dondurma yöntemleri kullanılarak dondurulmaktadır. Yavaş dondurma yönteminde, çözeltinin ayrılması ve suyun daha sonra donarak oldukça büyük kristaller oluşturması nedeniyle tercih edilmemektedir. Hızlı dondurma yönteminde ise yavaş dondurmanın aksine, esas olarak kas hücrelerinde oluşan küçük buz kristalleri oluşmaktadır. Hızlı dondurma teknolojisi eti orijinal kalitesine daha yakın tutacağı ve özellikle çözündürme aşamasında nem kaybının genellikle daha düşük seviyelerde olacağından tercih edilmektedir.

Uluslararası Soğutma Enstitüsü (International Institute of Refrigeration, IIR), donma hızını, sıcaklığın ürünün yüzeyi boyunca hareket ettiği hız (cm/saat) olarak tanımlamaktadır. Yavaş dondurma 1 cm/saatin altında, hızlı dondurma ise 5 cm/saatin üzerinde kabul edilmektedir. Belirtilen geleneksel soğutma yöntemlerinin yanısıra etlerin soğutulmasında ve dondurulmasında yeni teknolojik uygulamalar da et endüstrisinde kullanılmaya başlanmıştır. Modern termal et koruma yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları Tablo 2.'de gösterilmektedir (Rahman vd., 2018).

Tablo 2: Modern Termal Et Koruma Yöntemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Teknikler	Avantajlar	Dezavantajlar
Süper Soğutma	Daha az işçilik ve enerji maliyeti, daha az ürün ağırlık kaybı, geliştirilmiş et güvenliği	Etkili ısı transferi ve sıcaklık kontrolü için hesaplama gerekli
Ultra Hızlı Dondurma	Daha az hücresel hasar, daha iyi dokusal kalite	Mekanik çatlamaya ve yüksek damlama kaybına neden olur
Daldırma Vakumlu Dondurma	Geliştirilmiş hassasiyet, daha az soğutma kaybı	Suyun dahil edilmesi nedeniyle güvenlik riskleri
Hidroakışkanlaştırılmış Dondurma	Hızlı dondurma oranları, geliştirilmiş kalite	Literatür yok
Çarpma Dondurma	Etkili ısı transferi	Mekanik hasar
Basınç Kaydırmalı Dondurma	Daha az doku hasarı ve damlama kaybı	Büyük parça et kesimlerinde orta kısım düzgün şekilde dondurulmaz
Manyetik Rezonans Destekli Dondurma	Daha az damlama kaybı	Yüksek pişirme kaybı
Elektrostatik Destekli Dondurma	Azaltılmış mikro yapı hasarı	Literatür yok
Radyo frekans Destekli Dondurma	Düşük damlama kaybı	Araştırma gerekli

Kaynak: Rahman vd., 2018

Dondurulmuş Depolamanın Et Kalitesi Üzerine Etkileri

Gıdaların dondurularak saklanması, yüksek ürün kalitesi nedeniyle binlerce yıldır kullanılan en önemli yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bir gıdanın donma noktası sadece o maddenin su içeriğine değil, aynı zamanda su fazındaki çözünmüş moleküllerin konsantrasyonuna bağlı olmaktadır. Etlerde de genel olarak %72 su ve %1 mineral madde bulunmaktadır (Yıldırım, 1996). Etin sıvı kısmının donma noktası, suyun donma noktasının biraz aşağısında kalmaktadır. Et suyu yaklaşık olarak $-0,5^{\circ}\text{C}$ ile $-1,2^{\circ}\text{C}$ arasında donmaktadır. Bu nedenle dondurma işlemleri sırasında etin bu sıcaklık aralığını oldukça hızlı bir şekilde geçmesi gerekmektedir (Yıldırım, 1996). Etler dondurulma sırasında içerdikleri suyun durumuna göre değişerek donmaktadırlar. Tressler ve Evers,

(1946), 0°C ile -3,9°C arasındaki maksimum kristal oluşum bölgesi olan katılaşmanın 30 dakikadan daha kısa sürede geçilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Donmuş gıdaların özelliği, su içeriğinin büyük bir kısmının buz oluşturmasıdır. Çünkü donmuş sular kimyasal reaksiyonlara girmezler. Bu yüzden dondurma işlemi ne kadar hızlı olursa buz kristalleri o kadar küçük olmaktadır. Besinlerin dondurulması sırasında hücreler arasındaki sıvıda buz kristalleri oluşmaya başlamaktadır. Bunun nedeni bu hücre dışı sıvının donma noktasının, hücre içi sıvıya göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Yıldırım, 1996). Etteki serbest su 1,5 °C'de kristalleşmeye başlamaktadır. Suyun küçük boyutlarda kristalleşmesini sağlamak için dondurma ve çözme işleminde -3 °C'lik sınırın hızlıca geçilmesi gerekmektedir. Etin içerisinde bulunan suların tamamı -62 °C de buz haline geçmektedir. Oluşan bu buz kristalleri sayesinde de mikroorganizma faaliyetleri ve kimyasal olaylar durdurulmuş olmaktadır. Çünkü -10 ° C de bakterilerin, -12 ° C de mayaların, -18 ° C de de küflerin çoğalması durmaktadır (Tayar ve Yıldırım, 2020). Donma hızı etin büyüklüğüne, hava sirkülasyonuna ve ortam sıcaklığına bağlıdır. Büyük et parçalarında bir sıcaklık gradyanı meydana gelmekte ve bunun sonucunda düzensiz bir buz morfolojisi oluşmaktadır. Petrovic vd., (1993), 0,22 ve 0,39 cm h-1'lik yavaş donmuş etin, 3,95-5,66 cm h-1'lik donmuş ete göre dondurma, çözme ve pişirme sırasında daha fazla ağırlık kaybettiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, çözme sırasındaki en fazla ağırlık kayıplarının, 3,33 cm h-1'lik donma hızında meydana geldiğini belirtmişler ve 3,33 cm h-1 hızında ve daha hızlı dondurulan etlerin dondurulmamış etlere ve yavaş dondurulan etlere göre pişirildikten sonra daha yumuşak ve daha sulu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yavaş donan bir üründe, gıdadaki suyun orijinal konumuna geri dönemeyebileceği için, çözülme sırasında belirli bir miktar su kaybedeceği bildirilmiştir. Hızlı donmuş bir üründe ise bu tür sorunların ortaya çıkmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anon ve Calvelo (1980), etin dondurulması sırasındaki hasar mekanizmalarının altında yatan buz kristallerinin oluşumunda donma hızının etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, yavaş dondurma sırasında hücreler arasında buz kristalleri büyüyerek hücre dışı sıvıyı daha konsantre hale getirdiğini, hücrelerin ozmoz yoluyla su kaybederek yoğun bir dehidrasyona neden olduğunu, bu durumda hücrelerin histolojik yapısının önemli ölçüde zarar gördüğünü belirtmiştir. Bu duruma bağlı olarak yavaş dondurma yönteminde, daha az sayıda daha büyük buz kristallerinin oluştuğu, hızlı dondurma yönteminde ise daha fazla sayıda daha küçük buz kristallerinin meydana geldiği gözlemlenmiştir (Yıldırım, 1996).

Yüksek bir başlangıç sıcaklığından yavaş dondurma, çok hızlı bir dondurma işlemine kıyasla mikrobiyal çoğalma için uygun koşullar sağlayabilmektedir. Genel olarak dondurulmuş gıdaların kalitesi, dondurma ve çözme işlemleriyle yakından ilgilidir. Donma hızı ve donma sırasında küçük buz kristallerinin oluşumu, doku hasarını ve çözülme sırasında damlama kaybını en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Çözülme genellikle donmadan daha yavaş gerçekleşmektedir (Li ve Sun, 2002). Çözdürme sırasında gıdalar kimyasal ve fiziksel değişimlere ve mikroorganizmalara maruz kalmaktadır. Pişirilmeden ve işlenmeden önce dondurulmuş etlerin çözdürülmesi için en derindeki sıcaklığın 0 °C ile 4 °C ye getirilerek soğutulmuş et kıvamında olması gerektiği belirtilmektedir (Tayar ve Yıldırım, 2020).

Petrovic vd., (1993) yavaş ve hızlı dondurma yöntemlerinin her ikisinde dekas liflerinde ve mikro liflerde önemli bozulmalar, miyofibril proteinlerinin çözünürlüğünde azalma ve ayrıca büyük çözülme kaybı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar kesimden 45 dakika sonra etlerin dondurulmasının çözdürme sonrası damlama kaybının daha düşük olmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gambuteanu (2013) etlerin dondurularak saklanması önemli bir koruma yöntemi olduğunu, ancak etin muhafazası ve taşınması sırasında ortaya çıkabilecek sıcaklık dalgalanmalarına dikkat edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

Donma noktasının altındaki sıcaklıkların avantajlarının, etin depolama ömrünün uzaması, mikrobiyal ve kimyasal değişikliklerin engellenmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Hızlı dondurma, çok küçük hücre içi buz kristalleri üretmektedir ve böylece çözülme sırasında damlamayı azaltmaktadır. Donma hızı sadece etin kütlesine ve ısıl özelliklerine (örn. özgül ısı ve ısıl iletkenlik) değil, aynı zamanda soğutma ortamının sıcaklığına, soğutmanın uygulanma yöntemine, kullanılan ambalaj malzemesinin niteliğine karkas veya löp et olup olmamasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kalite değişikliklerini tamamen önlemek için dondurulmuş etler için ideal saklama koşulları olarak -55 °C'lik bir sıcaklık önerilmekle birlikte bu sıcaklıklara ulaşmak uygulamalarda zorlukları da (enerji sarfiyatı, depo dizaynı, ekonomik planlama vb) beraberinde getirmektedir (Zhou vd., 2010). Bu düşük sıcaklıklarda enzimatik reaksiyonlar, oksidatif ransidite ve buzun yeniden kristalleşmesi minimum düzeyde olmaktadır ve bu depolama sırasında çok az bozulma meydana gelmektedir.

Yapılan diğer birçok araştırmada donmuş depolama süresi, et kalitesinin korunması ve ihracat amaçlı ürünlerin bozulmalarının önlenmesi bakımından önem arz etmektedir. Rutin olarak uygulanan donmuş muhafaza depolama sıcaklığının -18 °C olması kabul edilmektedir. Bu sıcaklık değerinde ürün

kalitesi korunabildiği gibi kuzu, sığır etlerinin yaklaşık bir yıl süreyle bozulmadan korunabildiği belirtilmektedir. Sakatat ve farklı tür hayvanlara ait karkasların dondurulmuş saklama süreleri Tablo 3.'de gösterilmektedir (Uluslararası Soğutma Enstitüsü, 1972).

Tablo 3: Dondurulmuş saklama süreleri

	Dondurulmuş saklama süreleri (ay)		
	-18 °C	-25 °C	-30 °C
Sığır karkas	12	18	24
Dana karkas	9	12	24
Domuz karkası	6	12	15
Kuzu karkas	9	12	24
Tavuk eti	12	24	24
Sakatat	4		

Tekstür

Yumuşaklık ve kesme kuvveti dondurulmuş depolamada genellikle birbiri ile bağlantılıdır. Taze ve donmuş et arasındaki yumuşaklık farklılıkları belirtilirken genellikle çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Lagerstedt vd., (2008) kuzu eti ile ilgili yaptıkları araştırmalarda taze ve dondurulmuş et arasında hiçbir fark olmadığını bildirmişlerdir. Muela vd., (2016) dondurulmuş depolama süresi aşırı uzun olmadığı sürece, çözülme sonrası depolama süresinin doku hasarı üzerinde bir miktar etkisi olabileceğini bildirmişlerdir.

-18 °C'nin altındaki donmuş depolama sıcaklıkları, miyofibriler protein çözünürlüğünün azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Farouk vd., 2003). Oysa daha yavaş donma hızları veya -10°C'nin üzerinde yüksek donma sıcaklıkları karbonil içeriği olarak ölçülebilen protein oksidasyonunu hızlandırabilmekte ve aşırı hasara neden olmakta bunun sonucunda da miyofibriler protein çözünürlüğünü azaltmaktadır (Huff-Lonergan vd., 2010; Xiong, 2000).

Sıvı kayıpları ve sululuk

Depolama sürecinde genellikle soğutulmadan dondurulan taze etin, soğutularak dondurulup depolanmış ete kıyasla çözülme sırasında meydana gelen sıvı kayıpları nedeniyle düşük WHC ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Kim vd., 2015). Hızlı dondurma yönteminde daha fazla küçük buz kristalleri ve aynı zamanda hücre içi buz kristallerinin oluşmasıyla sonuçlandığı, buna bağlı olarak çözülme kayıplarının azalmasına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Zhou vd.,

2010). Bununla birlikte donmuş depolama sıcaklıklarının WHC üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.

Lezzet

Dondurulmuş depolamanın lezzet parametreleri üzerindeki etkileri tam olarak açıklanamamıştır (Leygonie vd., 2012). Ancak genel görüş olarak etin -15 °C altında dondurulması, bu nitelikteki etlerin çözdürüldükten hemen sonra da pişirilerek tüketilmesinin gerekliliği üzerinde durmaktadır (Winger 1984). Bu uygulama neticesinde genel kanaat olarak etin lezzet unsurlarında ölçülebilir bir lezzet kaybının olmadığı ifade edilmektedir. Muela vd., (2010) dokuz ay süreyle dondurularak muhafazaya alınan etlerde TBARS seviyesinin en yüksek seviyeye ulaştığını ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar aynı etlerin 6 gün boyunca perakende satış noktalarında çözülme sonrası TBARS seviyesinin artmaya devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Diğer taraftan Muela vd., (2016) bu yüksek malondialdehid seviyelerine rağmen, bu sürelerin ardından ilgili duyu panel çalışmalarında oksitlenmiş bir lezzet algısının panelistler tarafından algılanmadığını ileri sürmüşlerdir. Daha uzun donmuş depolama ve perakende teşhir sürelerini takiben TBARS'deki düşüşler, lipid oksidasyonunun ikincil ürünlerinin oluşumu ile açıklanmıştır (Leygonie vd., 2012; Muela vd., 2015). Birçok araştırmacı (Bueno vd., 2013; Khan vd., 2015) aldehitler, ketonlar ve hidrokarbonlar içeren bu ikincil ürünler hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ve TBARS acılaşıma eşliğinin yeniden değerlendirilmesinin gerekliliğine dikkat çekmişlerdir.

Renk

Dondurmanın sığır etinin renk stabilitesini etkilediği kanıtlanmıştır. Donmuş saklama süreleri arttıkça renk parametrelerinde bir azalma gözlenmiştir. Uzun süreli donmuş depolama süresi, parametreler üzerinde çeşitli etkiler üretebilmektedir. Örneğin, taze et ile donmuş muhafazaya alınan et kıyaslandığında 6-12 aylık donmuş depolamanın ardından sığır etlerinin L* değerinde bir artış rapor edilmiştir. Bu durumun, daha uzun depolama sürelerinde artan protein denatürasyonu ve hatta lipid oksidasyonu ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Farouk vd., 2003).

Mikrobiyal profil

Genel olarak, donmuş depolamanın mikrobiyal çoğalmayı engellediği düşünülmektedir (Adam vd., 2010). Bu durum özellikle donmuş muhafazaya alınan etlerde aw değerinin düşmesi ile açıklanmaktadır (Nollet, 2012). Asıl sorun donmuş muhafazaya alınan etlerin çözüldürülmesi aşamasında

başlamaktadır. Birçok araştırmacı (Löndahl ve Nilsson, 2003; Vieira vd., 2009) uygun olmayan çözündürme yöntemlerinde proteaz enzimlerinin ve mikrobiyal aktivitenin bu süreçte başladığını ve hızlandığını ileri sürmüşlerdir. Etlerin çözündürülme esnasında ve çözündürülme sonrasındaki süreç aw değerinde artışlara neden olmakta, özellikle 0,94'ün üzerindeki aw değerleri, bozulma yapan mikroorganizmaların çoğalmasıyla sonuçlanmaktadır (Nollet, 2012). Depolama süresi açısından, sığır (Hinton vd., 1998) ve kuzu etleri (Fernandes vd., 2013; Winger 1984) üzerinde yapılan çalışmalarda, etin bir yıl boyunca donmuş olarak saklanabileceğini ve mikrobiyolojik açıdan güvenli olduğunu bildirmişlerdir.

Taze ete kıyasla donmuş çözülmüş etin daha hızlı bozulmasına dair araştırmalar olmasına rağmen, perakende satış noktalarında dondurulmuş etin mikrobiyal profillerini ve aw'sini araştıran çalışmaların yetersiz olduğu ifade edilmiştir (Vieira vd., 2009). Donmuş depolamadan kaynaklanan ve donma esnasında oluşan buz kristalleri ve bu buz kristallerinin çözünme esnasında kas hücresi yapısında oluşturduğu hücresel bozulmalar ile birlikte mikrobiyal aktivitenin yeniden aktivasyonu etlerde bozulma meydana getirebilmektedir (Farouk vd., 2003; Leygonie vd., 2012). Dondurulmuş etler yaygın uygulama olarak -18 °C'de dondurulmuş muhafazaya alınmaktadır. Bu sıcaklık değeri mikroorganizmaların inhibisyonunun olduğu sıcaklık değeri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar (Fernandes vd., 2013) bu sıcaklık değerinin bakteri üreme potansiyeli ve aw değerleri üzerindeki etkilerinin yeterince açık olmadığını bildirmişlerdir.

SOĞUTULMUŞ VE DONMUŞ DEPOLAMA KOMBİNASYONUNUN ET KALİTESİNE ETKİLERİ

Yumuşaklık ve Yapı

Dondurulduktan sonra donmuş muhafaza altına alınan sığır etinin, aynı süre zarfında soğukta muhafazaya alınan sığır etine kıyasla kesme kuvveti üzerinde daha büyük bir etki yarattığı belirlenmiştir (Commbas vd., 2017).

Etlerin dondurulmuş muhafaza altına alınmasında birkaç yöntem uygulanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan yöntemde, öncelikle etler soğutulmakta, soğuk muhafazaya alınmakta sonra dondurularak dondurulmuş muhafaza altına alınmaktadır. Diğer bir yöntemde ise etler soğutulmakta, soğutma sonrası dondurularak donmuş muhafazaya alınmaktadır. Üçüncü bir yöntemde ise etler soğutmadan direkt olarak dondurulmakta ve daha sonra donmuş muhafaza altına alınarak saklanmaktadır.

Shank vd., (2002), sığır etinde önce soğutulmuş sonra donmuş depolamayı araştırmışlardır. Soğutulmuş depolama süreleri 2 °C'de <3 hafta olarak uygulanmıştır. Araştırmacılar sadece soğutulmuş etlerin, dondurulmuş muhafaza şartlarında SF'nin azaldığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, donmuş depolamanın, hücre içi buz kristali oluşumu yoluyla kas hücrelerine fiziksel olarak zarar vermesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, donmuş etlerin pişirmeden önce çözündürme yöntemi ve süresinin de bu durumda etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Kim vd., (2015) 4 hafta boyunca -1,5°C'de soğutulmuş sığır etinin dondurulup çözülmesi sonrasında SF'nin azaldığını bu durumun çözülme işleminden kaynaklanan myofibrillerin yapısal zayıflamasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Sığır eti için 1-2 °C de 2 ile 3 haftalık soğuk depolamanın ardından en yüksek hassasiyetin meydana geldiği rapor edilmiştir. Starkey vd., (2015) soğutma sonrası dondurulmuş ve donmuş muhafazaya alınmış etlerde, depolamanın soğutulmuş proteoliz ve SF üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak ortaya konulması için daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Birçok araştırmacı (Lagerstedt vd., 2008; Vieira vd., 2009; Wiklund vd., 2009) soğutulmuş ve sonra dondurulmuş etin duyuşsal niteliklerinde özellikle tekstürel nitelik açısından tüketici paneli ve pişirme yöntemi varyasyonları nedeniyle sonuçların yetersiz ve tutarsız olduğunu belirtmişlerdir.

Sıvı Kayıpları ve Sululuk

Soğutulmuş sonra dondurulmuş depolamanın sululuk ve WHC üzerindeki etkileri değişkendir. Ancak her ikisinde de azalmaya yönelik genel bir eğilim vardır. Bu nedenle soğutulmuş ve donmuş depolama sürelerinin pişirme kayıpları üzerindeki etkisine özel dikkat gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Shanks vd., 2002). Kim vd., (2015), dört hafta süreyle soğutulmuş sığır etinde meydana gelen pişirme kayıplarının, soğutulmuş depolama döneminden iki hafta süreyle donmuş muhafaza sonrası azaldığını bildirmişlerdir. Diğer taraftan Kim vd., (2013) 2-3 hafta süresince soğutulmuş ve 6-7 hafta dondurularak depolanmış etleri kıyasladıkları araştırmalarında pişirme kayıpları bakımından herhangi bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir. Vieira vd., (2009) gözlemlenen kayıpların hem soğutulmuş hem de dondurulmuş depolama sürelerinin uzamasıyla birlikte artış gösterdiğini vurgulamışlardır. Kim vd., (2015) dondurma ve çözündürme işlemleri sonucunda sıvı kayıplarının arttığını, soğutulmuş etlerde ise pişirme kayıplarının yükseldiğini ileri sürmüşlerdir.

Lezzet

Soğutulmuş, soğutma sonrası dondurulmuş ve donmuş muhafazaya alınmış etlerin tek başına soğutulmuş depolamaya alınmış etlere kıyasla lezzet üzerinde bazı olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Örneğin, sığır etinin dondurulmadan önce soğutulmuş depolama süresi bir hafta olduğunda tüketici lezzet puanları azalmıştır (Lagerstedt vd., 2008; Wiklund vd., 2009). Benzer durum kuzu etlerinin uzun süreli donmuş depolama durumunda da gözlemlenmiştir. Kim vd., (2011) soğutulmuş depolama bileşenlerinden süre ve sıcaklığın lipid oksidasyonuna yol açan ana faktör olduğundan, TBARS üzerindeki etkilerinin bu sonuçların anlaşılmasını sağlayabileceğini ifade etmişlerdir. Birçok araştırmacı (Bell ve Garout, 1994; Hagyard vd., 1993) yüksek donmuş depolama sıcaklıkları veya donmuş etin kazara çözülmesinin oksidatif tadı artırabileceğini belirtmişlerdir. Soğutulduktan sonra dondurulan etin lezzet puanlarındaki düşüşler dikkate alındığında, tüketicilerin bu tür dondurulmuş etler yerine dondurulmamış et arasında tercih farkı ile sonuçlandığını belirtmişlerdir (Lagerstedt vd., 2008, Muela vd., 2016).

Renk

Soğutulduktan sonra dondurularak saklanan et için kolorimetrik ölçümler hakkında yeterli düzeyde araştırma olmamakla birlikte, perakende teşhir ve satış noktalarında etlerin renk stabilitesi daha çok araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar (Kim vd., 2015) 4 °C'de soğutulmuş ve 10 gün süreyle soğuk muhafaza altına alınmış olan etlerin dondurulması ve 90 gün süreyle donmuş muhafaza sonrasında sığır etinin renk bozulmasının büyük kısmının, soğutulmuş depolama aşamasından ziyade donmuş depolama aşamasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Farouk vd., (2009) -1,5 °C'de 3 hafta süreyle soğukta muhafaza edilen ve 6 hafta süreyle donmuş depolamaya alınan sığır etlerinde L* ve a* değerlerinin yükseldiğini belirtmişlerdir. Kim vd., (2013) soğutulmuş depolama sürecinde ette renk değişikliklerinin meydana geldiğini bu nedenle dondurulmuş depolamada aynı etlerin renk stabilitesinde çok az bir farklılığın oluştuğunu belirtmişlerdir.

Kim vd., (2015) bir başka çalışmalarında, 3-4 hafta süresince soğukta, sonra iki hafta süreyle donmuş muhafaza altına almış oldukları sığır etlerinin, -1,5 °C'de 4 hafta süreyle soğukta muhafaza altına alınmış etler ile renk açısından kıyaslandığında benzer skalaya sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, renk stabilitesinin soğukta muhafaza sürecinde oluştuğunu göstermekle birlikte, soğutulmuş ve daha sonra dondurulmuş etin renk stabilitesi hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Mikrobiyal Profil

Etlerin soğukta muhafaza sürecinde yükselen pH değeri mikrobiyal üremenin devam etmesine neden olabilmektedir (Kim vd., 2011; Moore ve Gill, 1987). Ancak donmuş muhafazada bu durum pek söz konusu değildir (Kim vd., 2013). Birçok araştırmacı (Winger, 1984) dondurulmuş ette, sıcaklıkların yeterince düşük kalması koşuluyla bakteriyel çoğalmanın durduğunu belirtmektedirler.

Mikrobiyal profil, soğutulmuş ve ardından dondurulmuş ette yeterince araştırılmamıştır. Önce soğutulmuş, sonra dondurulmuş ve donmuş muhafaza altına alınmış etlerin mikroflorası için yeni çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak özellikle uzun süreli soğutulmuş sonra dondurulmuş depolama ile toplam 3-4 aydan daha uzun süreli depolama ile ilgili olarak, kombine soğutulmuş ve donmuş depolama uygulamalarına odaklanan az sayıda çalışma olduğu açıktır. Ancak etlerin 6 ay veya daha fazla sürede dondurularak depo edilmelerinde vitamin C kaybının çok olduğu, thiaminde %25-30 ve niasinde %10 oranlarında azalmalar olduğu bildirilmiştir. Kalite parametreleri üzerindeki etkiler çoğunlukla hassasiyetle ilgili olup ihracat amaçlarına yönelik potansiyel faydalarının olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, sululuk ve lezzet gibi diğer duyuşsal kalite özelliklerini ölçmek için güvenilir araçların eksikliği olduğu açıktır. Ek olarak, soğutulmuş ve daha sonra dondurulmuş depolama çalışmalarında enstrümantal renk ve mikrobiyal profil araştırmaları yetersizdir. Bu araştırmalar sırasıyla, tüketici onayı ve güvenliği için son derece önemli olduğundan, burada tanımlanan kalite özelliklerinin uzun vadeli soğutulmuş sonra dondurulmuş depolama süreleri boyunca geniş ölçekli, kapsamlı bir araştırmasına duyulan ihtiyaç açıktır. Böyle bir çalışmanın, mevcut bilgiler üzerine inşa edilerek kırmızı etin soğutulmuş ve dondurulmuş depolanması konusundaki anlayışımızı geliştirebileceği ve kalite ile güvenlik eşiklerini geliştirebileceği düşünülmektedir. Bu sayede, ülkeler arasında yüksek kaliteli bir et ürününün dağıtımına yardımcı olmasıyla etin küresel pazar erişimini iyileştirebileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adam, K.H., Flint, S.H., ve Brightwell, G. (2010). Psychrophilic and psychrotrophic clostridia: sporulation and germination processes and their role in the spoilage of chilled, vacuum-packaged beef, lamb and venison. *International Journal of Food Science and Technology*,45,1539–1544.
2. Addis, M. (2015). Major causes of meat spoil age and preservation techniques. *Food Science and Quality Management, Ethiopia*, 2224-6088.
3. Alirezalu, K., Pirouzi, S., Yaghoubi, M., Karimi-Dehkordi, M., Jafarzadeh, S., ve Khaneghah, E.M. (2021). Packaging of beef filet with active chitosan film incorporated with ϵ -polylysine: an assessment of quality indices and shelf life. *Meat Science*, 176,108475.
4. Bell, R.G. ve Garout, A.M. (1994). The effective product life of vacuum-packaged beef imported into Saudi Arabia by sea, as assessed by chemical, microbiological and organoleptic Criteria. *Meat Science*, 36,381–396.
5. Bouju-Albert, A., Pilet, M-F., ve Guillou, S. (2018). Influence of lactate and acetate removal on the microbiota of French fresh pork sausages. *Food Microbiology*, 76, 328–336.
6. Bueno, M., Resconi, V.C., Campo, M.M., Cacho, J., Ferreira, V., ve Escudero, A. (2013). Effect of freezing method and frozen storage duration on odor-active compounds and sensory perception of lamb. *Food Research International*, 54,772–780.
7. Braik, A., Lahouel, M., Merabet, R., Djebar, M.R., ve Morin, D. (2019). Myocardial protection by propolis during prolonged hypothermic preservation. *Cryobiology*, 88, 29–37.
8. Cervený, J., Meyer, J.D., ve Hall, P.A. (2009). Microbiological spoilage of meat and poultry products. In: *Compendium of the microbiological spoilage of foods and beverages*, Food microbiology and food safety, Doyle MP, Sperber WH,USA, Springer, p.41-280.
9. Colle, M.J., Richard, R.P., Killinger, K.M., Bohlscheid, J.C., Gray, A.R., Loucks, W.I., Day, R.N., Cochran, A.S., Nasados, J.A., ve Doumit, M.E. (2015). Influence of extended aging on beef quality characteristics and sensory perception of steaks from the gluteus medius and longissimus lumborum. *Meat Science*, 110, 32-39.
10. Coombs, C.E.O., Holman, B.W.B., Friend, M.A., ve Hopkins, D.L. (2017). Long-term red meat preservation using chilled and frozen storage combinations. *Meat Science*, 125, 84–94.
11. Dave, D., ve Ghaly, A.E. (2011). Meat spoilage mechanisms and preservation techniques. *American Journal of Agricultural and Biological Sciences*,6,486-510.
12. Enser, M. (2001). Muscle lipids and meat quality. *Proceedings of The British Society of Animal Science*, 243-249.
13. Erten, H., Agirman, B., Boyaci-Gunduz, C.P., Carsanba, E., ve Leventdurur, S. (2019). Natural microflora of different types of foods. In: *Health and Safety*

- Aspects of Food Processing Technologies, Erginkaya Z, Erten H, Malik A, Springer, p.51–93.
14. Farouk, M.M., Wieliczko, K.J., ve Merts, I. (2003). Ultra-fast freezing and low storage temperatures are not necessary to maintain the functional properties of manufacturing beef. *Meat Science*, 66, 171–179.
 15. Farouk, M.M., Wiklund, E., Stuart, A., ve Dobbie, P. (2009). Ageing prior to freezing improves the colour of frozen-thawed beef and venison. The 55th International Congress of Meat Science and Technology (ICoMST), p. 786–790, 16-21 August 2009, Copenhagen, Denmark.
 16. Fernandes, R.P.P., Freire, M.T.A., Carrer, C.C., ve Trindade, M.A. (2013). Evaluation of physicochemical, microbiological and sensory stability of frozen stored vacuum-packed lamb meat. *Journal of Integrative Agriculture*, 12, 1946–1952.
 17. Gambuteanu, C., Borda, D., ve Alexe, P. (2013). The effect of freezing and thawing on technological properties of meat. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 19, 88-93.
 18. Gürbüz, Ü. (2009). *Mezbaha Bilgisi Ve Pratik Et Muayenesi*, Konya, Selçuk Üniversitesi, s.1-11.
 19. Gram, L., Ravn, L., Rasch, M., Bruhn, J.B., Christensen, A.B., ve Givskov, M. (2002). Food spoilage interactions between food spoil age bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 78, 79–97.
 20. Gribble, A., Mills, J., ve Brightwell, G. (2014). The spoilage characteristics of *Brochothrix thermosphacta* and two psychrotolerant *Enterobacteriaceae* in vacuum packed lamb and the comparison between high and low pH cuts. *Meat Science*, 97, 83–92.
 21. Hagyard, C.J., Keiller, A.H., Cummings, T.L., ve Chrystall, B.B. (1993). Frozen storage conditions and rancid flavour development in lamb. *Meat Science*, 35, 305–312.
 22. Hopkins, D.L., ve Thompson, J.M. (2002). Factors contributing to proteolysis and disruption of myofibrillar proteins and the impact of tenderisation in beef and sheep meat. *Australian Journal of Agricultural Research*, 53, 149–166.
 23. <https://www.fao.org/3/T0098E/T0098E01.htm>. Erişim tarihi 26 Ocak 2023.
 24. Hughes, J.M., McPhail, N.G., Kearney, G., Clarke, F, ve Warner, R.D. (2015). Beef longissimus eating quality increases upto 20 weeks of storage and is unrelated to meat colour at carcass grading. *Animal Production Science*, 55, 174-179.
 25. Jay, J.M., Loessner, M.J., ve Golden, D.A. (2005). *Modern food microbiology*. Food science text series, New York, 7, p.63-101.
 26. Kanner, J. (1994). Oxidative processes in meat and meat products: Quality implications. *Meat Science*, 36, 169-189.
 27. Kemp, C.M., ve Parr, T. (2012). Advances in apoptotic mediated proteolysis in meat tenderisation. *Meat Science*, 92, 252–259.

28. Khan, M.I., Jo, C., ve Tariq, M.R. (2015). Meat flavor precursors and factors influencing flavor precursors. *Meat Science*, 110, 278-284.
29. Khliji, S., Van De Ven, R., Lamb, T.A., Lanza, M., ve Hopkins, D.L. (2010). Relationship between consumer ranking of lamb colour and objective measures of colour. *Meat Science*, 85, 224-229.
30. Kim, Y.H.B., Frandsen, M., ve Rosenvold, K. (2011). Effect of ageing prior to freezing on colour stability of ovine longissimus muscle. *Meat Science*, 88, 332-337.
31. Kim, Y.H.B., Luc, G., ve Rosenvold, K. (2013). Prerigor processing, ageing and freezing on tenderness and colour stability of lamb loins. *Meat Science*, 95, 412-418.
32. Kim, Y.H.B., Liesse, C., Kemp, R., ve Balan, P. (2015). Evaluation of combined effects of ageing period and freezing rate on quality attributes of beef loins. *Meat Science*, 110, 40-45.
33. Koochmaraie, M., Kent, M.P., Shackelford, S.D., Veiseth, E., ve Wheeler, T.L. (2002). Meat tenderness and muscle growth: Is there any relationship. *Meat Science*, 62, 345-352.
34. Lagerstedt, Å., Enfält, L., Johansson, L., ve Lundström, K. (2008). Effect of freezing on sensory quality, shear force and water loss in beef *M. longissimus dorsi*. *Meat Science*, 80, 457-461.
35. Liu, Q., Scheller, K.K., Arp, S.C., Schaefer, D.M., ve Williams, S.N. (1996). Titration of fresh meat color stability and malondialdehyde development with holstein steers fed vitamin E-supplemented diets. *Journal of Animal Science*, 74, 117-126.
36. Meade, M.K., Johnson, D.D., West, R.L., ve Balaban, M.O. (1992). Yield, USDA grade factor and time requirements for a beef partial hot fabrication procedure. *Journal of Food Science*, 57, 1038-1040.
37. Mellor, G.E., Bentley, J.A., ve Dykes, G.A. (2011). Evidence for a role of biosurfactants produced by *Pseudomonas fluorescens* in the spoilage of fresh aerobically stored chicken meat. *Food Microbiology*, 28, 1101-1104.
38. Mills, J., Donnison, A.M., ve Brightwell, G. (2014). Factors affecting microbial spoilage and shelf-life of chilled vacuum-packed lamb transported to distant markets. *Meat Science*, 98, 71-80.
39. Moore, V.J., ve Gill, J.O. (1987). The pH and display life of chilled lamb after prolonged storage under vacuum or under CO₂. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 30, 4, 449-452.
40. Muzolf-Panek, M., Kaczmarek, A., Tomaszewska-Gras, J., Cegielska-Radziejewska, R., ve Majcher, M. (2019). Oxidative and microbiological stability of raw ground pork during chilled storage as affected by plant extracts. *International Journal of Food Properties*, 22, 111-129.
41. Nollet, L.M.L. (2012). Packaging and freezing of beef as related to sensory properties. In: *Handbook of meat, poultry and seafood quality*, p. 246-253.

42. Odeyemi, O.A., Alegbeleye, O.O., Strateva, M., ve Stratev, D. (2020). Understanding spoilage microbial community and spoilage mechanisms in foods of animal origin. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19, 311–331.
43. O'Halloran, G.R., Troy, D.J., Buckley, D.J., ve Reville, W.J. (1997). The role of endogenous proteases in the tenderisation of fast glycolysing muscle. *Meat Science*, 47, 187–210.
44. Rahman, U., Sahar, A., Ishaq, A., Aadil, R.M., Zahoor, T., ve Ahmad, M.H. (2018). Advanced meat preservation methods: A mini review. *Journal of Food Safety*, 38, 1–8.
45. Ren, B., Wu, W., Soladoye, O.P., Bak, K.H., Fu, Y., Zhang, Y. (2021). Application of biopreservatives in meat preservation. *International Journal of Food Science and Technology*, 56, 6124–6141.
46. Sade, E., Penttinen, K., Bjorkroth, J., ve Hultman, J. (2017). Exploring lot-to-lot variation in spoilage bacterial communities on commercial modified atmosphere packaged beef. *Food Microbiology*, 62, 147–152.
47. Shanks, B.C., Wulf, D.M., ve Maddock, R.J. (2002). Technical note: The effect of freezing on Warner-Bratzler shear force values of beef longissimus steaks across several postmortem aging periods. *Journal of Animal Science*, 80, 2122–2125.
48. Small, A.H., Jenson, I., Kiermeier, A., ve Sumner, J. (2012). Vacuum-packed beef primals with extremely long shelf life have unusual microbiological counts. *Journal of Food Protection*, 75, 1524–1527.
49. Starkey, C.P., Geesink, G.H., Oddy, V.H., ve Hopkins, D.L. (2015). Explaining the variation in lamb longissimus shear force across and within ageing periods using protein degradation, sarcomere length and collagen characteristics. *Meat Science*, 105, 32–37.
50. Stolarski, G.D., Baird, B.E., Miller, R.K., Savell, J.W., Sams, A.R., Taylor, J.F., Sanders, J.O., ve Smith, S.B. (2006). Factors influencing the variation in tenderness of seven major beef muscles from three Angus and Brahman breed crosses. *Meat Science*, 73, 475–483.
51. Tayar, M., ve Yıldırım, Y. (2020). Et muhafaza ilkeleri. In: *Et Endüstrisi*, 1, Bursa, Dora Yayıncılık, s.404–416.
52. Toldra, F., ve Flores, M. (2000). The use of muscle enzymes as predictors of pork meat quality. *Food Chemistry*, 69, 387–395.
53. Toldra, F. (2006). The role of muscle enzymes in dry cured meat products with different drying conditions. *Trends in Food Science Technology*, 17, 164–168.
54. Tressler, D.K., ve Evers, C.F. (1946). *The freezing preservation of foods*, Avi Publishing Co, New York, p.932.
55. Uluslararası Soğutma Enstitüsü. (1972). Dondurulmuş gıdaların işlenmesi ve işlenmesi için tavsiyeler, FAO. 26 Ocak 2023. <https://www.fao.org/3/T0098E/T0098E01.htm>

56. Vieira, C., Diaz, M.T., Martínez, B., ve García-Cachán, M.D. (2009). Effect of frozen storage conditions (temperature and length of storage) on microbiological and sensory quality of rustic crossbred beef at different states of ageing. *Meat Science*, 83, 398–404.
57. Wang, H.H, Chen, J., Bai, J., ve Lai, J. (2018). Meat packaging, preservation, and marketing implications: consumer preferences in an emerging economy. *Meat Science*, 145, 300–307.
58. Wood, J.D., Enser, M., Fisher, A.V., Nute, G.R., Richardson, R.I., ve Sheard, P.R. (1999). Manipulating meat quality and composition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58, 363–370.
59. Wiklund, E., Farouk, M.M., Stuart, A., Cartwright, S., Penney, N., ve Rosenvold, K. (2009). Quality of chilled-never-frozen versus chilled-frozen-thawed lamb. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 108-111.
60. Winger, R.J. (1984). Storage life and eating-related quality of New-Zealand frozen lamb: A compendium of irrepressible longevity. In: *Thermal processing and quality of foods*. London, Elsevier, p.541–543.
61. Xiong, Y.L. (2000). Protein oxidation and implications for muscle food quality. In: *Antioxidants in muscle foods: Nutritional strategies to improve quality*. Eds: Decker, E.A., Faustman, C., Lopez-Bote, C.J. New York: Wiley, p. 85–111.
62. Yıldırım, Y. (1996). Et teknolojisi. In: *Et Endüstrisi*, Bursa, Kozan Ofset, s.407-427.
63. Zhang, W., Xiao, S., ve Ahn, D.U. (2013). Protein oxidation: basic principles and implications for meat quality. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53, 1191–1201.
64. Zhang, H., Ay, M., Shi, F., ve He, H. (2020). Deterioration mechanism of minced mutton induced by Fenton oxidation treatment. *LWT Food Science and Technology*, 134, 109980.
65. Zhao, S., Li, N., Li, Z., ve He, H. (2019). Shelf life of fresh chilled pork as affected by antimicrobial intervention with nisin, tea polyphenols, chitosan and their combination. *International Journal of Food Properties*, 22, 1047–1063.

Bölüm 51

Sağlık Bilimlerinde Uzaktan Eğitim

Hatun ERKURAN¹

ÖZET

UZAKTAN EĞİTİM

Uzaktan Eğitim, öğretmen ve öğrenci arasındaki ilişkinin fiziksel düzlemde gerçekleşmediği bir öğretme-öğrenme süreci ile karakterize edilir. Bu strateji, eğitimde teknolojilerin kullanılmasına izin vermenin yanı sıra, her zaman bu sürecin kahramanı olarak öğrenciyi ve aracı olarak öğretmeni hedefleyerek, ilgili konular arasında çok yönlü iletişimi ve deneyim/bilgi alışverişini teşvik eder. Uzaktan eğitim: Öğretme/öğrenme süreçlerinde pedagojik didaktik arabuluculuğun bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanımı ile gerçekleştiği, öğrenci ve öğretmenlerin farklı yer ve zamanlarda eğitim faaliyetleri geliştirdikleri bir eğitim modelidir. Bu eğitim yöntemi, zaman ve mekanın dayattığı zorluklardan koptuğu için, nüfusun başlangıç ve devam eden eğitime daha fazla erişmesine izin veren ulusal bölgede genişleme sürecindedir. Resmi ve özel eğitim kurumları, öğrencinin yüz yüze derslere katılmak için karşılaştığı hareket, coğrafi dağılım ve çalışma saatleri gibi zorlukları azaltmak amacıyla kullanımına uyum sağlamaya başlamıştır (Tavares et al., 2018).

Çevrimiçi öğrenme, 2000 ile 2016 arasında dünya çapında %900 arttı ve 2020'de dünya çapında 1,22 milyar çevrimiçi öğrenci vardı. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığını (COVID-19) pandemik bir hastalık olarak ilan etti. Bu acil ve beklenmedik durum, tıp ve hemşirelik öğrencilerinin eğitimleri sırasında COVID-19'a yakalanma ve potansiyel virüs bulaştırıcıları olma olasılığına ilişkin endişelerin dile getirildiği eğitim sektörü başta olmak üzere, sağlık sistemlerinde benzeri görülmemiş zorluklara neden oldu. Bu kriz bağlamında, öğretme-öğrenme sürecindeki değişiklikler kaçınılmaz bir gereklilik haline gelmiştir. E-öğrenme, kampüs ortamında öğrencileri COVID-19 bulaşma riskine karşı korurken öğrenmenin sürekliliğini sağlamak için önemli bir alternatiftir. Pandemi kötüleştikçe birçok kurum tamamen çevrimiçi eğitime geçti, hibrit yaklaşımları artırdı veya aynı anda hem yüz yüze hem de çevrimiçi dersler verdi. Çoğu yükseköğretim kurumu, pandemiden önce tamamen çevrimiçi veya hibrit kursların verilmesini destekleyecek kaynaklara ve altyapıya sahipti, ancak 2020 baharında, çevrimiçi öğrenmeye tam bir geçiş için farklı seviyelerde hazır dılar. Merkezi bir öğrenim yönetim sistemine sahip kurumlardaki sağlık profesyoneli eğitimcileri, çevrimiçi eğitim materyalleri oluşturmak ve eğitim sonrası materyalleri oluşturmak için bir dizi özelliğe erişime sahipti. Örneğin, fakülte eş zamanlı video konferans oturumları yürütebilir, eşzamansız tartışmalar veya küçük grup çalışması yoluyla öğrenmeyi kolaylaştırabilir ve verilen ödevler veya çevrimiçi sınavlar yoluyla öğrenmeyi değerlendirebilir. Öğretim tasarımı ve teknolojisi personeli olan kolejler ve üniversiteler, çevrimiçi öğretim için öğretim üyesi gelişimini çevrimiçi formatlara taşımak da dahil olmak üzere, bu kaynakları etkili bir şekilde kullanma konusunda öğretim üyelerine eğitim ve destek sağlamak

için hızlı bir şekilde yanıt verdi. Birçok üniversite, acemi öğretim üyelerine yardımcı olmak için öğretim teknolojisi, eğitim tasarımı ve 24 saat destek sağladı (Jaam et al., 2021; Jeffries et al., 2022; Naciri et al., 2021; Russell et al., 2008).

E-öğrenmenin farklı anlamları veya yorumları vardır, ancak öğrenmenin iyileştirilmesi için öğrenme kaynaklarına çevrimiçi erişim sağlamak için teknolojiyi kullanmak onun temel yönüdür. E-öğrenme, “öğrencilerin gerekli tüm eğitim programlarına erişmesine olanak sağlayan, bilgi teknolojisi ve iletişimin uygulanmasıyla öğrenmeyi kolaylaştıran bir eğitim yöntemi” olarak tanımlanmıştır. E-öğrenme terimi, web tabanlı öğrenme, çevrimiçi öğrenme veya eğitim, bilgisayar destekli veya destekli öğretim, bilgisayar tabanlı öğretim, internet tabanlı öğrenme, multimedya öğrenme, teknoloji destekli öğrenme ve sanal öğrenme terimleriyle birbirinin yerine kullanılmıştır. Bu terminoloji, e-öğrenmenin ortamın (örn. bilgisayar destekli öğretim) veya dağıtım mekanizmasının (örn. çevrimiçi öğrenme) bir parçası olup olmadığı konusunda kafa karışıklığına yol açmıştır (Regmi & Jones, 2020).

21. yüzyılın başından bu yana, telekomünikasyon ve internetteki gelişmelerin yanı sıra bilgisayarlara ve diğer dijital cihazlara erişimin artması, dijital öğrenmenin benimsenmesini hızlandırdı. Sağlık hizmetlerinde dijital eğitim, lisans eğitiminde iyi kabul görmüş bir öğretim yöntemi olmasının yanı sıra sağlık hizmeti sağlayıcılarına sürekli mesleki eğitim sağlamanın bir yoludur. Dijital eğitim “dijital teknolojiler aracılığıyla öğretme ve öğrenme eylemidir”. Bu, sürekli gelişen çeşitli eğitim yaklaşımlarını, kavramlarını, yöntemlerini ve teknolojilerini kapsayan kapsayıcı bir tanımdır. Dijital eğitim, öğretim yöntemlerine, teknolojinin özelliklerine veya dijital eğitimin modalitesine göre sınıflandırılabilir. Ayrıca, dijital eğitimin unsurlarını geleneksel, yüz yüze öğrenmeyle birleştiren, bağımsız bir öğretim yöntemi veya harmanlanmış bir öğrenme yaklaşımı olarak da sunulabilir. Dijital eğitim, geniş bir şekilde aşağıdakilere bölünebilen çok çeşitli müdahaleleri içerir.

- Çevrimdışı ve bilgisayar tabanlı dijital eğitim (yani çevrim dışı dijital eğitim)
- Çevrimiçi ve yerel alan ağı (LAN) tabanlı dijital eğitim (yani çevrimiçi dijital eğitim)
- Dijital oyun tabanlı öğrenme
- Kitlesel açık çevrimiçi kurslar (MOOC'ler)
- Psikomotor beceri eğitmenleri, sanal gerçeklik ortamları ve sanal hasta simülasyonları
- Mobil öğrenme (m-öğrenme)

Çevrimdışı bilgisayar tabanlı dijital eğitim, CD-ROM'lar, USB bellekler veya daha önce bir ağ bağlantısından indirilen ancak öğrenme etkinliği için materyaller gerektirmeyen gibi öğrenme etkinliklerini sunmak için İnternet bağlantısı gerektirmeyen uygulamaları ifade eder. Web tabanlı veya LAN tabanlı dijital eğitim olarak da bilinen çevrimiçi dijital eğitim, teslim edilecek aktif bir ağ bağlantısı gerektirir ve diğer biçimlerin yanı sıra öğreticiler, tartışmalar veya canlı konferans içerir. Dijital oyun tabanlı öğrenme, öğrencilerin tutumlarını, motivasyonlarını ve bilgilerini geliştirmek için ilgi çekici öğrenme etkinlikleri oluşturmak için oyun ilkelerini ve mekaniğini uygular. MOOC'lar, konularından ve giriş niteliklerinden bağımsız olarak çok sayıda katılımcıya çevrimiçi olarak sunulan kurslardır. Psikomotor beceri eğitmenleri, sanal gerçeklik ortamları ve sanal hasta simülasyonları, birinci şahıs aktif öğrenme deneyimi sunan farklı yaklaşımlardır. Psikomotor beceri eğitmenleri, ince motor koordinasyon becerilerini ve tekniklerini geliştirmek için kullanılırken, sanal gerçeklik ortamları ve sanal hasta simülatörleri sırasıyla belirli bir ortamın veya hasta klinik vakasının bilgisayar tarafından üretilmiş tasvirleridir. Son olarak, m-öğrenme, eğitim içeriği sağlamak için mobil cihazları kullanan herhangi bir dijital eğitim müdahalesini ifade eder. Çalışma materyallerine uygun bir yer ve zamanda erişme esnekliği, öğrencilerin ihtiyaçlarına göre tekrarlanabilen etkileşimli dersler ve anlayışı geliştirmek için geri bildirim içeren uygulama alıştırmalarının mevcudiyeti dahil olmak üzere dijital eğitimin çeşitli özelliklerinin bilgiyi geliştirdiğine inanılmaktadır. Sağlık hizmetleri için özellikle değerli olabilecek diğer bir özellik, dünya çapında kabul görmüş sağlık profesyonelleri yetiştirmeye yardımcı olabilecek standart içerikli dersler verme fırsatıdır. Bu nitelikler, dijital eğitimi özellikle iş gücüne girdikten sonra profesyonellere sürekli tıp eğitimi programları sunmaya çok uygun hale getirir (Elshami et al., 2021; Martinengo et al., 2019).

Öğretim yöntemindeki yenilikler

Kolay, düşük maliyetli erişim, insanları gerçek zamanlı olarak bağlama yeteneğiyle birleştiğinde, video konferansı hem öğrencilere hem de pratisyen klinisyenlere sanal eğitim vermenin en popüler yollarından biri haline getirdi. Zoom, Microsoft Teams, WebEx, Skype ve Blackboard Collaborate gibi platformlar, sanal öğrenmeyi desteklemek için bir dizi özellik sunar. Bu özellikler, eğitimcilerin gerçek zamanlı tartışma, etkileşimli öğreticiler ve öğrenci liderliğindeki vaka ve klinik konu sunumları yoluyla aktif katılımı kolaylaştırmasına olanak sağladı. Ayrıca, pandeminin ilk dalgaları sırasında, geçmişte yüz yüze yapılan bilgi ve beceri değerlendirmeleri çevrimiçi ortama taşındı ve bu da bazı akademik bütünlük, geçerlilik ve güvenilirlik endişelerini

gündeme getirdi. Bir ders kitabında kolayca aranamayacak eleştirel düşünme sorularını kullanmak ve öğrencilerin çevrimiçi bir sınavı tamamlayabilecekleri süreyi ve zaman çerçevesini sınırlamak bu endişeleri en aza indirebilir. Sınavların uzaktan gözetmenliğini desteklemek için birçok seçenek vardır, ancak bunlar maliyetli olabilir ve dikkatli bir planlama gerektirebilir. Çevrimiçi öğrenmeye geçiş bazı öğrenciler için zorlayıcıydı. Sosyal ve entelektüel deneyim için geleneksel kampüs içi programları seçen öğrenciler, bu tercihlerini bir kenara bırakmak zorunda kaldılar. Bazı öğrenciler, çevrimiçi kurslarda başarılı olmak için gereken öz düzenleme veya bağımsız öğrenme becerilerinden yoksun olabilir. Diğerleri için, akıl sağlığı endişeleri, izolasyon, eğitmenler ve akranlarla bağlantı eksikliği nedeniyle artabilir. Düşük gelirli ve kırsal kesimden gelen öğrencilerin teknolojiye erişimi daha az olabilir ve mali sorunlarla ve sağlıkla ilgili endişelerle karşılaşma olasılıkları daha yüksek olabilir. Tüm bu sorunlar, dijital okuryazarlık eğitimi, akademik koçluk, teknolojiye erişim, özel ders ve danışmanlık dahil olmak üzere ek öğrenci desteğine olan ihtiyacı vurguladı (Car et al., 2019; Jeffries et al., 2022; Moreau et al., 2018).

SAĞLIKTA ÇEVİRİMİÇİ EĞİTİM

Geçmişte, sağlık eğitimi öncelikle sınıf dersleri ve basılı materyaller aracılığıyla veriliyordu, ancak bunlar kolaylıkla güncellenemez ve yaygınlaştırılamazdı; bu nedenle, onları sağlık hizmetleri taleplerindeki hızlı değişikliklere ve sürekli tıbbi gelişmelere uyarlamak zordur. Ek olarak, geleneksel eğitim zaman ve mekan açısından oldukça katıdır ve öğrencilerin uzun süreler boyunca bir sınıfta bulunmasını gerektirir. Bu durum, özellikle uzak kırsal alanlarda olmak üzere sağlık hizmeti ortamlarında halihazırda bir iş gücü eksikliği olduğundan, eğitim dönemlerinde sağlık hizmetlerinin sağlanması için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Öğrenme materyallerini dağıtmak ve bunlara erişmek, diğer öğrenciler ve eğitmenlerle etkileşimde bulunmak ve öğrenme sürecinde destek almak için İnternet'i kullanmak olarak tanımlanan İnternet tabanlı eğitim, yükseköğretimde giderek daha popüler hale gelmektedir (Lall et al., 2019; Peng et al., 2014).

İnternetin ve World Wide Web'in ortaya çıkmasıyla dünyanın her yerinden öğrencilere ulaşma potansiyeli büyük ölçüde arttı ve çevrimiçi öğrenme yoluyla zengin eğitim kaynakları sunulmaktadır. Elektronik kütüphane ve sanal öğrenme ortamı gibi teknolojik gelişmeler, yükseköğretimde harmanlanmış öğrenmeyi teşvik etmiştir. Çevrimiçi öğrenme yer ve zamandan bağımsız olabilir, bu da güncel kalmak için yaşam boyu öğrenen olması gereken sağlık profesyonelleri için cazip olabilir. Farklı ülkeler söz konusu olduğunda,

öğrenciler sadece bilgi edinmekle kalmaz, aynı zamanda farklı ülkelerin sosyal ve kültürel geleneklerini de anlarlar (de Jong et al., 2014).

Sağlık alanında uzaktan eğitim, eğitim, sürekli iyileştirme ve güncelleme gibi yeni öğrenme stratejilerinin kullanımı yoluyla profesyonellerin ilerlemesini desteklediği için, eğitim sürecini optimize etme olasılığı olarak kendini göstermektedir. Toplumun ilerlemesi, bireyin hem günlük kişisel hem de iş faaliyetlerini geliştirmek için sürekli olarak güncellenmesini gerektirir. Toplumsal sektörlerde hızla yaşanan değişim süreçleri ile sağlık, sağlık hizmetlerinin ihtiyaç ve taleplerine uygun insan kaynağının vazgeçilmez olduğu büyük dönüşümler yaşamaktadır. Böylece, profesyoneller bu değişim sürecine katılmaya motive olurlar ve sürekli bilgi arayışının önemini ve bunun kaliteli bakıma katkısını fark ederler. Bu anlamda, uzaktan eğitimin dahil edilmesi, çalışanın ve dolayısıyla sağlık kurumunun kendisinin gelişimini sağladığından, kalıcı eğitim programlarının geliştirilmesine katkıda bulunur. Uzaktan eğitimin kalıcı sağlık eğitimi programlarına dahil edilmesinin, çok sayıda eğitimli profesyonelle ulaşılmasını sağladığını vurgulamak önemlidir; bu, eleştirel-dönüşlü bir tutuma sahip ve gerçekten sağlık uygulamalarının kalitesine kendini adanmış deneklerin oluşumunu destekler. Sağlık bakımı ve hemşirelikte teknolojik kaynakların giderek artan kullanımına ek olarak, çok-uzmanlık ve disiplinler arası gelişim için mevcut ve gerekli olan bilgi miktarı artmaktadır. Elektronik kayıtlar ve sağlık bilgilerinin yayılması, teknolojinin daha fazla kullanılmasına katkıda bulunur, böylece bilgiyi uygun şekilde üretme ve kullanma fırsatı ve sorumluluğu sağlar. Bu, yeni bilginin hemşirelikte eğitim, araştırma, uygulama ve yönetimin desteklenmesinde güvenilir bir sübvansiyon haline gelmesini sağlar (Rad et al., 2021; Semwal et al., 2019; Tavares et al., 2018).

Geleceğin sağlık iş gücünün hazırlanması, dünyanın dört bir yanındaki hükümetler için temel bir önceliktir. Geleneksel olarak bu eğitim, öğrencilerin akranlarıyla yüz yüze etkileşimlerini ve işe entegre öğrenmeyi içeren çeşitli kampüs odaklı etkinliklerle desteklenmiştir. Onlarca yıldır doktorlar, hemşireler ve yardımcı sağlık uzmanları, "çıraklık modeline" benzer şekilde işe entegre öğrenme yoluyla deneyimli klinik pratisyenleri gözlemleyerek ve onlardan öğrenerek eğitildiler. Öğrenci öğrenimi tipik olarak amfiler, hastane servisleri, ameliyathaneler, pratisyen klinikleri ve toplum gibi yerlerde gerçekleşir. Nadiren, hastane çay salonları, kafeteryalar veya işyeri koridorları gibi sosyal yerlerde öğretmen-öğrenci ve akran etkileşimleri yoluyla gayri resmi olarak gerçekleşir, ancak genellikle şahsen gerçekleşir. Yüz yüze eğitimin daha fazla öğrenci-öğretmen ve öğrenci-öğrenci etkileşimi yarattığı ve bunun da daha iyi katılımı sağlayabildiği gösterilmiştir. Çevrimiçi eğitim, öğrenci-öğrenci ve

öğrenci-öğretmen etkileşimi ve eğitim materyallerinin dağıtımı için internet kullanılarak öğrenme materyallerinin teslimidir. Çevrimiçi eğitimin kullanımı aynı zamanda hem eşzamanlı hem de eş zamansız öğrenme seçenekleriyle büyük bir öğrenci grubunun aynı anda (derslerin mümkün olmadığı yerlerde) katılımını sağlamaya yardımcı olur. Eşzamanlı öğrenme, tüm öğrencilerin aynı içeriği benzer şekilde öğrenmesini sağlarken, eş zamansız öğrenme, öğrencilerin kendi hızlarında ve mümkün olan yerlerde kendi zamanlarında öğrenmeye ilgi duymasıyla, bilgilerin siteler ve kampüsler arasında iletilmesini kolaylaştırır. Benzer şekilde, harmanlanmış öğrenmenin bir bileşeni olarak çevrimiçi eğitim sunumu, öğretmenlerin öğrencilerin öğrenme stillerine esnek bir şekilde uyum sağlamasına ve onları değerlendirmesine olanak tanır. Büyük bir grup yüz yüze oturumunda geri bildirim mümkün olmayabilirken, öğretmenlere bireysel öğrenci için gereken gerekli desteği sağlamada yardımcı olabilir. Bu öğrenme yöntemleriyle meşgul olmak, geleneksel sınıf temelli öğretimden farklı olarak algılanabilir. Çevrimiçi öğrenme, hem öğretmenler hem de öğrenciler tarafından aktif öğrenmeye ve öğretimin sağlanması için gerekli teknolojik desteğe odaklanarak yeni öğrenme stillerine uyum sağlamak için ayarlamalar gerektirmiştir (Kumar et al., 2021; Liu et al., 2016; Vermisli et al., 2022).

Pratik beceri yeterliliğinin geliştirilmesi, sağlık bilimi eğitim programlarının önemli bir bileşenidir. Bu, laboratuvar testlerinin yürütülmesini, iletişim becerilerini, fizyolojik ölçümleri gözlemlemeyi ve almayı ve hastaları fiziksel olarak değerlendirirken, tutarken, taşırken veya tedavi sağlarken doğru teknikleri uygulamayı kapsar, ancak bunlarla sınırlı değildir. Eğitimciler teknolojiyi sınıfa harmanlanmış öğrenme biçiminde veya tersine çevrilmiş sınıf yaklaşımı aracılığıyla getirirken, öğrenciler sınıf öğretimini tamamlamak ve geliştirmek için rutin olarak web siteleri, kayıtlı videolar ve podcast'lerle meşgul olurlar. Son yıllarda, ileri teknolojilerin (örneğin, klinik senaryoların sanal simülasyonları) sınıfta entegrasyonunun popülerite kazandığına ve öğrencilere dijital olarak geliştirilmiş klinik uygulama yoluyla pratik beceri öğrenimini pekiştirmek için benzersiz bir fırsat sunduğuna tanık olunmuştur. Öğretim yöntemlerindeki bu ani değişim, çevrimiçi sunum için uygulamalı beceri öğretimini ayarlaması gereken sağlık bilimlerindeki eğitimciler için yeni zorluklar ortaya çıkardı. Küresel olarak eğitimciler, sezgisel olarak uzaktan eğitime uygun görülmeyebilecek çevrimiçi pratik beceri öğretimi için yaratıcı ve yenilikçi yöntemler benimsedi. Önceden kaydedilmiş eğitim videoları, anlatımlı PowerPoint sunumları ve evde uygulama yapan öğrencilerle canlı uygulamalı sınıflar, sağlık bilimleri eğitimcileri tarafından pratik becerileri uzaktan öğretmek için benimsenen dijital olarak geliştirilmiş öğretim yaklaşımlarının örnekleridir. Araştırma çalışmaları, ağırlıklı olarak, özellikle

cerrahi, dişçilik, hemşirelik ve fizyoterapi eğitiminde, teorik bilgi ve pratik becerilerin öğretilmesinde dijital teknolojinin etkinliği ve kabul edilebilirliğine odaklanmıştır. Sağlık bilimleri eğitiminde teknolojik entegrasyona yönelik kurum düzeyinde, eğitmen düzeyinde ve öğrenci düzeyinde zorlukları anlamak, öğrenci katılımını artırabilir ve öğrenme çıktıları iyileştirebilir. Ancak, bu zorlukların başarılı bir şekilde üstesinden gelmek için öneriler formüle etmek de aynı derecede önemlidir (Forde & A, 2022; McDonald et al., 2018).

Tıp eğitimi, öğretmen merkezli bir model aracılığıyla, sınıflarda yüz yüze dersler de dahil olmak üzere, öğrenmeye yönelik birçok köklü pedagojik yaklaşıma sahiptir. Eğitim uygulamalarına yönelik bu özel yaklaşım, bir öğretim kültürü içinde kendini gösterebilir, bir organizasyon veya disiplin içinde yaygınlaşarak yeni ve gelişmekte olan uygulamaları ve teknolojileri benimseme konusunda isteksizliğe yol açabilir. Son on yıllarda tıp eğitimi pratiğinde geleneksel öğretim biçimlerinden çevrimiçi, uzaktan veya elektronik öğrenmeyi kullanan diğer medyalara doğru bir geçiş olmuştur. "Elektronik veya çevrimiçi öğrenme, hem öğrenmeyi hem de öğretmeyi sağlamak, desteklemek ve geliştirmek için elektronik teknoloji ve medyanın kullanımı olarak tanımlanabilir ve çevrimiçi içeriği kullanan öğrenciler ve öğretmenler arasındaki iletişimi içerir". Çevrimiçi öğrenme, öğrencilere "daha geniş çeşitlilikte ve daha fazla miktarda bilgiye daha kolay ve daha etkili erişim" sağlayabilir. Ancak, geleneksel eğitimden çevrimiçi öğrenime geçiş sorunsuz değildir. Artan zaman kısıtlamaları ve talepler, hem öğrencilere hem de eğitmenlere sürekli olarak yüklenmekte ve departmanları daha kişiselleştirilmiş, kendi kendini yöneten bir öğrenme deneyimi sağlamanın yeni yollarını bulmaya yönlendirmektedir. Yirmi birinci yüzyılın tıp mezunlarının "koşarak yere vurmaları" bekleniyor, dinamik bir işyerinde esneklik sağlamak için yalnızca geleneksel bir klinik eğitimi değil, aynı zamanda en son teknolojilerle güncellenmiş bir eğitimi de gerektirir. Eğitmenlerin, öğrencilerin ve klinisyenlerin becerilerini sürekli olarak güncellemeleri, değişen sağlık hizmeti ortamına ayak uydurmaları ve 'dijital okuryazar' kalmaları hiç bu kadar büyük bir ihtiyaç olmamıştı (O'Doherty et al., 2018).

Dijital okuryazarlık şu şekilde tanımlanmıştır:

(a) 'Bilgiyi bulmak, değerlendirmek, kullanmak ve oluşturmak için dijital teknolojiyi, iletişim araçlarını veya ağları kullanma becerisi',

(b) 'Bilgileri geniş bir yelpazeden birden çok formatta anlama ve kullanma becerisi. Bilgisayarlar aracılığıyla sunulduğunda çok çeşitli kaynaklara sahiptir. Mobil cihazların, Web 2.0'ın, Web 3.0'ın ve daha yakın zamanda Web 4.0'ın ortaya çıkışı ve sosyal medya teknolojisindeki patlama, öğrencilere kendi kişiselleştirilmiş öğrenme deneyimlerini yaratmaları için fırsatlar sağlar. Bu

nedenle, akademik öğretim üyeleri ve eğitmenler, bu tür bir öğrenme için teknolojinin etkili kullanımına rehberlik etme ve destekleme konusunda çok önemli bir role sahiptir. Bir çevrimiçi öğrenme programının başarılı veya başarısız olup olmayacağını, öğrenci liderliğindeki faktörlerden personel liderliğindeki faktörlere kadar değişen birçok faktör etkileyebilir. Örneğin, personel arasındaki “kültürel dirençler” daha önce öğrencilerin teknoloji temelli eğitime katılımının önünde bir engel olarak tanımlanmıştı; bu nedenle, personel odaklı girişimler, başarılı e-öğrenme programlarının tanıtılmasında anahtar olabilir. Tıp eğitimindeki değişim ve gelişmelerin zaten fazla çalışan öğretim üyeleri üzerinde ekstra baskı oluşturduğu da kabul edilmiştir. Bir tıp fakültesi veya programı içinde e-öğrenmenin uygulanması düşünüldüğünde, sağlam kanıta dayalı araştırma, fakülteyi teknolojik gelişmelere ayak uydurmaya teşvik ederken kişinin konumunu güçlendirebilir. E-öğrenmeyi öğretim uygulamalarına entegre etmeye dirençli olabilecek tıp fakülteleri arasında altta yatan endişelerin ele alınmasına yardımcı olacaktır. Tıp eğitiminde e-öğrenme lehine veya aleyhine sağlam bir kanıt temeli sağlamak için, tüm bakış açılarının (öğrenci, eğitimci, eğitim kurumu / okul / üniversite) dikkate alınması çok önemlidir (O'Doherty et al., 2018).

ÇEVİRİMİÇİ ÖĞRENMENİN ARKASINDAKİ TEMEL KAVRAMLAR

Çevrimiçi öğrenme, İnternet kullanımı yoluyla öğrenme deneyimlerine erişim olarak tanımlanır ve uzaktan öğrenmenin daha yeni bir versiyonu olarak kabul edilir. E-öğrenme, çevrimiçi öğrenme ve uzaktan öğrenme tanımlarında ince farklılıklar var gibi görünse de, bu terimler birbirinin yerine kullanılır ve kökleri uzaktan eğitime dayanır. İki asır önce bu yeni eğitim biçiminin şekillenmesinde fiziksel ve zamansal mesafe vurgulanmıştır. Posta sisteminin gelişimi, gündüzleri çalışan ve bir kolejden uzakta yaşayan geleneksel olmayan öğrencilere fırsatlar sağladı. Uzaktan eğitim, bu öğrencilerin mesafeyi ve zamanı aşmasını sağladı ve ardından TV ve İnternet gibi daha yeni teknolojilerin ortaya çıkışı, öğretmenler ve öğrenciler arasındaki mesafeyi daha da kapattı. Teknolojik yeniliklerin mevcut aşaması, daha hızlı ve daha kolay senkronize ve asenkron iletişime izin verirken, çevrimiçi öğrenme de işlem mesafesinin hala dikkate alınması gerekmektedir (Rhim & Han, 2020).

Çevrimiçi öğrenme ve öğretme uygulamalarının öğretim tasarımının temeli haline gelen etkili uzaktan eğitim programları için üç temel kavram vardır: İşlemsel mesafe, Mevcudiyet ve Bağimsız öğrenenler.

1. İşlem mesafesi

Fiziksel mesafe, geleneksel eğitimin önünde bir engeldir. Bununla birlikte, çevrimiçi öğrenmede mesafe, fiziksel mesafe ile değil, "işlemsel mesafe" ile tanımlanır. Bilginin yaratılması için öğretmenler ve öğrenciler arasındaki anlamlı etkileşimler olan diyaloglar arttığında, aralarındaki işlemsel mesafe azaltılabilir. Bir sınıfta bile, eğer bir öğretmen öğrencilerle diyaloga girmezse, öğrenciler daha büyük bir işlem mesafesi hissedecektir. Diyalogların dereceleri ve özellikleri çok sayıda faktöre bağlıdır, ancak esas olarak kursun yapısına ve daha az ölçüde iletişim ortamına bağlıdır. Burada yapı, eğitim programının katılımını veya esnekliğini gösterir. Bir kursun her öğrencinin farklı talep ve tercihlerine cevap verebileceğini gösterir. Öğretim, öğrenenlerin farklılıkları ve öğrenme süreçlerinde bireyselleştirme dikkate alınmadan, minimum diyalog ile yüksek düzeyde yapılandırıldığında, işlem mesafesi yüksek olur. Bir öğretmen ile öğrenciler arasında sürekli diyalog sağlamayan ve bireysel öğrencilerin ihtiyaçlarını nadiren karşılayan çevrimiçi kurslar, yüksek işlem mesafesine sahip olur ve istenmeyen hale gelir. Bu nedenle eğitimcilerin, iletişim ortamının öğretmenler ve öğrenciler arasındaki mesafeyi otomatik olarak kapatmayacağını anlamaları gerekir. Ayrıca, diyalog ve yapının kapsamına bağlı olarak işlem mesafesi bozulmadan kalabilir (Rhim & Han, 2020).

2. Bilişsel, sosyal ve öğretici duruşlar

Çevrimiçi eğitimin bir başka temel kavramı da mevcudiyettir. Üç tür mevcudiyet vardır: bilişsel mevcudiyet, sosyal mevcudiyet ve öğretmede mevcudiyet. Bir birey çevrimiçi öğrenmeye dahil olduğunda, bireyin öğrenen veya öğretmen (veya her ikisi) olarak bir "sorgulama topluluğunun" üyesi olduğu anlamına gelir. Etkili ve başarılı çevrimiçi öğrenme, her üyenin bu üç tür mevcudiyete ulaşmasını ve uyum sağlamasını gerektirir. "Bilişsel varlık", öğrencilerin sürekli düşünce alışverişi yoluyla (sorgulama, yanıtlama, beyin fırtınası yapma, tartışma ve bir problem çözme) anlam oluşturabilme derecesini gösterir. Bir çevrimiçi öğrenme ortamında, öğrenenlerin bu bilişsel varlığı nasıl en üst düzeye çıkarabilecekleri dikkate alınmaya değer çünkü bunun kapsamı iletişim ortamına bağlı olarak değişebilir. Örneğin bir video ders, öğrencilere öğretmenin iletmeye çalıştığı mesaj hakkında bir fikir verebilir. Ancak, öğretmen muhtemelen öğrencilerin konu hakkında ne düşündüklerini bilemez. Bu durumda, öğrencilerin bilişsel varlığı eksiktir. "Sosyal varlık", öğrenenler kişisel duygularını, duygularını, sorularını ve özelliklerini topluluğa yansıttığında elde edilebilir. Sosyal mevcudiyet, topluluktaki üyelerin psikososyal gerilimi ve belirsizliği azaltmasına yardımcı olmanın yanı sıra, basit etkileşimleri ve tek yönlü talimatları aşarak grubu bir proje üzerinde özgürce

tartışmaya ve iş birliği yapmaya teşvik eder. İş birlikleri, öğrencileri anlam oluşturmak ve doğrulamak için paylaşılan bir deneyim alanına çeker. Bu bağlamda, başarılı bir çevrimiçi öğrenme topluluğunun, yalnızca bilgi indirmek için bir yer olarak var olmak yerine iş birliğini teşvik etmesi gerekir. "Öğretme buradalığı" iki genel işlevi, eğitim deneyimlerini tasarlamayı ve kolaylaştırmayı gösterir. İlk işlev, ders içeriğini seçen, organize eden, sunan ve öğrenme etkinlikleri ve değerlendirmeleri geliştiren, net beklentiler ve öğrenme etkinlikleri hakkında temel bir kılavuz sağlayan öğretmenin birincil sorumluluğu olabilir. Kolaylaştırma çevrimiçi ortamda öğretmen veya öğrenciler tarafından gerçekleştirilebilir. Burada bulunmayı öğretmenin rolü, anlamlı eğitsel sonuçlar elde etmek için sosyal olduğu kadar bilişsel buradalığı da desteklemek ve zenginleştirmektir (Rhim & Han, 2020).

3. Bağımsız öğrenenler

Etkili çevrimiçi öğretim, öğrencilerle ilgili temel bir bakış açısı değişikliği gerektirir. Öğrenenler, bir öğretmen tarafından önceden tanımlanmış pasif bilgi alıcıları değil, bilgi yapılandırma çevrelerini keşfetmek için kendi öğrenme süreçlerine sahip aktif, yetenekli ve bağımsız bireylerdir. Öğretmenlerin rolleri, öğrenen özerkliğine izin veren öğrenme deneyimlerini kolaylaştırmaya ve tasarlamaya yöneliktir. Bununla birlikte, öğrencilerin kişisel bir öğrenme stratejisi geliştirme, çalışma için kaynak bulma ve kendi ilerlemelerini değerlendirme konusunda değişen derecelerde yeteneğe sahip oldukları da doğrudur. Daha yüksek etkileşim mesafesi, öğretimin daha özerk öğrenciler gerektirdiği anlamına gelir; ancak, öğrenciler her zaman yüksek düzeyde özerkliğe sahip değildir. O halde, çevrimiçi ortamda öğretmenlerin rolü, yalnızca bilgi sağlamayı değil, aynı zamanda öğrencileri öğrenme deneyimlerini zenginleştirmeleri için motive etmeyi ve güçlendirmeyi de içerir. Özetle, çevrimiçi öğretim, mesafe, mevcudiyet ve öğrenciler hakkında üç temel anlayış gerektirir. İşlemsel mesafe, bilişsel buradalık, sosyal buradalık, öğretimde buradalık ve bağımsız öğrenenler, çevrimiçi öğrenme programlarının tasarımında yol gösterici parametreler olabilir (Rhim & Han, 2020).

Çevrimiçi öğretim ve öğrenmenin teorik ilkeleri

Çevrimiçi öğrenme ve profesyonel eğitim yeni değildir. Yıllardır birçok öğrenci (özellikle bölgesel, kırsal ve uzak öğrenciler) yüz yüze derslerin kayıtlarını internet üzerinden izlemiş ve okumalara, ders bilgilerine ve değerlendirme gönderme portallarına çevrimiçi olarak erişmiştir. Çevrimiçi platformlara uyum, sağlık eğitiminde halihazırda 16-18 arasında değişen derecelerde gerçekleşti; bununla birlikte, yüz yüze öğrenmeye ek olarak bir

çevrimiçi öğrenme yönetim sisteminin kullanılması, çevrimiçi pedagojinin algılanan işlevselliğini, yalnızca bilginin yayılması için bir araç olarak kullanılmasıyla sınırlandırmış olabilir. Bu yaklaşım, eğitimin tamamen çevrimiçi bir öğretim ve öğrenme ortamında verilmesi gerektiği şeklindeki çağdaş gereklilik için yetersizdir. Teknolojinin sağlık eğitiminde etkili bir şekilde nasıl kullanılabilceği sorusu, kursların oluşturulması ve verilmesi için kanıta dayalı en iyi uygulamaya atıfta bulunmalıdır. Cevap, bilginin doğası ve eğitimcinin rolü ile başlar (Seymour-Walsh et al., 2020).

Bilgi Nedir?

Bir eğitimcinin bilgi fenomeni hakkındaki bireysel inançları, nasıl öğrettiklerini ve bunun yanı sıra çevrimiçi ortamda bunu yapmak için teknolojik olanaklardan nasıl yararlandıklarını belirleyecektir. Bilginin bir kavramsallaştırması, uzmandan öğrenciye tek yönlü olarak iletilmesidir. Öğretmenlerden öğrencilere tek yönlü bilgi akışının ortaya koyduğu gibi, geleneksel ders formatı bu yaklaşımı pekiştirmektedir. Ders akışı, argüman ve mantık önceden hazırlanır ve öğrenciler tarafından sorulan sorular, verilen bilgileri netleştirmeyi amaçlar. Bu yaklaşımda etkileşim minimumdur. Bu tür yaklaşımları YouTube ve Ted Talks gibi çevrimiçi bilgi dağıtım modellerinde görüyoruz. Bu tür dersler senaryoya yazılabilir ve yüksek oranda tekrarlanabilir, dolayısıyla zamandan tasarruf sağlar ve tekrarlanan sunumun karmaşıklığını azaltır. Öğrencinin pasif bir bilgi alıcısı olduğu, işiterek ve görerek öğrendiği varsayılır, ancak yansıtıcı veya retorik sorular yoluyla öğrenciyi meşgul etmenin yolları onların yatırımını ve anlayışını artırabilir. Bilginin uzmandan öğrenciye aktarıldığı şeklindeki bu kavramsallaştırması, uzmanın öğrencinin iyi yaptığı şeyle başladığı ve neyi yaptığından bahsederek bitirdiği aktarım modeli yaklaşımı gibi geleneksel geri bildirim modelleri aracılığıyla da açıktır. Bilginin uzmandan öğrenciye aktarılmadığı, bunun yerine bir öğrenen tarafından ya kendileri için ya da sosyal kimlikleri bağlamında bireysel olarak inşa edildiği iddia edilebilir. Bilişselcilik, öğrenmenin, yeni bilgi dahili olarak işlendiğinde, bir bilgisayarın performansına paralel sınırlamalarla gerçekleştiğini savunur: bant genişliği, işlem hızı, depolama, organizasyon ve bellek. Artık öğrenci, içine bilgi doldurulacak boş bir sabit disk değildir; bunun yerine, aktif katılım, şemaların düzenlenmesi ve yeni, zorlayıcı bilgileri barındırmak için mevcut zihinsel modellerin yeniden düzenlenmesi yoluyla kişisel anlayış geliştirirler. Bu tür düşünceler, didaktik bir ders öğretim formatına bile kolayca dahil edilebilir. Benzer şekilde, yapılandırmacı öğrenme kuramı, bilgi ve anlamın birey tarafından yapılandırıldığını, ancak bireysel deneyimler üzerine düşünmeye daha fazla vurgu yaparak savunur. Öğrenme, halihazırda bilinenleri

alıp yeni bilgiler, yeni deneyimler ve yeni zorluklarla bütünleştirdiğimiz, uyarladığımız ve uyguladığımız zaman gerçekleşir. Bu şekilde, öğrenme aktif, yansıtıcı bir aktivitedir. Sosyal inşacılık, bu kavramı, kültüre, kolektif kimliğe ve sosyal etkileşim yoluyla ortak bir gerçeğe veya bakış açısına göre ortak problem çözme ve anlam oluşturmaya uygulamak için genişletir. Bu, dijital sağlık eğitimi için özellikle önemlidir ve uygulamalı pedagoji öğrencilerin profesyonel kimlik gelişimini hedeflemediği sürece, çevrimiçi eğitime ani bir geçişle yakın zamanda zorlanacaktır. Gerçektende, çevrimiçi eğitim, yeni sosyolinguistik ve felsefi profesyonel normlara geçişle belirginleşen uygulama topluluklarının gelişimini destekleyebilir. Eğitimciler ve kurs tasarımcıları, bu tür teorileri, tekrarlama, uygulama üzerinde düşünme zamanı ve aralıklı uygulama yoluyla bilgi alma ve öğrencileri içeriği bağlamsal bir soruna uygulamaya davet etme dahil olmak üzere birçok yolla bütünleştirir; bunların tümü çevrimiçi eğitim yaklaşımlarına çok uygundur (Seymour-Walsh et al., 2020).

Eğitimcilerin Rolü

Sağlık profesyoneli eğitimcileri, sağlık eğitiminin teorik yönleri konusunda oldukça bilgilidir. Öğrenci merkezli öğrenmede küratör olarak eğitimcinin rolü, eğitimcilerin ve öğrencilerin alışılmadık medya veya teknolojiler tarafından dikkatlerinin dağıldığı durumlarda yaygın olabilecek öğretmen merkezli yaklaşımlara karşı güvence altına almak için teşvik edilmelidir. Bir eğitimci küratör olduğunda, özellikle uygulamaya dayalı sağlık mesleklerinde geçerli olan, öğrencilerin sağlık profesyonelleri olarak yeni ve gelişmekte olan kimliklerinin gelişimini kolaylaştırırlar. Etkinliklerin uzman kürasyonu ve sanal bir öğrenme alanı, öğrencilerin birbirleriyle bağlantılı olarak bu mesleki bilgi ve topluluk duygusunu geliştirmelerini sağlar. Mecazi olarak, çevrimiçi eğitimin, büyük bir kavrayış, coşku ve netlikle de olsa, kıyı şeridinde yürüyen, ekolojik sistemi çocuğuna açıklayan bir baba olması gerekmez. Daha ziyade, çevrimiçi eğitim, eğilen, elinde bir deniz kabuğunu nazikçe tutan ve çocuklarıyla ilgilenen bir babaya benzer olabilir: 'Aaa, şuna bak. Sence burada ne yaşıyor olabilir?' Çevrimiçi öğretim, öğrencileri kendi öğrenimlerine dahil etmek için yeni fırsatlar açar (Seymour-Walsh et al., 2020).

ÇEVİRİMİÇİ ÖĞRETİM İÇİN PRATİK YÖNERGELER

Çevrimiçi öğretim, öğrenme deneyimlerinin ve bu deneyimlerin kolaylaştırılmasının bir tasarımıdır.

1. Deneyimsel öğrenmeyi benimsemek için yapı ve akış tasarlayın

Etkili çevrimiçi öğretim, deneyimsel bir öğrenme yaklaşımını benimseyerek elde edilebilir. Deneyimsel öğrenme, bireyin öğrenme sürecini, öğrencilerin somut deneyimler, yansıtıcı gözlem, genel ilkelerin belirlenmesi ve öğrendiklerini daha sonraki deneyimler için pratik olarak uygulama döngüsü boyunca refleksif olarak ilerledikleri bir bilgi yaratma döngüsü olarak açıklar. Tıp eğitimi bağlamında, deneyimlerden öğrenme, klinik rotasyonlar sırasında hastaları gözlemleyen ve onlardan bir şeyler öğrenen tıp öğrencilerinin bir görüntüsünü çağrıştırabilir. Bununla birlikte, küçük grup tartışmalarına, takım temelli öğrenmeye, klinik öncesi yıllarda kadavra inceleme laboratuvarına ve hatta tıp eğitiminden önceki kişisel deneyimlerine kadar uzanabilir. Bir öğretmenin öğretimi veya dersi, öğrenciye bir içerik uzmanının ne düşündüğünü ve ne bildiğini gözleme fırsatı sağlayan bir uyarıcı olarak düşünülebilir. Öğrenciler kendilerine söylenenleri bir yanıt olarak özümserler ve genel ilkeleri belirlemek için deneyimlerini gözlemleriyle ilişkilendirme fırsatlarına sahip olmalıdırlar. Öğrencilerin öğrendiklerini test etmek için çevreleriyle aktif olarak ilgilenmeleri ve etkileşimde bulunmaları gerekir, yani öğrencilerin verilen talimatı (uyaranı) özümsemeleri (yanıt vermeleri) için daha fazla deneyim yaşamalarına izin verilir. Bu nedenle, çevrimiçi öğretim, tek bir ders verme olayı değil, deneyimsel öğrenme döngüsünün sürekli olarak kolaylaştırılmasıdır. Ters yüz edilmiş sınıf, çevrimiçi bir öğrenme ortamında deneyimsel bir öğrenme döngüsüne izin veren pedagojik bir yaklaşımdır. Ters yüz edilmiş bir sınıfta, öğrenciler didaktik materyalleri dersten önce eşzamanlı olarak sunulan önceden kaydedilmiş dersleri kullanarak kendi hızlarında öğrenirler. Öğrenciler kendi bilgilerini oluşturmak için önceki deneyimlerini yeni gözlemlenen kaynaklarla ilişkilendirirler. Daha sonra, öğrenciler, öğretmenle yüz yüze veya eşzamanlı çevrimiçi etkileşimler sırasında anlayışlarını aktif olarak test edebilecekleri ve öğretmen ve akranlarıyla etkileşim kurarken problem çözmeye katılabilecekleri şekilde getireceklerdir. Uzmanın desteği ve rehberliği ile öğrenciler, gelecekteki deneyimleri besleyecek olan kendi bilgi ve becerilerini daha da geliştirebilirler (Rhim & Han, 2020).

2. Hem eşzamanlı hem de eş zamansız öğrenmeyi barındırın

Çevrimiçi öğrenme, öğrenme deneyimlerinin tasarımında göz önünde bulundurulması gereken etkileşimin güncelliğine dayalı olarak teknolojik olarak

farklı iki sürece sahiptir. Biri, tüm katılımcıların metin tabanlı veya video tabanlı bir ortamda gerçek zamanlı etkileşime girdiği eşzamanlı çevrimiçi deneyimlerdir. Bir sohbet odasında veya video konferansta öğrenme etkinlikleri, eş zamanlı çevrimiçi deneyime bir örnektir. Eş zamansız çevrimiçi deneyimler, katılımcıların etkileşimleri bir öğrenme yönetim sistemindeki çevrimiçi tartışmalar gibi zaman gecikmeleriyle devam ettiğinde ortaya çıkar. Her iki çevrimiçi etkileşim modunun da öğrenme deneyimleri açısından artıları ve eksileri olduğundan, bu iki çevrimiçi öğrenme faaliyetini uygun amaçlarla birleştirmek önemlidir. Eşzamanlı bir çevrimiçi etkinliğin genellikle sınırlı bir zaman çerçevesi vardır ve izleyiciye üzerinde düşünmesi için çok az zaman bırakır. Örneğin, karmaşık klinik veya temel bilim konularına odaklanan tıp eğitimi müfredatındaki canlı dersler, öğrencilerin hızlarını ve öğrenme süreçlerini daha iyi kontrol edebilmeleri için kayıtlı dersler olarak sağlanabilir. Ek olarak, öğrenciler ve öğretmenler zaman kısıtlaması olmaksızın fikirlerini paylaşabilecekleri ve karmaşık konulardaki düşüncelerini yansıtmak ve detaylandırmak için yeterli zamana sahip olduklarından, ek bir eş zamansız çevrimiçi tartışma forumu sağlanması diyalog eksikliğinin üstesinden gelmek için yardımcı olacaktır. Bununla birlikte, eşzamanlı çevrimiçi etkileşimler, bazı hazırlık çalışmaları ile konuların tartışılmasında, üyeler arasında sosyal varlık yaratılmasının yanı sıra gerçek zamanlı geri bildirim gerektiren görevlerin planlanmasında etkili olabilir (Rhim & Han, 2020).

3. Etkileşimleri tasarlayın ve kolaylaştırın

Çevrimiçi öğretmenlerin göz önünde bulundurması gereken dört etkileşim vardır: öğrencilerin kaynaklarla etkileşimi, eğitmenle etkileşimi, akranlarıyla etkileşimi ve kendisiyle etkileşimi. Bu etkileşimler, anlamlı öğrenme deneyimleri ve çevrimiçi öğrenmede etkililik için çok önemli bulunmuştur. Kaynaklarla etkileşimi kolaylaştırmak, öğrenme materyallerinin öğretim tasarımında bulunabilir. Bir öğretmen, net bir genel bakış, her konuyu sentezlemede uygun bir derinlik ve bir özet ile iyi organize edilmiş ders materyalleri geliştirmek için önemli ölçüde zaman ve çaba harcar. Öğrencilerin eğitmen ve akranları ile etkileşimi, karşılıklı bilişsel ve sosyal varlık oluşturmak için çok önemlidir; farklı etkinliklerle eş zamanlı ve eş zamansız olarak kolaylaştırılabilir. Örneğin, öğrencilerin soruları veya performansları hakkında bireysel geri bildirim sağlayan bir öğretmen. Küçük bir grup tartışması ya da öğrencilerin ve öğretmenlerin soru gönderebilecekleri ve düşüncelerini özgürce paylaşabilecekleri bir çevrimiçi forum, bu etkileşimleri kolaylaştırmanın etkili bir yolu olabilir. Öğrencilerin kendileriyle etkileşimi, öğrencilerin öğrenme hedefleri oluşturabilecekleri ve ilerlemelerini izleyebilecekleri üstbilişsel bir

süreci kolaylaştırır. Çevrimiçi bir öğretim süreci, öğrencilerin alışılmış bağımsız öğrenmelerini teşvik etmek için bu öğrencilerin derinlemesine düşünme etkinliklerini bir rutin olarak içerebilir (Rhim & Han, 2020).

4. Uygulama fırsatlarını teşvik edin

Çevrimiçi öğrenme, gerçek uygulamalar veya deneyimler olmadan sadece sınıf içi öğrenme için alternatif bir öğretim yöntemi olarak görülebilir. Bununla birlikte, önceki bölümde tartışıldığı gibi, somut deneyim herhangi bir öğrenme sürecinin çok önemli bir parçasıdır. Bu, klinik deneyimin tıbbi yeterlilik gelişiminin merkezi bir parçası olduğu tıp eğitiminde daha kritik hale gelir. Fiziksel mesafeye rağmen, medya eğitimcilerinin öğrencilerin çevrimiçi bir ortamda klinik uygulamalara sahip olmalarını kolaylaştırabileceği yollar vardır. Biri aracılı bir deneyimdir. Her şeyden önce, neyin aracılık edilebileceği ile neyin edilemeyeceği arasında ayırım yapmak çok önemlidir. Örneğin, öğrencilere gece vardiyasında çalışmayı ve farklı sağlık uzmanlarıyla etkileşimi öğretmek, çevrimiçi bir ortamda arabilenlik yapmak zor olabilir. Fakat bazı deneyimler çevrimiçi ortamda uygulanabilir. Öğrenciler kendi klinik muhakemelerini uyguladıktan sonra, farklı uzmanlıklardan oluşan uzman panellerinin kendi muhakemelerini uzmanların muhakemeleriyle nasıl karşılaştırdıklarını izleyebilirler. Müfredat çevrimiçi olarak tüm tıp öğrencileri için ücretsiz olarak mevcuttur. Güvenlik veya zor hasta vakaları nedeniyle özellikle tıp öğrencileri dışındaki klinik deneyimler için sanal turların kullanılıp kullanılmayacağını tartıştılar. Bu örnekler, çevrimiçi öğrenme ortamlarının tıp öğrencilerine sağlayabileceği ve başka türlü elde edilmesi neredeyse imkansız olan deneyimleri temsil etmektedir (Rhim & Han, 2020).

5. Öğrenen bir topluluğu kolaylaştırın

Çevrimiçi öğrenmeyi benimsemek, öğretim felsefesini sürdürülebilir bir öğrenme ortamı için organik kolektif zekayı benimsemeye dönüştürmek anlamına gelir. Çevrimiçi öğrenmede, bilgi oluşturmak için tek kaynak öğretmenler değildir; öğrenciler başkalarına öğretmekten ve akran öğrencilerini gözlemleyerek öğrenirler. Öğretmen (bilgi sağlayıcı) ve öğrenci (bilgi alıcı) arasındaki çizgi çevrimiçi öğrenmede bulanıktır. Etkili çevrimiçi öğrenme, bir öğrenme topluluğu tarafından sürdürülebilir ve güçlendirilebilir. Bir tıp fakültesinde öğrenen bir topluluk duygusu olmalıdır. Öğretmenler, mevcut öğrenme topluluğunu kolayca tanıyabilir ve kolaylaştırabilir, ayrıca mevcut okul sisteminin ötesinde yeni bir topluluk oluşturabilir. Öğrenen bir topluluk hissi, asenkron etkileşimlerin yanı sıra çevrimiçi veya yüz yüze eşzamanlı etkileşimlerle oluşturulabilir. Bir öğretmenin çevrimiçi bir tartışma forumunda

eş zamansız evrimii varlığı, öğrencilerin öğretmenle herhangi bir zamanda herhangi bir yerde etkileşimde bulunma fırsatının artması nedeniyle faydalı olabilir. Öğretmenler, bir öğrenim topluluğunu kolaylaştırmada birden fazla rol üstlenir: bilgi sağlayıcı, öğrencilerin katılımı, iş birliği ve akran öğrenimi için kolaylaştırıcı, öğrencileri diğer organize kaynaklara bağlayan bir küratör ve sadece bir değerlendirici değil, yaşam boyu öğrenen bir kişi. Sosyal mevcudiyet, işlevsel bir evrimii öğrenme topluluğu oluştırmada çok önemlidir. Öğretmenler de dahil olmak üzere üyeler, kim oldukları konusunda rahat hissetmeli ve mücadeleleri olduğu kadar duyguları da paylaşabilmelidir. Bu sosyal atmosfer, üyelerin öğrenme süreçlerindeki st düzey düşünme süreçleri için temel hale gelir. Öğretmenlerin ğrencileri tek tek tanıma çabaları, öğrencilerin bilgi eksiklikleri hakkında yargılayıcı olmayan tutumları ve kendi öğrenme ihtiyaçlarını ortaya çıkarma konusundaki savunmasızlıkları, evrimii öğrenmede bir öğrenme topluluğu oluştırmaya ve kolaylaştırmaya yardımcı olabilir (Rhim & Han, 2020).

KAYNAKLAR

1. Car, J., Carlstedt-Duke, J., Tudor Car, L., Posadzki, P., Whiting, P., Zary, N., Atun, R., Majeed, A., Campbell, J., & Digital Health Education, C. (2019). Digital Education in Health Professions: The Need for Overarching Evidence Synthesis. *J Med Internet Res*, 21(2), e12913. <https://doi.org/10.2196/12913>
2. de Jong, N., Savin-Baden, M., Cunningham, A. M., & Verstegen, D. M. L. (2014). Blended learning in health education: three case studies. *Perspect Med Educ*, 3(4), 278-288. <https://doi.org/10.1007/s40037-014-0108-1>
3. Elshami, W., Saravanan, C., Taha, M. H., Abdalla, M. E., Abuzaid, M., & Al Kawas, S. (2021). Bridging the Gap in Online Learning Anxiety Among Different Generations in Health Professions Education. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 21(4), 539-548. <https://doi.org/10.18295/squmj.4.2021.040>
4. Forde, C., & A, O. B. (2022). A Literature Review of Barriers and Opportunities Presented by Digitally Enhanced Practical Skill Teaching and Learning in Health Science Education. *Med Educ Online*, 27(1), 2068210. <https://doi.org/10.1080/10872981.2022.2068210>
5. Jaam, M., Nazar, Z., Rainkie, D. C., Hassan, D. A., Hussain, F. N., Kassab, S. E., & Agouni, A. (2021). Using Assessment Design Decision Framework in understanding the impact of rapid transition to remote education on student assessment in health-related colleges: A qualitative study. *PLoS One*, 16(7), e0254444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254444>
6. Jeffries, P. R., Bushardt, R. L., DuBose-Morris, R., Hood, C., Kardong-Edgren, S., Pintz, C., Posey, L., & Sikka, N. (2022). The Role of Technology in Health Professions Education During the COVID-19 Pandemic. *Acad Med*, 97(3S), S104-S109. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000004523>
7. Kumar, A., Sarkar, M., Davis, E., Morphet, J., Maloney, S., Ilic, D., & Palermo, C. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on teaching and learning in health professional education: a mixed methods study protocol. *BMC Med Educ*, 21(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02871-w>
8. Lall, P., Rees, R., Law, G. C. Y., Dunleavy, G., Cotic, Z., & Car, J. (2019). Influences on the Implementation of Mobile Learning for Medical and Nursing Education: Qualitative Systematic Review by the

- Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*, 21(2), e12895. <https://doi.org/10.2196/12895>
9. Liu, Q., Peng, W., Zhang, F., Hu, R., Li, Y., & Yan, W. (2016). The Effectiveness of Blended Learning in Health Professions: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*, 18(1), e2. <https://doi.org/10.2196/jmir.4807>
 10. Martinengo, L., Yeo, N. J. Y., Tang, Z. Q., Markandran, K. D., Kyaw, B. M., & Tudor Car, L. (2019). Digital Education for the Management of Chronic Wounds in Health Care Professionals: Protocol for a Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *JMIR Res Protoc*, 8(3), e12488. <https://doi.org/10.2196/12488>
 11. McDonald, P. L., Harwood, K. J., Butler, J. T., Schlumpf, K. S., Eschmann, C. W., & Drago, D. (2018). Design for success: Identifying a process for transitioning to an intensive online course delivery model in health professions education. *Med Educ Online*, 23(1), 1415617. <https://doi.org/10.1080/10872981.2017.1415617>
 12. Moreau, K. A., Eady, K., Sikora, L., & Horsley, T. (2018). Digital storytelling in health professions education: a systematic review. *BMC Med Educ*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1320-1>
 13. Naciri, A., Radid, M., Kharbach, A., & Chemsî, G. (2021). E-learning in health professions education during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *J Educ Eval Health Prof*, 18, 27. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2021.18.27>
 14. O'Doherty, D., Dromey, M., Lougheed, J., Hannigan, A., Last, J., & McGrath, D. (2018). Barriers and solutions to online learning in medical education - an integrative review. *BMC Med Educ*, 18(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s12909-018-1240-0>
 15. Peng, Y., Wu, X., Atkins, S., Zwarentein, M., Zhu, M., Zhan, X. X., Zhang, F., Ran, P., & Yan, W. R. (2014). Internet-based health education in China: a content analysis of websites. *BMC Med Educ*, 14, 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-14-16>
 16. Rad, F. A., Otaki, F., Baqain, Z., Zary, N., & Al-Halabi, M. (2021). Rapid transition to distance learning due to COVID-19: Perceptions of postgraduate dental learners and instructors. *PLoS One*, 16(2), e0246584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246584>
 17. Regmi, K., & Jones, L. (2020). A systematic review of the factors - enablers and barriers - affecting e-learning in health sciences education. *BMC Med Educ*, 20(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02007-6>

18. Rhim, H. C., & Han, H. (2020). Teaching online: foundational concepts of online learning and practical guidelines. *Korean J Med Educ*, 32(3), 175-183. <https://doi.org/10.3946/kjme.2020.171>
19. Russell, B. L., Barefield, A. C., Turnbull, D., Leibach, E., & Pretlow, L. (2008). Evaluating distance learning in health informatics education. *Perspect Health Inf Manag*, 5, 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458788>
20. Semwal, M., Whiting, P., Bajpai, R., Bajpai, S., Kyaw, B. M., & Tudor Car, L. (2019). Digital Education for Health Professions on Smoking Cessation Management: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*, 21(3), e13000. <https://doi.org/10.2196/13000>
21. Seymour-Walsh, A. E., Bell, A., Weber, A., & Smith, T. (2020). Adapting to a new reality: COVID-19 coronavirus and online education in the health professions. *Rural Remote Health*, 20(2), 6000. <https://doi.org/10.22605/RRH6000>
22. Tavares, A. P. C., Leite, B. S., Silveira, I. A., Santos, T. D. D., Brito, W. A. P., & Camacho, A. (2018). Analysis of Brazilian publications on distance education in nursing: integrative review. *Rev Bras Enferm*, 71(1), 214-222. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0454>
23. Vermisli, S., Cevik, E., & Cevik, C. (2022). The Effect of Perceived Stress and Digital Literacy on Student Satisfaction with Distance Education. *Rev Esc Enferm USP*, 56, e20210488. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0488en>

Bölüm 52

Enerji Metabolizmasında Rol Oynayan Peptit Hormonları: Leptin ve Ghrelin

İbrahim Hakkı AĞIRAN¹

Dursun Alper YILMAZ²

1 Öğr. Gör. Dr.; Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.
dyt.ihcagiran@gmail.com ORCID No: 0000-0003-3125-1198

2 Arş. Gör.; Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü.
alper96@outlook.com ORCID No: 0000-0001-8096-5504

ÖZET

GİRİŞ

Leptin ve ghrelin, enerji homeostazının korunmasında hayati birer role sahip olan iki peptid hormon olarak tanımlanmaktadır. Bu hormonlar, özellikle besin alımı, enerji harcaması ve vücut ağırlığının uzun vadeli düzenlenmesinde önemli katkılarda bulunmaktadır. Leptin, beyindeki hipotalamus bölgesinde üretilir ve dolaşımdaki seviyeleri vücut yağ kütlesine orantılı olarak artar. Bu durum, leptinin vücut yağ depolarının bir yansıması olarak enerji rezervinin durumunu merkezi sinir sistemi üzerinden bildirdiğini gösterir. Leptin, enerji fazlası durumlarında iştahı baskılayarak ve termojenezi artırarak enerji harcamasını düzenleyerek enerji homeostazını sağlamada etkin rol oynar. Ghrelin ise mide fundusunda üretilen bir peptid hormondur ve özellikle açlık durumlarında salınımı artar. Mide boşaldıkça ghrelin salınımı artarken, besin alımıyla bu salınım baskılanır. Ghrelin, özellikle hipotalamus ve hipofiz bezine etki ederek iştah uyarımını artırır ve büyüme hormonu salınımını uyarır. Bu yönüyle ghrelin, enerji alımını teşvik edici bir rol oynar. Obezite, günümüzde global sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Leptin ve ghrelin hormonları da obezite mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük ilgi çekmektedir. Obez bireylerde görülen leptin direnci, leptinin iştah baskılayıcı etkisinin azaldığı ve enerji harcamasının düşmesine yol açabileceği anlamına gelmektedir. Ghrelin seviyelerindeki değişimler de obezitenin gelişiminde etkili olabilir, ancak ghrelinin rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Sonuç olarak, leptin ve ghrelin hormonları enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli işlevlere sahip kompleks düzenleyicilerdir. Ancak, obezitenin karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, bu hormonların rolünün tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma, leptin ve ghrelin hormonlarının moleküler mekanizmalarını ve enerji homeostazındaki rollerini aydınlatma çabalarına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Leptin ve Ghrelin

Obezite, vücut yağ kütlesindeki artışın metabolik, genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu meydana geldiği bir durumu ifade eder. Bu durum, birçok hastalıkla ilişkili olarak artan morbidite ve mortalite riski ile bağlantılıdır. Yüksek kalorili diyet, hazır gıda tüketimi ve sedanter yaşam gibi birçok faktör, obezitenin yaygınlaşmasının nedenleri arasında yer alır (Cui ve ark., 2017; Schwartz, 2001). Obez bireylerin kilo alımını ve yağ depolamasını pozitif enerji dengesine katkıda bulunarak destekleyen düzenleyici bir sistem, vücut ağırlığını kontrol eder. Uzun süreli açlık durumunda, vücut homeostazını yeniden sağlamak için güçlü bir biyolojik tepki başlatır; ancak enerji denge

düzenlemesi bozulduğunda, düzenleyici yollar işlevsiz hale gelir (Cui ve ark., 2017).

Vücut ağırlığı, çevresel ve merkezi faktörlerin karmaşık etkileşimiyle düzenlenir. Leptin ve ghrelin, besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Her ikisi de çevreden kaynaklanır ve özellikle hipotalamusa farklı yollardan sinyal göndererek etki eder (Pralong & Gaillard, 2001; Schwartz, 2001). Hipotalamusta, leptin veya ghrelin reseptörlerinin aktive edilmesi, besin alımında değişikliklere yol açan farklı sinyal kaskadlarını başlatır (Sahu, 2003; Schwartz, 2001). Leptin ve ghrelin, enerji homeostazının merkezi sinir sistemi üzerindeki nöroendokrin kontrolünde önemli bir rol oynar. Bu hormonlar, mevcut enerji depoları seviyesi ve beslenme durumu hakkında merkezi sinir sistemine bilgi ileterek düzenlemeye yardımcı olur (Cui ve ark., 2017). Obezitede, hem leptin hem de ghrelin sistemleri bozulduğundan, etki mekanizmalarının anlaşılması yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından büyük bir önem taşır (Cui ve ark., 2017; Sahu, 2003).

Leptin

Leptin, konumsal klonlama yöntemiyle 1994 yılında keşfedilmiş olup, öncelikle yağ dokusu tarafından üretilen 16 kDa boyutlu bir sitokin olarak tanımlanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Leptin hormonu, sistemik dolaşıma salınarak vücut yağ kütlesi ile paralel olarak değişen bir miktarla taşınmakta ve dolaşım sıvısındaki düzeyi homeostatik dengeye bağlı olarak ayarlanmaktadır (Dodd ve ark., 2014; Frederich ve ark., 1995a). Bu hormon, vücudun enerji rezervleri hakkında merkezi düzenleyici mekanizmalara bilgi ileterek enerji homeostazını kontrol eden merkezi sinir sisteminin işleyişini etkilemektedir (Vaisse ve ark., 1996). Pozitif enerji dengesi durumlarında, artan yağ depolamasıyla ilişkili olarak leptin hormonu salınımında artış gözlenir. Bu artış, genellikle besin alımını düzenlemeye ve enerji harcamasını artırmaya yönelik adaptif mekanizmaların başlamasına yol açar. Ayrıca, leptin hormonunun işlevi sadece enerji dengesi üzerinde sınırlı kalmamakta; bağışıklık sistemi düzenlemesi, kardiyovasküler işlevler, üreme fonksiyonları ve kemik oluşumu gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Dodd ve ark., 2014; Leal-Cerro ve ark., 1998).

Tablo 1: Serum Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

<i>Durum</i>	<i>Etki</i>
Enerji depoları	↑ Vücut kütle indeksinde (VKİ) ve toplam vücut yağ yüzdesinde meydana gelen artış ile ilişkilidir.
Besin alımı	↑ Besin alımının artışıyla ilişkilendirilir.
Cinsiyet	↑ Kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yüksek miktarlarda bulunur.
Yaş	↓ Yaş ilerledikçe azalma eğilimi gösterir.
Egzersiz	↓ Düzenli egzersiz yapmak leptin düzeylerinde azalmayla ilişkilendirilmiştir
Glikoz alımı	↑ Glikoz alımındaki artışla ilişkilendirilir.

Tablo 1, dolaşımdaki leptin düzeyleri üzerinde düzenleyici etkisi olan çeşitli faktörlerin özetini sunmaktadır. Örnek vermek gerekirse, yağ dokusu tarafından üretilen leptin, beslenme davranışı tarafından da etkilenebilmektedir (Kolaczynski, Considine, ve ark., 1996; Korbonits ve ark., 1997; Levine ve ark., 1999). Kısa süreli (12 saat) veya uzun süreli (2 veya 8 hafta) aşırı beslenme, sağlıklı bireylerde adipositlerin leptin üretimini artırarak dolaşımdaki leptin seviyelerinde artışa neden olabilir (Kolaczynski, Ohannesian, ve ark., 1996; Levine ve ark., 1999). Bunun yanı sıra, dolaşımdaki leptin seviyeleri günlük bir desen sergiler ve cinsiyet, yaş, egzersiz ve glikoz alımından etkilenebilir (Wellhoener ve ark., 2000).

Leptin reseptör sinyali

Leptin reseptörü (LepR), fare koroid pleksusundan afinite bazlı tarama deneyi ile elde edilmiş olup, tek transmembran bölge içeren sınıf I sitokin reseptör ailesinde yer almaktadır (Tartaglia ve ark., 1995). Farelerde altı farklı LepR izoformu tanımlanmıştır. Bu izoformlar salgılanan (LepRe), kısa (LepRa, LepRc, LepRd ve LepRf) ve uzun (LepRb) formlar olarak sınıflandırılmıştır (Bates & Myers, 2003; Chua ve ark., 1997). Bu izoformlar, alternatif mRNA eklemesi veya translasyon sonrası bölünme yoluyla tek bir Lepr geninden türemektedirler. Özellikle LepRb, leptin sinyalizasyonunun temel aktörü olarak görev yapmaktadır. Leptin, birçok farklı fizyolojik durumda önemli bir rol oynamaktadır (Tartaglia, 1997).

LepRb, beslenme ve enerji harcamasının düzenlenmesine ilişkin beyin bölgelerinde yüksek seviyede bulunur (Tartaglia, 1997). Hipotalamusta, LepRb özellikle arkuat çekirdek, hipotalamusun ventromedial çekirdeği ve dorsomedial çekirdek gibi metabolik düzenlemeye katkı sağlayan çekirdeklerdeki bir nöron alt kümesinde ve lateral hipotalamik bölgeden salınır (Ihle & Kerr, 1995; Scott ve ark., 2009). LepRb, diğer sitokin reseptörlerine benzer bir şekilde, sinyal

oluşturmak için kovalent olarak ilişkili olmayan Janus kinaz 2 (JAK2) kinazını kullanır. Leptin, hücre dışı bölgeye bağlandığında, LepRb homodimeri JAK2 aktivasyonunu başlatan bir konformasyonel değişikliğe uğrar. Bu değişiklik, LepRb-JAK2 kompleksindeki diğer tirozin kalıntılarını fosforile ederek aşağı yönlü sinyal kaskadlarını aktive eder (Hekerman ve ark., 2005; Scott ve ark., 2009). LepRb'nin karboksi terminal kuyruğunda üç tirozin fosforilasyon bölgesi tanımlanmıştır: Tyr985, Tyr1077 ve Tyr1138. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 (STAT3), Tyr1138'e alınır ve JAK2 tarafından fosforile edilerek çekirdeğe translokasyonunu tetikler. Bu, leptin sinyalleme sisteminin bir düzenleyicisi olan sitokin sinyal 3'ün baskılayıcısı (SOCS3) dahil hedef genlerin transkripsiyonel başlatılmasını sağlar (Cota ve ark., 2006). Benzer şekilde, STAT5 de Tyr1077'ye alınır ve JAK2 tarafından fosforile edilerek aktive edilir. Ayrıca, protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 11, Tyr985'e alınır ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazı (ERK) aktive ederek LepRb'nin bazı aşağı yönlü etkilerine aracılık eder (Devos ve ark., 1997; Kloek ve ark., 2002). SOCS3 ayrıca Tyr985'e bağlanarak LepRb sinyalini inhibe ederek geri bildirim yoluyla düzenlemeyi sağlar. LepRb'nin uyarılması, insülin reseptör substratı (IRS) – fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolunu da etkinleştirir. Ek olarak, LepRb-PI3K yolu; ribozomal S6 kinaz (S6K) ve 40S ribozomal protein S6 gibi aşağı yönlü etkileyicileri barındıran Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) ile birlikte, leptinin fizyolojik etkilerini ileten mekanizmalardan birini içermektedir (Couturier & Jockers, 2003; Gong ve ark., 2007; Harlan ve ark., 2013).

Obezite ve leptin direnci

Obezite, tip 2 diyabetli hastalarda görülen insülin direncine benzer bir fenomen olan leptin direnci ile ilişkilendirilmektedir (Frederich ve ark., 1995b). Leptin direnci, yüksek serum leptin seviyeleri, besin tüketim miktarı ve yüksek vücut ağırlığı ile bağlantılıdır. Endojen leptin direnci, yüksek yağ içerikli diyet kaynaklı obezitenin oluşumuna katkıda bulunmamaktadır. Bu bağlamda, intraperitoneal veya intraserebroventriküler yolla uygulanan bir LepR antagonistinin, diyete bağlı obezite (DBO) olan yüksek leptin seviyelerine sahip farelerde ve normal kilolu fare kontrollerinde, gıda alımı ve vücut ağırlığı artışı üzerinde benzer etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir (Ottaway ve ark., 2015). Bu sonuçlar, DBO farelerinde, hiperleptinemiye ve eksojen leptine karşı dirence rağmen, endojen leptin etkisinin sürdüğünü göstermektedir. Leptinin gıda alımını bastırmadığı ve obezite durumunda vücut ağırlığını azaltmadığı yönündeki görüşü desteklemektedir.

Klinik çalışmalarda, orta düzeyde kilo kaybının ve leptin uygulamasına yanıt olarak açlık hissinin arttığı gözlemlenmiştir; ayrıca, leptinin plazma

konsantrasyonunun açlığı azaltabileceği görüşüne işaret etmektedir. Bu gözlemler, LepR sinyalinin obezitenin tedavisinde potansiyel bir terapötik etki gösterebileceğini öne sürmektedir (Rosenbaum ve ark., 2002).

Seçici leptin direnci

Obezite durumunda, leptin direnci, seçici bir insülin direnci fenomenine benzer bir örüntü sergilemektedir (Mark ve ark., 2002). Bu kavram, eksojen leptinin renal sempatik sinir aktivasyonunu uyarlayabileceği ve dolayısıyla kan basıncını artırabileceği, fakat anorektik veya kilo kaybettirici bir etki gösteremediği fare modellerinde gözlemlenen bulgulardan türetilmiştir (Correia ve ark., 2002; Simonds ve ark., 2014). Bu tespitler aynı zamanda leptinin kardiyovasküler sempatik etkilerinin, enerji homeostazı üzerindeki etkilerinden ayrı bir değerlendirmeye tabi tutulabileceğini öne sürmektedir (Simonds ve ark., 2014). Benzer şekilde, ob/ob fareleri ile kıyaslandığında, leptin eksikliği olan obezite hastalarında düşük-normal seviyelerde sempatik sinir aktivitesi ve kan basıncı görülmektedir. Bu bağlamda, obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan sempatik aşırı aktivite ve hipertansiyonu tetiklemede leptinin belirgin bir rolü olduğu vurgulanmaktadır (Mark, 2013).

Ghreltin

Ghreltin, 1999 yılında sıçan midesi ekstraktlarından türetilen ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptörünün (BHSR) endojen ligandı olarak tanımlanan bir peptiddir (Müller ve ark., 2010). Başlangıçta büyüme hormonu (BH) salgılatıcısı olarak sınıflandırılan ghreltin, daha sonra gıda alımı, adipozite ve metabolizma düzenlemesi ile yakından ilişkilendirilmiştir ve bu bağlamda yapılan çalışmaların odak noktasını oluşturmuştur (Foster-Schubert & Cummings, 2006; Müller ve ark., 2015). Ghreltin'in çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen pleiotropik etkileri vardır. Ayrıca, ghreltinin obezite, kaşeksi, sarkopeni ve miyopeni gibi metabolik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir araştırma alanı olarak değerlendirildiği görülmektedir (Kojima ve ark., 1999; López ve ark., 2008; Takaya ve ark., 2000).

BHSR, 117 amino asitten oluşan bir öncü peptidi kodlar. Bu aralarında asil-ghreltin ve desasil-ghreltinin biyolojik olarak en ilgili olanları olarak kabul edilmiştir (Kojima ve ark., 1999; L. Seoane ve ark., 2000). Asil-ghreltin, toplam ghreltin miktarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve salınmadan önce sitoplazmada Ser3 konumunda asilleştirilir (Lainscak ve ark., 2012). Bu asilleştirme işlemi, ghreltin O-asiltransferaz (GOAT) enzimi tarafından katalizlenir ve endoplazmik retikulumda gerçekleşir (Müller ve ark., 2010; von Haehling ve ark., 2012). GOAT ekspresyonu ve aktivitesi, besin durumuna bağlı olarak değişir ve

özellikle asilasyon substratları olarak kullanılan orta zincirli yağ asitlerinin mevcudiyeti bu durumu modüle eder. Bu da asil-ghrelin üretimini ve salgılanmasını destekler (Foster-Schubert & Cummings, 2006). Ghrelinin asilleştirilmesi, BHSR'ye bağlanması ve endokrin, metabolik ve oreksijenik etkileri için gereklidir. Desasil-ghrelin'in rolü hala belirsizdir ve bu molekülün dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin büyük bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir (Müller ve ark., 2015).

GHRL transkriptinden türetilen obestatin de mevcuttur. Başlangıçta iştah bastırıcı ve vücut ağırlığı üzerinde anoreksijenik etkilere sahip bir hormon olarak tanımlanan obestatin, sonraki çalışmalarla bu önerilen etkileri doğrulayamamıştır (López ve ark., 2008; Takaya ve ark., 2000). Tablo 2, ghrelin hormonunun düzeyini düzenleyen çeşitli faktörlerin özetini sunmaktadır.

Tablo 2: Serum Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Durum	Etki
Besin alımı	Ghrelin hormonunun dolaşımdaki seviyeleri, besin alımı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Yani, açlık durumlarında ghrelin düzeyleri artarken, besin tüketimi sonrasında azalmaktadır.
Cinsiyet	Kadınlarda, erkeklere kıyasla dolaşımdaki ghrelin seviyeleri genellikle daha yüksektir. Bu cinsiyet farklılığının hormonal ve metabolik etkileri daha detaylı araştırma gerektirmektedir.
Yaş	İleri yaş, dolaşımdaki ghrelin düzeylerinin azaldığı bir dönemdir. Bu durum, yaşlanmanın metabolizma ve hormonal düzenlemeler üzerindeki etkilerini yansıtabilir.
VKİ	Artmış VKİ, dolaşımdaki ghrelin seviyelerini düşürme eğilimindedir.
Büyüme hormonu	Büyüme hormonu seviyelerinin azaldığı durumlarda genellikle dolaşımdaki ghrelin düzeyleri de düşüş göstermektedir.
Glikoz alımı	Ghrelin düzeyleri, glikoz alımının azaldığı durumlarla ilişkilendirilmiştir.
İnsülin	Dolaşımdaki ghrelin seviyeleri, insülin seviyeleriyle ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir.

Ghrelin sentezi ve salgılanması

Hem kemirgenlerde hem de insanlarda, düşük besin mevcudiyeti durumlarında ghrelin seviyeleri artmaktadır. Bu artış, gen ekspresyonunun yanı sıra mideden hormon salgılanması ve dolaşımdaki seviyelerin de etkilendiği bir süreç olarak incelenebilir (Kweh ve ark., 2015). Bu bulgular, ghrelin hormonunun negatif enerji dengesi koşullarında daha etkin metabolik düzenlemeler gerçekleştirdiği fikrini desteklemektedir. Ayrıca, ghrelin seviyeleri VKİ ile ters orantılıdır, yani artmış VKİ düşük ghrelin seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (Delhanty ve ark., 2012).

Anoreksiya nervoza gibi yetersiz beslenme durumları ghrelin düzeylerini artırabilirken, obezite gibi pozitif enerji dengesi durumları ghrelin düzeylerini azaltabilir. Prader-Willi sendromu ise hiperfaji, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm gibi belirtilerle karakterize edilmektedir (Heppner ve ark., 2014; Kobelt ve ark., 2008). Bu sendroma sahip bireylerde yüksek serum ghrelin seviyeleri, hiperfaji ve sonuç olarak ortaya çıkan obeziteyi açıklayabilir. Ancak, Prader-Willi sendromlu bireylerin bebeklik döneminde hiperfaji görülmeden önce yüksek ghrelin düzeyleri gösterdiği ve somatostatin analogu olan oktreotid tedavisi ile ghrelin seviyeleri düşürüldüğünde kilo veya iştah kaybının meydana gelmediği unutulmamalıdır (L. M. Seoane ve ark., 2007; Tschöp ve ark., 2001).

Ghrelin hormonunun tam anlamıyla netleşmemiş olan gerçek fizyolojik rolü, hem insanlarda hem de kemirgenlerde yapılan çalışmalarla henüz aydınlığa kavuşmamıştır (Tschöp ve ark., 2001). Örneğin, farklı deney koşullarında yapılan araştırmalar, ghrelin'in farmakolojik dozlarının (5 pmol/kg/dk'ya kadar intravenöz olarak) besin tüketimini artırdığını gösterse de, bu hormonun uzun vadeli obeziteye neden olan etkileri ve anoreksijenik etkisi arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmiş değildir (L. M. Seoane ve ark., 2006, 2007).

Ghrelin hormonu, açlık dönemlerinde akut bir açlık sinyali sağlayabilmekle birlikte, yüksek seviyelerdeki ghrelinin beslenmeyi tetikleme rolünü destekleyecek yeterli kanıtlar mevcut değildir. Uzun süreli açlık durumlarında plazma desasil-ghrelin seviyelerinin arttığı ancak asil-ghrelin düzeylerinin değişkenlik gösterebileceği yönünde çelişkili veriler bulunmaktadır (Kirchner ve ark., 2009).

Ghrelin eksikliği veya aşırı üretiminin, normal durumdaki hayvanlara kıyasla beslenme alışkanlıklarını, vücut ağırlığını veya yüksek yağ içeren diyetlere duyarlılığı etkilemediği gözlemlenmiştir. Örneğin, ghrelin üreten hücrelerin seçici olarak ablasyonu sonucunda, plazma ghrelin seviyelerinin %80-95 oranında azalmasına rağmen, beslenme alışkanlıklarının veya kilo durumunun değişmediği görülmüştür (Kirchner ve ark., 2009; Kobelt ve ark., 2008). Ayrıca, ghrelin kaynaklı besin alımını uyarlamak için dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin, normal seviyelere kıyasla 10 ila 100 kat artması gerektiği saptanmıştır. Bu nedenle, başlangıçta obezite ilaçları olarak tasarlanan anti-ghrelin aşılarının, kronik anoreksijenik özelliklere sahip olmadığı rapor edilmiştir (González ve ark., 2008; Heppner ve ark., 2014).

Ghrelin'in yemek öncesi dalgalanması, organizmanın enerjiiyi etkili bir şekilde metabolize etmesi ve depolaması için gelen gıdaya uyum sağlamasına yardımcı olabilir. Ghrelin aktivasyonu, özellikle diyet lipidlerinden etkilenir. Örneğin, beyne yeterli kalori alımının sinyalini ileten bir faktör olarak işlev görebilir (González ve ark., 2008). Bu bağlamda, ghrelin'in aynı zamanda lipogenezde rol oynayan genlerin ekspresyonunu da artırabileceği ve hipotalamustaki ghrelin sinyalinin

nöronal yağ asidi metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Son analizler, açlık durumunda toplam ghrelin seviyelerinin, özellikle desasil-ghrelin seviyelerinin arttığını, fakat açıl-ghrelin seviyelerinin sabit kaldığını göstermektedir (Delhanty ve ark., 2012; Kweh ve ark., 2015; Otto ve ark.,2005a)

Obezitede ghrelin direnci

Ghrelin direncinin obezitedeki rolü ve etkileri henüz kesin olarak anlaşılmamıştır. Ghrelin direnci, besin tüketimi durumunda ortaya çıkan daha yüksek vücut ağırlığı ayar noktasına karşı koruyucu bir mekanizma olarak düşünülmekte ve aynı zamanda gıda kıtlığı zamanlarında enerji rezervlerini en üst düzeye çıkarmak amacıyla devreye giren bir mekanizma olarak önerilmektedir (Zigman ve ark., 2016).

Bu tür senaryolarda, ghrelin duyarlılığının baskılanması, obezite durumunda diyet kısıtlamalarının neden olduğu kilo kaybını takiben vücut ağırlığındaki geri tepmeyi engelleyebilir. Bu teorinin desteklenmesi adına, aşırı beslenen (DIO) ghrelin eksikliği olan farelerin, kalori kısıtlamalı kilo kaybını takiben vücut ağırlığını geri kazanma eğilimini azalttığı gözlenmiştir (Briggs ve ark., 2013; Zigman ve ark., 2016). Tablo 3'te çeşitli beslenme düzenlerinin serum leptin ve ghrelin hormonları üzerindeki etkileri sunulmuştur.

Tablo 3: Diyetin Serum Leptin ve Ghrelin Hormonu Üzerine Etkisi

Diyet	Dolaşımdaki leptin seviyesine etkisi	Dolaşımdaki ghrelin seviyesine etkisi
Yüksek yağ	Yüksek karbonhidrata göre besin tüketiminin ardından, 24 saatlik dolaşımdaki leptin seviyelerinde bir düşüş gözlenmiştir.	Ghrelin seviyeleri azalır.
Yüksek karbonhidrat	-	Ghrelin seviyeleri azalır (yüksek yağlı diyetle göre daha büyük düşüş).
Az yağlı/yüksek karbonhidratlı	Leptin seviyeleri yükselir (yüksek yağlı/düşük karbonhidratlı öğüne göre daha büyük yükselme).	Değişiklik gözlenmez.
Yüksek yağ/düşük karbonhidrat	Leptin seviyeleri yükselir.	-
Protein	Değişiklik gözlenmez.	Farklı sonuçlar elde edilmiştir.
Hidrolize guar lifi	Değişiklik gözlenmez.	Ghrelin seviyeleri azalır.
Kalorisiz Psyllian lifleri	-	-

Obezitenin etkileri

Pozitif enerji dengesi, hem insanlarda hem de kemirgen modellerinde ghrelin direncinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. (Gardiner ve ark., 2010). Bu durum, obeziteye özgü azalmış ghrelin sekresyonu ve plazma seviyeleri ile uyumlu bir şekilde gerçekleşmektedir. Özellikle, obez bireylerde yemek sonrası dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin düşmediği gözlemlenmiştir (Banks ve ark., 2008; Gardiner ve ark., 2010). Bu değişikliklerin arkasında, obezitede sempatoadrenal sistemin β 1-adrenerjik reseptörler üzerindeki noradrenalin aracılı uyarıcı etkilerine karşı midedeki ghrelin salgılayan hücrelerin yanıt verme kapasitesinin azalması olabilir (Perreault ve ark., 2004). Farelerde yapılan çalışmalar, β 1-adrenerjik reseptör eksikliği olan hayvanlarda, kalori açığı durumunda ghrelin salınımının azaldığını göstermiştir. Ayrıca, aşırı kilolu farelerden elde edilen ghrelin üreten hücreler, glukozun ghrelin salınımını inhibe etme yeteneğinde azalma göstermiştir (Uchida ve ark., 2014). Obeziteye bağlı olarak, kan-beyin bariyeri yoluyla ghrelin taşınması ve büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (BHSR) ekspresyonu azalmıştır, bu da hipotalamik ghrelin direncinin artmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, obez farelerde merkezi ve periferik ghrelin enjeksiyonlarının AgRP (agouti benzeri protein) ve NPY (nöropeptid Y) ekspresyonunu etkileyemediği görülmüştür. Bu durum, AgRP ve NPY üreten nöronların yanıtının bozulmasının hipotalamik ghrelin direncine katkıda bulunma olasılığını artırabilir (Briggs ve ark., 2010; Otto ve ark., 2005b).

Ghrelinin enerji dengesi üzerindeki etkileri büyük ölçüde hipotalamus tarafından aracılık edilir. Bu konuda Korbonits ve meslektaşlarının yaptığı çalışmalar, ghrelinin iştah açıcı etkileri için üç olası yol önermektedir (Korbonits ve ark., 1997). İlk olarak, mideden salınan ghrelin kan dolaşımına geçerek beyin-bariyerini (BBB) aşabilir ve hipotalamustaki reseptörlere bağlanabilir. İkincisi, ghrelin vagus siniri ve nükleus traktus solitarus yoluyla beyne iletilerek etkileyebilir. Üçüncüsü ise, ghrelin hipotalamusta lokal olarak üretilerek çeşitli hipotalamik bölgeleri doğrudan etkileyebilir (Briggs ve ark., 2010; Uchida ve ark., 2014).

Ghrelin, farklı hipotalamik peptitlerin ekspresyonunu düzenleyerek, gıda alımı ve vücut ağırlığındaki leptin tarafından tetiklenen azalmanın etkisini azaltabilir. Ghrelin, NPY, AgRP ve oreksin gibi peptitleri ifade eden nöronların aktivitesini uyarıcı bir etki gösterebilirken, POMC nöronları ve CRH üreten nöronlar üzerinde ise inhibitör etkilere sahip olabilir. Yapılan araştırmalar, açlık durumunun ghrelin null farelerde dahi serum leptin seviyelerinde benzer düşüşlere neden olması nedeniyle, ghrelinin leptin gibi doğrudan bir düzenleyici olmadığını göstermektedir. Bu bağlamda, elde edilen sonuçlar, leptin ve

ghrelin'in hipotalamik nöronlarda çeşitli oreksijenik ve anoreksijenik peptitleri üreten yolları farklı şekillerde etkilediğini ve enerji dengesi üzerinde çeşitli ve hatta bazen karşıt etkilere sahip olduğunu göstermektedir. (Briggs ve ark., 2010; Perreault ve ark., 2004; Uchida ve ark., 2014).

SONUÇ

Leptin ve ghrelin hormonları, bireylerin enerji dengesi kontrol mekanizmasında hayati bir role sahiptir. Özellikle leptin, uzun dönemli enerji denge düzenlemesinde merkezi bir yer işgal eder ve vücut yağ depolarının niceliğini yansıtarak dolaşıma salınır. Diğer yandan, ghrelin hormonunun dolaşımdaki seviyeleri hızlı bir şekilde değişebilir ve bu değişimler özellikle besin alımıyla yakından ilişkilidir. Leptin ile karşılaştırıldığında, ghrelin hormonu normal iştah ve büyüme üzerinde daha çok hızlı ve kısa vadeli etkiler gösterir. Enerji homeostazını sağlama görevlerinde ise leptin ve ghrelin arasında birbirini tamamlayan bir dizi etkileşim gözlemlenir. Leptin veya ghrelin sistemlerindeki herhangi bir anormallik, obezite gelişimine potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Bu sonuçlar, leptin ve ghrelin hormonlarının enerji dengesi üzerindeki karmaşık etkileşimini vurgulayarak, bu hormonların düzenlenmesindeki bozuklukların sağlıksız kilo alımına yol açabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, bu hormonların işleyişini daha kapsamlı bir şekilde anlamak, obeziteyi anlamak ve yönetmek için önemli bir adım olarak görülmelidir.

REFERANSLAR

1. Banks, W. A., Burney, B. O., & Robinson, S. M. (2008). Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood–brain barrier. *Peptides*, 29(11), 2061–2065. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.07.001>
2. Bates, S. H., & Myers, M. G. (2003). The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 14(10), 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.10.003>
3. Briggs, D. I., Enriori, P. J., Lemus, M. B., Cowley, M. A., & Andrews, Z. B. (2010). Diet-Induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. *Endocrinology*, 151(10), 4745–4755. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0556>
4. Briggs, D. I., Lockie, S. H., Benzler, J., Wu, Q., Stark, R., Reichenbach, A., Hoy, A. J., Lemus, M. B., Coleman, H. A., Parkington, H. C., Tups, A., & Andrews, Z. B. (2014). Evidence that diet-induced hyperleptinemia, but not hypothalamic gliosis, causes ghrelin resistance in NPY/AgRP neurons of male mice. *Endocrinology*, 155(7), 2411–2422. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1861>
5. Briggs, D. I., Lockie, S. H., Wu, Q., Lemus, M. B., Stark, R., & Andrews, Z. B. (2013). Calorie-Restricted weight loss reverses high-fat diet-induced ghrelin resistance, which contributes to rebound weight gain in a ghrelin-dependent manner. *Endocrinology*, 154(2), 709–717. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1421>
6. Chua, S. C., Koutras, I. K., Han, L., Liu, S.-M., Kay, J., Young, S. J., Chung, W. K., & Leibel, R. L. (1997). Fine structure of the murine leptin receptor gene: Splice site suppression is required to form two alternatively spliced transcripts. *Genomics*, 45(2), 264–270. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4962>
7. Correia, M. L. G., Haynes, W. G., Rahmouni, K., Morgan, D. A., Sivitz, W. I., & Mark, A. L. (2002). The concept of selective leptin resistance. *Diabetes*, 51(2), 439–442. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.439>
8. Cota, D., Proulx, K., Smith, K. A. B., Kozma, S. C., Thomas, G., Woods, S. C., & Seeley, R. J. (2006). Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 312(5775), 927–930. <https://doi.org/10.1126/science.1124147>
9. Couturier, C., & Jockers, R. (2003). Activation of the leptin receptor by a ligand-induced conformational change of constitutive receptor dimers. *Journal of Biological Chemistry*, 278(29), 26604–26611. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302002200>
10. Cui, H., López, M., & Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(6), 338–351. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
11. Delhanty, P. J. D., Negggers, S. J., & van der Lely, A. J. (2012). Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: The differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *European Journal of Endocrinology*, 167(5), 601–608. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0456>
12. Devos, R., Guisez, Y., Van der Heyden, J., White, D. W., Kalai, M., Fountoulakis, M., & Plaetinck, G. (1997). Ligand-independent dimerization of

- the extracellular domain of the leptin receptor and determination of the stoichiometry of leptin binding. *Journal of Biological Chemistry*, 272(29), 18304–18310. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.29.18304>
13. Dodd, G. T., Worth, A. A., Nunn, N., Korpai, A. K., Bechtold, D. A., Allison, M. B., Myers, M. G., Statnick, M. A., & Luckman, S. M. (2014). The thermogenic effect of leptin is dependent on a distinct population of prolactin-releasing peptide neurons in the dorsomedial hypothalamus. *Cell Metabolism*, 20(4), 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.022>
 14. Foster-Schubert, K. E., & Cummings, D. E. (2006). Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocrine Reviews*, 27(7), 779–793. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0041>
 15. Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995a). Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*, 1(12), 1311–1314. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1311>
 16. Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995b). Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*, 1(12), 1311–1314. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1311>
 17. Gardiner, J. V., Campbell, D., Patterson, M., Kent, A., Ghatei, M. A., Bloom, S. R., & Bewick, G. A. (2010). The hyperphagic effect of ghrelin is inhibited in mice by a diet high in fat. *Gastroenterology*, 138(7), 2468-2476.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.012>
 18. Gong, Y., Ishida-Takahashi, R., Villanueva, E. C., Fingar, D. C., Münzberg, H., & Myers, M. G. (2007). The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 282(42), 31019–31027. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702838200>
 19. González, C. R., Vázquez, M. J., López, M., & Diéguez, C. (2008). Influence of chronic undernutrition and leptin on GOAT mRNA levels in rat stomach mucosa. *Journal of Molecular Endocrinology*, 41(6), 415–421. <https://doi.org/10.1677/JME-08-0102>
 20. Harlan, S. M., Guo, D.-F., Morgan, D. A., Fernandes-Santos, C., & Rahmouni, K. (2013). Hypothalamic mTORC1 signaling controls sympathetic nerve activity and arterial pressure and mediates leptin effects. *Cell Metabolism*, 17(4), 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.017>
 21. Hekerman, P., Zeidler, J., Bamberg-Lemper, S., Knobelspies, H., Lavens, D., Tavernier, J., Joost, H.-G., & Becker, W. (2005). Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS Journal*, 272(1), 109–119. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2004.04391.x>
 22. Heppner, K. M., Piechowski, C. L., Müller, A., Ottaway, N., Sisley, S., Smiley, D. L., Habegger, K. M., Pfluger, P. T., DiMarchi, R., Biebermann, H., Tschöp, M. H., Sandoval, D. A., & Perez-Tilve, D. (2014). Both acyl and des-acyl ghrelin

- regulate adiposity and glucose metabolism via central nervous system ghrelin receptors. *Diabetes*, 63(1), 122–131. <https://doi.org/10.2337/db13-0414>
23. Ihle, J. N., & Kerr, I. M. (1995). Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *Trends in Genetics*, 11(2), 69–74. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(00\)89000-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(00)89000-9)
 24. Kirchner, H., Gutierrez, J. A., Solenberg, P. J., Pfluger, P. T., Czyzyk, T. A., Willency, J. A., Schürmann, A., Joost, H.-G., Jandacek, R. J., Hale, J. E., Heiman, M. L., & Tschöp, M. H. (2009). GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nature Medicine*, 15(7), 741–745. <https://doi.org/10.1038/nm.1997>
 25. Klock, C., Haq, A. K., Dunn, S. L., Lavery, H. J., Banks, A. S., & Myers, M. G. (2002). Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *Journal of Biological Chemistry*, 277(44), 41547–41555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M205148200>
 26. Kobelt, P., Wisser, A.-S., Stengel, A., Goebel, M., Bannert, N., Gourcerol, G., Inhoff, T., Noetzel, S., Wiedenmann, B., Klapp, B. F., Taché, Y., & Mönnikes, H. (2008). Peripheral obestatin has no effect on feeding behavior and brain Fos expression in rodents. *Peptides*, 29(6), 1018–1027. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.01.020>
 27. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>
 28. Kolaczynski, J. W., Considine, R. V., Ohannesian, J., Marco, C., Opentanova, I., Nyce, M. R., Myint, M., & Caro, J. F. (1996). Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: A Link With Ketogenesis but Not Ketones Themselves. *Diabetes*, 45(11), 1511–1515. <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1511>
 29. Kolaczynski, J. W., Ohannesian, J. P., Considine, R. V., Marco, C. C., & Caro, J. F. (1996). Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(11), 4162–4165. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923877>
 30. Korbonits, M., Trainer, P. J., Little, J. A., Edwards, R., Kopelman, P. G., Besser, G. M., Svec, F., & Grossman, A. B. (1997). Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clinical Endocrinology*, 46(6), 751–757. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1820979.x>
 31. Kweh, F. A., Miller, J. L., Sulsona, C. R., Wasserfall, C., Atkinson, M., Shuster, J. J., Goldstone, A. P., & Driscoll, D. J. (2015). Hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome begins in early infancy long before the onset of hyperphagia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(1), 69–79. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36810>

32. Lainscak, M., von Haehling, S., Doehner, W., & Anker, S. D. (2012). The obesity paradox in chronic disease: Facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 3(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0059-5>
33. Leal-Cerro, A., Garcia-Luna, P. P., Astorga, R., Parejo, J., Peino, R., Dieguez, C., & Casanueva, F. F. (1998). Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2376–2379. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4959>
34. Levine, J. A., Eberhardt, N. L., & Jensen, M. D. (1999). Leptin responses to overfeeding: Relationship with body fat and nonexercise activity Thermogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2751–2754. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5910>
35. López, M., Lage, R., Saha, A. K., Pérez-Tilve, D., Vázquez, M. J., Varela, L., Sangiao-Alvarellos, S., Tovar, S., Raghay, K., Rodríguez-Cuenca, S., Deoliveira, R. M., Castañeda, T., Datta, R., Dong, J. Z., Culler, M., Sleeman, M. W., Álvarez, C. V., Gallego, R., Lelliott, C. J., ... Vidal-Puig, A. (2008). Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metabolism*, 7(5), 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.006>
36. Mark, A. L. (2013). Selective leptin resistance revisited. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(6), R566–R581. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00180.2013>
37. Mark, A. L., Correia, M. L. G., Rahmouni, K., & Haynes, W. G. (2002). Selective leptin resistance: A new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *Journal of Hypertension*, 20(7), 1245–1250. <https://doi.org/10.1097/00004872-200207000-00001>
38. Müller, T. D., Nogueiras, R., Andermann, M. L., Andrews, Z. B., Anker, S. D., Argente, J., Batterham, R. L., Benoit, S. C., Bowers, C. Y., Broglio, F., Casanueva, F. F., D'Alessio, D., Depoortere, I., Geliebter, A., Ghigo, E., Cole, P. A., Cowley, M., Cummings, D. E., Dagher, A., ... Tschöp, M. H. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4(6), 437–460. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>
39. Müller, T. D., Perez-Tilve, D., Tong, J., Pfluger, P. T., & Tschöp, M. H. (2010). Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 1(2), 159–167. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0012-4>
40. Ottaway, N., Mahbod, P., Rivero, B., Norman, L. A., Gertler, A., D'Alessio, D. A., & Perez-Tilve, D. (2015). Diet-Induced obese mice retain endogenous leptin action. *Cell Metabolism*, 21(6), 877–882. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.015>
41. Otto, B., Tschöp, M., Frühauf, E., Heldwein, W., Fichter, M., Otto, C., & Cuntz, U. (2005a). Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 577–581. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.01.009>

42. Otto, B., Tschöp, M., Frühaufl, E., Heldwein, W., Fichter, M., Otto, C., & Cuntz, U. (2005b). Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(6), 577–581. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.01.009>
43. Perreault, M., Istrate, N., Wang, L., Nichols, A. J., Tozzo, E., & Stricker-Krongrad, A. (2004). Resistance to the orexigenic effect of ghrelin in dietary-induced obesity in mice: Reversal upon weight loss. *International Journal of Obesity*, 28(7), 879–885. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802640>
44. Pralong, F. P., & Gaillard, R. C. (2001). Neuroendocrine effects of leptin. *Pituitary*, 4(1–2), 25–32. <https://doi.org/10.1023/A:1012930609563>
45. Rosenbaum, M., Murphy, E. M., Heymsfield, S. B., Matthews, D. E., & Leibel, R. L. (2002). Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(5), 2391–2394. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8628>
46. Sahu, A. (2003). Leptin signaling in the hypothalamus: Emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24(4), 225–253. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.10.001>
47. Schwartz, M. W. (2001). Brain pathways controlling food intake and body weight. *Experimental Biology and Medicine*, 226(11), 978–981. <https://doi.org/10.1177/153537020122601103>
48. Scott, M. M., Lachey, J. L., Sternson, S. M., Lee, C. E., Elias, C. F., Friedman, J. M., & Elmquist, J. K. (2009). Leptin targets in the mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 514(5), 518–532. <https://doi.org/10.1002/cne.22025>
49. Seoane, L. M., Al-Massadi, O., Caminos, J. E., Tovar, S. A., Dieguez, C., & Casanueva, F. F. (2007). Sensory stimuli directly acting at the central nervous system regulate gastric ghrelin secretion. An ex Vivo Organ Culture Study. *Endocrinology*, 148(8), 3998–4006. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0226>
50. Seoane, L. M., Al-Massadi, O., Pazos, Y., Pagotto, U., & Casanueva, F. F. (2006). Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(8), RC13–RC15. <https://doi.org/10.1007/BF03344174>
51. Seoane, L., Tovar, S., Baldelli, R., Arvat, E., Ghigo, E., Casanueva, F., & Dieguez, C. (2000). Ghrelin elicits a marked stimulatory effect on GH secretion in freely-moving rats. *European Journal of Endocrinology*, R7–R9. <https://doi.org/10.1530/eje.0.143r007>
52. Simonds, S. E., Pryor, J. T., Ravussin, E., Greenway, F. L., Dileone, R., Allen, A. M., Bassi, J., Elmquist, J. K., Keogh, J. M., Henning, E., Myers, M. G., Licinio, J., Brown, R. D., Enriori, P. J., O’Rahilly, S., Sternson, S. M., Grove, K. L., Spanswick, D. C., Farooqi, I. S., & Cowley, M. A. (2014). Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell*, 159(6), 1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.058>

53. Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K., & Nakao, K. (2000). Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(12), 4908–4911. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7167>
54. Tartaglia, L. A. (1997). The leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 272(10), 6093–6096. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.10.6093>
55. Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G. J., Campfield, L. A., Clark, F. T., Deeds, J., Muir, C., Sanker, S., Moriarty, A., Moore, K. J., Smutko, J. S., Mays, G. G., Wool, E. A., Monroe, C. A., & Tepper, R. I. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), 1263–1271. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90151-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5)
56. Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R. L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., & Folwaczny, C. (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Journal of Endocrinological Investigation*, 24(6), RC19–RC21. <https://doi.org/10.1007/BF03351037>
57. Uchida, A., Zechner, J. F., Mani, B. K., Park, W., Aguirre, V., & Zigman, J. M. (2014). Altered ghrelin secretion in mice in response to diet-induced obesity and Roux-en-Y gastric bypass. *Molecular Metabolism*, 3(7), 717–730. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.07.009>
58. Vaisse, C., Halaas, J. L., Horvath, C. M., Darnell, J. E., Stoffel, M., & Friedman, J. M. (1996). Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nature Genetics*, 14(1), 95–97. <https://doi.org/10.1038/ng0996-95>
59. von Haehling, S., Morley, J. E., & Anker, S. D. (2012). From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: Update 2012. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 3(4), 213–217. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0089-z>
60. Wellhoener, P., Fruehwald-Schultes, B., Kern, W., Dantz, D., Kerner, W., Born, J., Fehm, H. L., & Peters, A. (2000). Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(3), 1267–1271. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6483>
61. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
62. Zigman, J. M., Bouret, S. G., & Andrews, Z. B. (2016). Obesity impairs the action of the neuroendocrine ghrelin system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.09.010>

Bölüm 53

Üniversite Öğrencilerinin Kişisel Değerlerinin Yaşlılara Yönelik Tutumlarına Etkisinin İncelenmesi

Müjde KERKEZ¹

Canan BİRİMOĞLU OKUYAN²

1 Öğr. Gör. Dr; Şırnak Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü. Mujjde_@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-6968-9454

2 Dr. Öğr. Üyesi; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Bölümü. cananbirimoglu@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7339-6072

ÖZET

Bu çalışma, üniversite öğrencilerinin kişisel değerlerinin yaşlılara yönelik tutumlarına etkisinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma grubunu hemşirelik bölümü 3.sınıfta öğrenim gören 46 öğrenci oluşturmuştur. Araştırma verileri sosyo-demografik özellikler formu, kişisel değerler ölçeği ve yaşlılara yönelik tutum ölçeği ile toplanmıştır. Öğrencilerin %82.6'sı kadın, %45.7'sinde yaşlı kavramı güçsüzlük, bağımlılık, yalnızlık ve bilgeliği çağrıştırmaktadır. Öğrencilerin kişisel değer tercihleri ilk sırada ahlaki değer iken bunu sosyal değerler takip etmiştir. Öğrencilerin yaşlılara yönelik tutum ölçeği toplam puan ortalamaları 124.28±12.99'dir. Regresyon analiz sonuçlarına göre kişisel değerler yaşlılara yönelik tutumun %43.1 oranındadır. Ayrıca hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bakımına ilişkin sosyo-demografik özelliklerinin %44.9 bir etkiye sahip olduğu saptandı (p<0.05). Sonuç olarak, öğrenci hemşirelerin kişisel değerlerden özellikle siyasi değerlerin yaşlılara yönelik tutum üzerinde önemli bir yordayıcı olduğu ve önceki deneyimler ile yaşlı iletişimin yaşlıya yönelik tutumları etkilediği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kişisel değerler, yaşlıya yönelik tutum, hemşirelik öğrencisi.

ABSTRACT

In the present study, we aimed to examine the effects of university students' personal values on their attitudes toward older people. Forty-six third-year nursing students were included in the study. The research data were collected with the socio-demographic characteristics form, the personal values scale and the attitude scale toward older people. 82.6% of the students were women, and 45.7% of them think that the concept of old is associated with powerlessness, addiction, loneliness and wisdom. While moral value was the first among the personal value preferences of the students, it was followed by social values. The total mean score of the students' attitude scale toward older adults is 124.28±12.99. Our regression analysis showed that personal values are 43.1% of the attitudes toward older people. Moreover, we found that the socio-demographic characteristics of nursing students had an effect of 44.9% in the care of older people (p<0.05). Our data presented here suggest that nursing students' personal values, especially political ones, might be an influential factor in their attitude toward elderly people. Further, we unveil that the previous experiences of the students and the communication with older people affect their attitudes toward older adults.

Keywords: Personal values, attitude towards the elderly, nursing student.

GİRİŞ

Günümüzde bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler, hastalıkların erken teşhis ve tedavisine, ölümlerin azalmasına ve doğumda beklenen yaşam süresinin artmasına olanak sağladı (Dimoula et al., 2019; TÜİK, 2021). Dünya genelinde yaşlı nüfusun hızla artması, psikolojik, sağlık, ekonomik ve sosyal ihtiyaçları nedeniyle hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeler için benzeri görülmemiş zorluklar doğurmuştur ve 2050 yılına gelindiğinde, yaşlı nüfusun çocuk nüfusuna eşit hale gelmesi beklenmektedir (United Union, 2019; Storey, 2020). Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre, toplumun %9.7'sini 65 yaş ve üstü bireyler oluştururken 2025 yılında yaşlı nüfusun %9.9'a yükseleceği tahmin edilmektedir (TÜİK, 2021). Yaşlı bireyler, sağlık sorunları, engellilik, ekonomik yetersizlikler, üretim ve tüketim dışında kalma, sosyal izolasyon, kent yaşamına uyum sağlayamama gibi nedenlerden dolayı ayrımcı bir tutuma maruz kalmaktadırlar (Kapucu, 2017). Yaşlı ayrımcılığı, yaşa dayalı ilişkilerimizde ve tutumlarımızda ortaya çıkan bir ideolojidir (Özütürker, 2020). Bu kavram, yaşlı insanlara yönelik ırk ve cinsiyet ayrımcılığının yanı sıra ön yargı ile eyleme dönüşen, daha çok olumsuz tutumlarla ilişkilendirilen (örneğin; düşkün, aciz, mutsuz, yoksul, muhtaç) bir kavramdır. Toplumun yaşlılığı algılayışı, yaşlıya karşı tutumu ve sosyo-kültürel yapısı yaşlıya sunulan sağlık hizmetlerine de yansımaktadır (Gholamzadeh et al., 2022). Dolayısıyla artan sağlık sorunları nedeniyle daha çok sağlık personelleriyle karşılaşan yaşlı bireylere karşı tedavi ve bakımında yeterli bilgi düzeyine ve olumlu tutuma sahip olmayan sağlık çalışanları bakımın kalitesini etkileyebilir (Mandiracıoğlu & Lüleci, 2015; Pehlivan & Vatansever, 2019). Literatürde, üniversite eğitimindeki gerontogeriatric eğitime rağmen, hemşirelik profesyonelleri arasında da yaşlı ayrımcılığı mevcuttur. Hemşirelikte yaşlı ayrımcılığının nedenleri arasında; gençlerin özgüvenlerini korumak ve/veya artırmak için kendi yaşlılarıyla daha iyi özdeşleşmelerini, diğerlerinden uzaklaşmaları nedeniyle genç grup olumlu, yaşlı grubu olumsuz olarak algılamalarıdır. Diğer taraftan gençlerin kendilerini korkutan şeylerle temastan kaçınmaları ile yaşlı insanlar onlara hayatın sonunu ve insan yaşamının kırılganlığına dair rahatsız edici hatırlatmalar sunması olarak belirtilmiştir (Kydd et al., 2014; Haddad et al., 2020). Bu olumsuz görüşler, farkında olmadan öğrenilen, içselleştirilen ve sorgulanmayan değer yargılarından kaynaklanır (Pehlivan & Vatansever, 2019; Rababa et al., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da belirtildiği gibi toplumda görülen yaşlı ayrımcılığının önlenmesi önemlidir (Officer & de la Fuente-Núñez, 2018). Ayrıca yakın gelecekte bu nüfus grubuyla ilgilenecek olan hemşirelik öğrencilerinin tutumlarının bilinmesi gerekmektedir (Samra et al., 2017; Haddad et al., 2020)

Değerler, bakımın önceliklendirilmesi ve sağlanan bakımın kalitesi dahil olmak üzere profesyonel davranışları etkiler. İnsanların iyi olarak kabul ettiği şeyler, kişisel karakterin nasıl geliştiğini ve insanların nasıl düşündüklerini ve sonrasında nasıl davrandıklarını etkiler (Kaya & Boz, 2019) Değerler, ideal davranışların çerçevesini oluşturur ve bireyin neyi onayladığını ve takip etmeye çalıştığını yansıtır. Değerler, ideal davranış biçimlerini tanımlar ve bireyin veya grubun neyi desteklediğini ve taklit etmeye çalıştığını yansıtır. Değerler, inançlar gibi nispeten istikrarlıdır ve değişime karşı dirençlidir (Karaçar et al., 2020) Değerler, bireyin hayattaki önceliklerini belirler ve içinde yaşadığı dünyayı şekillendirir. Değerler insan varlığının ayrılmaz bir parçasıdır. Kişisel değerler toplumun ve dolayısıyla hemşirelik mesleğinin ayrılmaz bir parçasıdır.ve sağlık uzmanlarının hasta bakımı alanındaki kararlarını etkiler (Luciani et al., 2020). Kişisel değerlerin gelişimi, mesleki eğitimle başlayan ve bir hemşirenin uygulama yıllarına kadar devam eden uzun vadeli bir süreçtir (Kaya et al., 2017). Hemşirelik öğrencileri üniversiteye sürekli değişen ve gelişen belirli kişisel inançlar, değerler ve inançlarla girerler: sosyal yaşam ve değerleri süreç ilerledikçe toplumdan etkilenir (Bijani et al., 2019). Ayrıca öğrencilerin kişisel değerleri, aldıkları eğitim ve eğitim hayatlarında iletişim yoluyla gelişir. (Dalcı & Özyürek, 2019; Siddiqui et al., 2010; Kim et al., 2021.) Araştırmalar, farklı yaş gruplarından hemşirelik öğrencilerine yönelik gerçekleştirilen değerlerle ilgili etkinliklerin, değer kazanımı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Yazıcıoğlu et al., 2022). Bu nedenle, henüz klinik uygulamalara yeni çıkmış hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bireylere yönelik tutum ve davranışlarını etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve kişisel değerlerin yaşlıya yönelik tutum üzerindeki rolünü açıklamak önemlidir. Araştırmada aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır:

- Üniversite öğrencilerinin kişisel değerleri yaşlıya yönelik tutumlarının önemli bir yordayıcısı mıdır?
- Üniversite öğrencilerin sosyodemografik özellikleri yaşlılara yönelik tutumu etkiler mi?

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Türü: Üniversite öğrencilerinin kişisel değerlerinin yaşlılara yönelik tutumlarına etkisinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı.

Araştırmanın Evren ve Örnekleme: Çalışmanın evrenini bir üniversitenin lisans bölümünde eğitim alan hemşirelik öğrencileri oluşturmuştur (N=56). Araştırmada örneklem seçimine gidilmemiş olup araştırmaya katılmaya gönüllü olan 46 öğrenci ile tamamlanmıştır. Araştırma verileri, Haziran-Temmuz 2023 tarihleri arasında, lisans öğrencilerine google online oluşturulan bir form ile

iletilmiş olup anket formunun ilk sayfasında öğrencilerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Onamı kabul eden öğrenciler soruları görüntüledikten sonra yanıtlar için yaklaşık 10 dakika harcamıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve üniversitede aktif öğrenimine devam eden öğrenciler araştırma kapsamına alınmıştır.

Araştırma Verilerinin Toplanması: Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan öğrencilere yönelik sosyodemografik özellikler formu (James et al., 2021; Mandiracığlu & Lülecı, 2015; Pehlivan & Vatansever, 2019), Kişisel Değerler Ölçeği ve Yaşlılara Yönelik Tutum Ölçeği ile toplandı.

Değerler Hiyerarşisi Ölçeği: Güngör (1998) tarafından geliştirilen bu ölçek, bireylerin değer tercihlerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Ölçek, estetik, ahlaki, teorik, iktisadi, dini, siyasi ve sosyal değerler gibi yedi farklı değer kategorisini içermektedir. Her bir değer kategorisi için toplamda 14 farklı değer ifadesi yer alır. Örneğin, estetik değerler düzenli ve uyumlu olan şeylerin dünyasını temsil ederken; ahlaki değerler vicdanın ve huzurun olduğu bir dünyayı ifade eder. Sosyal değerler, yardım ve gerçek dostlukları içeren bir düşünceyi yansıtırken; teorik değerler gerçeğin anlaşılmasını hedefler. Siyasi değerler, bireyler arası eşitliği vurgularken; iktisadi değerler ekonomik bağımsızlığı ve rahat bir yaşamı amaçlar. Dini değerler ise günahlardan arınmış bir sonraki yaşamı kazanmayı ifade eder. Ölçeğin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.84'dir. Çalışmada ölçeğin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0.81'dir.

Yaşlılara Yönelik Tutum Ölçeği: Nathan Kogan (1961) tarafından geliştirilen ve Duyan ve Gelbal (2013) tarafından Türkçe'ye geçerlik ve güvenilirliği yapılan (Duyan & Gelbal, 2013) ölçek, 34 madde ve iki alt boyuttan oluşmaktadır. Likert tipi ölçekte yer alan ilk on yedi madde olumsuz tutum ve diğerleri olumlu tutumu yansıtır. Ölçekten alınabilen skor 34-204 puan arasında olmakta, puanın yüksek olması pozitif tutumu, düşük olması ise negatif tutumu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı olumlu tutumlar alt ölçeği için 0.78 ve olumsuz tutumlar alt ölçeği için 0.79'dir. Çalışmada Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı olumlu tutumlar alt ölçeği için 0.82 ve olumsuz tutumlar alt ölçeği için 0.81'dir.

Etik Konular: Araştırmanın yapılabilmesi için bir devlet üniversitesinden etik kurul izni (12.05.2023-E.83898-31/6) ve katılımcılardan onam alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yönetildi.

Verilerin Analizi: Araştırmada elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı özelliklerin gösterilmesinde sayı, yüzdelik dağılımlar, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov Z testinde normal dağılım gösteren veriler pearson korelasyon analizi ve regresyon analizi inle incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Bu bölümde çalışmaya katılan 46 hemşirelik öğrencisinin sosyodemografik özellikleri, kişisel değerler ölçeği ve yaşlılara yönelik tutum ölçeğinden aldıkları puanlara ait bilgilere yer verilmiştir.

Tablo 1: Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Yaş ($X \pm SS$) <i>yıl</i>	21.60±1.25	
Cinsiyet		
Erkek	8	17.4
Kadın	38	82.6
Yaşanılan yer		
İl	31	67.4
İlçe	11	23.9
Köy	4	8.7
Aile tipi		
Çekirdek aile	40	87.0
Diğer	1	2.2
Geniş aile	5	10.8
Anne eğitim durumu		
Okur yazar	4	8.6
İlköğretim	25	54.4
Lise ve üzeri	17	37.0
Baba eğitim durumu		
Okur yazar	2	4.3
İlköğretim	16	34.8
Lise ve üzeri	28	60.9
Yaşlı bireye hizmet veren kuruluştaki gönüllü çalışma durumu		
Evet	2	4.3
Hayır	44	95.7
Mezuniyet sonrası yaşlı bireye hizmet veren kuruluşlarda çalışmak isteme durumu		
Evet	17	37.0
Hayır	29	63.0
Yaşlı birey ile aynı evde yaşama durumu		
Evet	17	37.0
Hayır	29	63.0
Yaşlı birey kavramının çağrışımları		
Güçsüzlük/bağımlılık/yalnızlık/bilgelik	16	34.8
Şefkat/hastalık/yalnızlık/güçsüzlük	21	45.8
Mutluluk	9	19.6
Yaşlı birey ile iletişim		
Her gün	8	17.4
Haftada 1-2 kez	27	58.7
Ayda bir kez	10	21.7
Hiçbir zaman	1	2.2
Yaşlı bireylerle yaşanan yaşam deneyimi		
Deneyimim yok	9	19.6
Yaşlıları ziyaret	27	58.7
Yaşlı aile üyelerine bakım verme	10	21.7
TOPLAM	46	100.0

Çalışmaya katılan öğrencilerin %82.6'sı kadın olup %63.0'ı yaşlılara hizmet veren herhangi bir kurumda çalışmak istemediğini, %45.7'si yaşlı kavramının şefkat, hastalık, yalnızlık ve güçsüzlük ifadelerini çağrıştırdığını, %58.7'si yaşlı ile haftada 1-2 kez iletişim kurduğunu, %58.7'si ise yaşlıyı sadece ziyaret ettiğini belirtmiştir.

Tablo 2: Öğrencilerin Kişisel Değer Seçimlerinin Dağılımı (n=46)

	Estetik	Ahlaki	Teorik	İktisadi	Dini	Siyasi	Sosyal
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
1.Değer	7 (15.3)	10 (21.7)	4 (8.7)	7 (15.3)	6 (13.0)	6 (13.0)	6 (13.0)
2.Değer	4 (8.7)	0 (0.0)	8 (17.4)	4 (8.7)	10 (21.7)	4 (8.7)	16 (34.8)
3.Değer	1 (2.2)	11 (24.0)	2 (4.4)	10 (21.7)	5 (10.8)	14 (30.5)	3 (6.4)
4.Değer	6 (13.0)	8 (17.4)	5 (10.8)	15 (32.7)	3 (6.4)	7 (15.3)	2 (4.4)
5.Değer	1 (2.2)	11 (24.0)	12 (26.0)	6 (13.0)	6 (13.0)	2 (4.4)	8 (17.4)
6.Değer	14(30.7)	3 (6.4)	8 (17.4)	5 (10.8)	4 (8.7)	6 (13.0)	6 (13.0)
7.Değer	7 (15.3)	1 (2.2)	5 (10.8)	8 (17.4)	2 (4.4)	13 (28.2)	10 (21.7)

Araştırmada öğrencilerin, 7 değer alanına göre kişisel değer seçimlerinin dağılımı incelendiğinde; birinci değer tercihi olarak (%21.7) ahlaki değerleri, ve yedinci değer seçiminin de yine (%28.2) siyasi değerler olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3: Öğrencilerin Yaşlılara Yönelik Tutum Ölçeği Puan Ortalamaları

	Min.	Max.	X	SS
Olumlu Tutum	17.00	119.00	74.06	15.01
Olumsuz Tutum	17.00	119.00	50.21	16.05
Toplam Tutum	34.00	204.00	124.28	12.99

Öğrencilerin yaşlılara yönelik tutum ölçeği alt boyutlarından aldıkları puan ortalamaları olumlu tutum için 74.06 ± 15.01 ; olumsuz tutum için 50.21 ± 16.05 ve toplam puan ortalamalarının ise 124.28 ± 12.99 olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4: Öğrencilerin Kişisel değerlerinin regresyon analizi ile açıklanması

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	83.993	41.374		2.030	.049
Estetik değer	2.092	1.926	.309	1.086	.284
Ahlaki değer	1.119	1.993	.133	.562	.578
Teorik değer	1.875	1.450	.254	1.293	.204
İktisadi değer	4.226	1.759	.688	2.403	.021
Dini değer	.851	1.775	.140	.479	.634
Siyasi değer	-.143	1.725	-.017	-.083	.934
Sosyal değer	.067	1.566	.010	.043	.966
Yaşlılara Yönelik Tutum Ölçeği	R	R Square	F Change	p	
	.656 ^a	.431	4.109	.002	

Tablo 4’te öğrencilerin kişisel değerlerinin yaşlılara yönelik tutumlarını etkileyen faktörlerine bakılmıştır. İncelediğimiz değişkenlerin yaşlılara yönelik tutum ölçeği olan etkisi $p < 0.05$ düzeyinde önemli olduğu saptanmıştır. Yaşlılara yönelik tutum üzerinde niteliksel verilere bağlı özelliklerin etkisi belirlenmiş ve $R = .656$, $R^2 = .431$ olarak bulunmuş, yaşlılara yönelik tutumlarını bağımlı değişkenindeki toplam varyansın %43.1’inin bu değişkenlerce açıklandığı istatistiksel olarak da sonucun önemli ($p < 0.001$) olduğu saptanmıştır. İktisadi değerlerin yaşlılara yönelik tutum üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 5: Öğrencilerin bazı sosyo-demografik özelliklerin regresyon analizi ile açıklanması

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	108.278	42.887		2.525	.017
Yaş	-2.455	1.591	-.237	-1.543	.132
Cinsiyet	3.072	3.135	.154	.980	.334
Aile tipi	-1.339	3.268	-.066	-.410	.685
Anne eğitim durumu	3.662	2.893	.219	1.266	.215
Baba eğitim durumu	-5.302	3.598	-.253	-1.473	.150
Yaşlı bireye hizmet veren kuruluşta gönüllü çalışma	2.668	9.281	.042	.287	.776
Yaşlı ile aynı evde yaşama	19.430	6.464	.730	3.006	.005
Yaşlı birey ile iletişim	2.545	3.132	.136	.813	.422
Yaşlı birey ile yaşam deneyimi	3.453	1.368	.395	2.525	.017
Yaşlılara Yönelik Tutum Ölçeği	R	R Square	F Change	p	
	.670 ^a	.449	2.245	.033	

Tablo 5'te öğrencilerin bazı sosyo-demografik özelliklerinin yaşlılara yönelik tutumlarını etkileyen faktörlerine bakılmıştır. İncelediğimiz değişkenlerin yaşlılara yönelik tutum ölçeği olan etkisi $p < 0.05$ düzeyinde önemli olduğu saptanmıştır. Yaşlılara yönelik tutum üzerinde niteliksel verilere bağlı özelliklerin etkisi belirlenmiş ve $R = .670$, $R^2 = .449$ olarak bulunmuş, yaşlılara yönelik tutumlarını bağımlı değişkenindeki toplam varyansın %43.1'inin bu değişkenlerce açıklandığı istatistiksel olarak da sonucun önemli ($p < 0.001$) olduğu saptanmıştır. Yaşlı birey ile iletişim ve yaşlı bireyle yaşamsal deneyime sahip olmanın yaşlılara yönelik tutum üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Yaşlanan nüfusun hızla arttığı dönemde, özellikle bakım hizmetlerinde yaşlı birey ile daha fazla vakit geçiren hemşirelerin yaşlanma konusundaki tutumlarının ortaya konması, sağlık hizmetlerinde bakım kalitesini arttırmak için temel bir role sahiptir (Van Wicklin, 2020). Bu çalışmanın amacı, hemşirelik öğrencilerini hem olumlu hem de olumsuz etkileyebilecek tutum ve faktörleri kişisel değerleri ekseninde incelemektir.

Çalışmada, yaşlılara yönelik tutum ölçeğine dayalı tutum değerlendirmesinde elde edilen puanlar, yaşlılara karşı olumlu tutuma işaret etmektedir. Hernandez ve ark.'nın hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmasında ($n = 377$); öğrencilerin olumlu bir tutuma sahip oldukları belirtilmiştir (Haddad et al., 2020). Benzer şekilde, Sarabio ve ark.'nın İspanyol üniversitelerinde üçüncü sınıfa devam eden hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları çalışmasında ($n = 222$), klinik uygulamaya çıkmalarına rağmen daha düşük bir olumlu tutuma sahip olup olumsuz ön yargıların yüksek olduğu vurgulanmıştır (Sarabia-Cobo & Castanedo Pfeiffer, 2015). Bakan ve ark.'nın Türkiye'de hemşirelik öğrencileriyle yaptıkları başka bir çalışmada ise ($n = 166$) yine öğrencilerin daha olumlu bir tutuma sahip oldukları (Bakan et al., 2018) saptanmıştır. Ancak diğer taraftan konuya ilişkin farklı ülkelerden bildirilen çalışmalarda hemşirelik öğrencilerinin olumsuz tutumlarının daha yüksek olduğu çalışmalarda görülmektedir (Seah et al., 2019; Ghimire et al., 2019). Çalışmalardaki farklılıklar tutumların önündeki en büyük etkinin, kültürel bir arka plan olduğunu düşündürülebilir.

Kişisel değerler kişinin kendi zihninde oluşan yaşam amaçlarıyla ilgilenir. Hemşirenin kişisel değerleri etik ikilemlerin fark edilmesini ve çözülebilmesini etkilemektedir (Karaçar et al., 2020). Kişisel değerleri anlamak, hemşirelik öğrencilerinin yaşlı tutumuna ilişkin davranışlarını açıklamak, çeşitli durumlara tepkilerini anlamlandırmak için yararlı olabilir. Öte yandan hemşirelik eğitimcilerini, istenen profesyonel tutum ve davranışları arttırmak için öğrenme

sürecini organize etmede destekleyebilir (Erim & Çevirme, 2018). Üniversite eğitimi boyunca hemşirelik öğrencileri profesyonel kimliğinin yanında en önemli değerlerin vicdani ve etik sorumlulukla mesleğin yerine getirilmesine odaklanır. Benzer şekilde çalışmada da öğrencilerin birinci kişisel değerler ahlaki değerler olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç kişisel değerlerin organize etme sürecinde hemşireliğin özdeşleştiği etik değerleri destekleyebilir (Porchangizi et al., 2019). Diğer taraftan, hemşirelik öğrencilerinin, insana yardım etmeyi benimseyerek ikinci değer olarak sosyal değeri vurgulamaları, umut verici ve sevindirici bir bulgudur. Çünkü hemşirelik mesleği, bireylere fiziksel, duygusal ve psikolojik açılardan destek sağlama, sağlık sorunlarını yönetme ve iyileştirme amacını taşır. Sosyal değerler, öğrencilere bu amaçları gerçekleştirirken etik, saygı, empati ve kültürel duyarlılık gibi temel prensipleri benimsemelerinde rehberlik edebilir. Jimenez-Lopez ve diğerleri yapılan çalışmada, yüksek öncelikli değer olarak sosyal değer tercih edilmektedir (Haddad et al., 2020). Marques ve ark.'nın çalışmasında hemşirelik öğrencilerinin mesleki eğitim için önemli gördükleri ahlaki değerlerin sağduyu, saygı, sorumluluk ve empati yeteneğinin gelişmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Marques & Ribeiro, 2020). Dolayısıyla çalışmamıza benzer sonuçların görülmesi her ne kadar kişisel değerlerin arka planında kültürel farklılıklar etkili olsa da verilen lisans eğitimlerinde hemşirelik mesleğinin özünde yer alan kavramların eğitimle aktarıldığını gösterebilir.

Hemşirelerin kişisel değerlerinin sağlık bakım hizmetlerini etkilediği belirtilmiştir. Benzer şekilde çalışmada hemşirelik öğrencilerinin kişisel değerleri yaşlılara yönelik tutumların önemli derece yordayıcısıydı. Porchangizi ve ark.'nın çalışmasında hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bireylere karşı duyduğu empati ve saygı seviyelerinin, başkalarına nasıl davranılması gerektiği konusundaki temel görüşlerini şekillendirdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada bu durumun, yaşlılara yönelik olumlu bir tutum geliştirilmesini ya da tersine, olumsuz bir etki yaratabileceği vurgulanmıştır (Porchangizi et al., 2019). Diğer taraftan öğrencilerin yaşlılara yönelik tutumunda siyasi değer önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bu durum hemşirelik mesleğinin etik değeri olan özellikle dezavantajlı gruplar arasında (yaşlı, çocuk, yoksul gibi) ayrımcılık yapılmamasının ve sağlık hizmetlerinde bakım eşitliğinin yansımalarıyla ilişkili olabilir.

Klinik öğrenme, hemşirelik öğrencilerinin yaşa bağlı değişikliklere ilişkin empatik anlayışına ilham vermek ve yaşlı yetişkin bakımına yönelik olumlu tutumlarını beslemek için iyi bir fırsat olabilir (Dinkins, 2019). Bu çalışmanın bulguları aynı zamanda yaşlı yetişkinlerle iletişimi olan ve yaşam deneyimi olan hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bireylere karşı daha olumlu bir tutuma sahip

olduklarını göstermiştir. Literatür incelendiğinde hemşirelik son sınıfta okuyan öğrencilerin yaşlılara karşı daha yüksek bir olumlu tutum sergiledikleri ve bununda müfredat programlarında alınan gerontoloji eğitimi ve klinik deneyimle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Cheng, 2021; Chi et al., 2016). Çalışmada diğer büyük bir etki ise öğrencilerin yaşlı insanlarla önceki deneyimleridir. Literatürde tutumların öğrencilerin sahip olduğu önceki deneyimlerin türünden etkilendiğini ve tutumları iyileştirme eğiliminde olduğundan dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Dahlke et al., 2020; Dinkins, 2019) Çalışmamıza benzer bu sonuçlar öğrencilerin son sınıfta yaşlanma ile ilgili teorik bilgi edinmelerinin ve klinik deneyimlerin önemini gösterebilir. Ayrıca aynı sonuçlar bir kişinin ailesinde yaşlı bireylerle yaşamsal deneyiminin yaşlılara yönelik olumlu tutumları daha çok etkilediğini gösterebilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları, kişisel değerlerin, yaşlılara yönelik tutumunu %43.1 oranında etkilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar kişisel değerlerin hemşirelik öğrencilerinde mesleki değerlerin kazanılmasında engel veya kolaylaştırıcı olarak işlev görebilir. Ayrıca, bakım kalitesi, iş tatmini, elde tutma, karar verme, iletişim ve eleştirel düşünme ile bağlantılı olabilir. Bu sonuçlara göre, bireylerin kişisel değerlerine dair farkındalık oluşturacak müdahaleler oluşturabilir. Kişinin kendi değerlerinin farkında olması, hemşirelik öğrencilerinin hastaların değerlerini anlamalarına ve bu değerlere özen göstermelerine katkı sağlayabilir, bu da daha etkili hemşirelik bakımı sunmalarını mümkün kılabilir. Üniversiteler, tutum analizini göz önünde bulundurarak, programlarını, saha çalışmalarını, diğer sağlık profesyonellerini yeniden değerlendirebilir ve gerektiğinde, sağlık çalışanlarının yaşlılara yönelik tutumlarını geliştirmek amacıyla çeşitli programlar uygulayabilirler. Aynı zamanda, gelecekte yapılacak araştırmalar, değerlerin yaşlılara yönelik tutumları nasıl etkilediğini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek bu konudaki bilgiyi artırabilir.

REFERANSLAR

1. Bakan, A. B., Arli, S. K., & Varol, E. (2018). Identification of nursing students' attitudes toward older people. *Contemporary Nurse*, 54(3), 284–292. <https://doi.org/10.1080/10376178.2018.1501276>
2. Bijani, M., Tehranineshat, B., & Torabizadeh, C. (2019). Nurses', nursing students', and nursing instructors' perceptions of professional values: A comparative study. *Nursing Ethics*, 26(3), 870–883. <https://doi.org/10.1177/0969733017727153>
3. Cheng, W. L. S. (2021). Roles of knowledge and attitude in the willingness of nursing students to care for older adults in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph18157757>
4. Chi, M. J., Shyu, M. L., Wang, S. Y., Chuang, H. C., & Chuang, Y. H. (2016). Nursing Students' Willingness to Care for Older Adults in Taiwan. *Journal of Nursing Scholarship*, 48(2), 172–178. <https://doi.org/10.1111/JNU.12197>
5. Dahlke, S., Davidson, S., Kalogirou, M. R., Swoboda, N. L., Hunter, K. F., Fox, M. T., Pollard, C., Baumbusch, J., & Salyers, V. (2020). Nursing faculty and students' perspectives of how students learn to work with older people. *Nurse Education Today*, 93. <https://doi.org/10.1016/J.NEDT.2020.104537>
6. Dalcali, B. K., & Özyürek, A. (2019). Yaşlı bakımı bölümü öğrencilerinin bireysel değerlerine göre yaşlıya yönelik tutumları. 12(1), 1–7.
7. Dimoula, M., Kotronoulas, G., Katsaragakis, S., Christou, M., Sgourou, S., & Patiraki, E. (2019). Undergraduate nursing students' knowledge about palliative care and attitudes towards end-of-life care: A three-cohort, cross-sectional survey. *Nurse Education Today*, 74(November 2018), 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.11.025>
8. Dinkins, C. S. (2019). Socrates Café for Older Adults: Intergenerational Connectedness Through Facilitated Conversation. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 57(1), 11–15. <https://doi.org/10.3928/02793695-20181212-04>
9. Duyan, V., & Gelbal, S. (2013). The adaptation of attitudes towards the elderly scale to Turkish with a group of university students. *Turk Geriatri Dergisi*, 16(2), 202–209.
10. Erim, S. E., & Çevirme, A. (2018). HEMŞİRELİKTKişisel Ve ProfesyonelDeğerlerin FarkındalığıÖnemliMi? *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(4), 279–284.

11. Ghimire, S., Shrestha, N., Callahan, K. E., Nath, D., Baral, B. K., Lekhak, N., & Singh, D. R. (2019). Undergraduate nursing students' knowledge of aging, attitudes toward and perceptions of working with older adults in Kathmandu Nepal. *International Journal of Nursing Sciences*, 6(2), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.03.003>
12. Gholamzadeh, S., Shaygan, M., Naderi, Z., & Hosseini, F. A. (2022). Age discrimination perceived by hospitalized older adult patients in Iran: A qualitative study. *Health Promotion Perspectives*, 12(1), 45–55. <https://doi.org/10.34172/hpp.2022.07>
13. Haddad, L., Carew, M., Loury, S., & Payne, J. (2020). Undergraduate Nursing Students' Learning. 1–11.
14. James, A. H., Bennett, C. L., Blanchard, D., & Stanley, D. (2021). Nursing and values-based leadership: A literature review. *Journal of Nursing Management*, 29(5), 916–930. <https://doi.org/10.1111/jonm.13273>
15. Kapucu, S. (2017). Kırılğan Yaşlı ve Hemşirelik Bakımı. *OSMANGAZI Journal of Medicine*, 39(1). <https://doi.org/10.20515/otd.288967>
16. Karaçar, Y., Bademli, K., & Özgönül, M. L. (2020). Hemşirelerde kişisel değerler ile etik duyarlılık arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 7(2), 47–58.
17. Kaya, A., & Boz, İ. (2019). The development of the Professional Values Model in Nursing. *Nursing Ethics*, 26(3), 914–923. <https://doi.org/10.1177/0969733017730685>
18. Kaya, H., Işık, B., Şenyuva, E., & Kaya, N. (2017). Personal and professional values held by baccalaureate nursing students. *Nursing Ethics*, 24(6), 716–731. <https://doi.org/10.1177/0969733015624488>
19. Kim, H.-J., Seo, M.-S., & Park, D. (n.d.). Factors influencing intention to intervene in elder abuse among nursing students. <https://doi.org/10.7717/peerj.12079>
20. Kydd, A., Touhy, T., Newman, D., Fagerberg, I., & Engstrom, G. (2014). Attitudes towards caring for older people in Scotland, Sweden and the United States. *Nursing Older People*, 26(2), 33–40. <https://doi.org/10.7748/NOP2014.02.26.2.33.E547>
21. Luciani, M., Rampoldi, G., Ardenghi, S., Bani, M., Merati, S., Ausili, D., Grazia Strepparava, M., & Di Mauro, S. (2020). Personal values among undergraduate nursing students: A cross-sectional study. *Nursing Ethics*, 27(6), 1461–1471. <https://doi.org/10.1177/0969733020914350>
22. Mandiracığlu, A., & Lüleci, N. E. (2015). Attitudes towards the elderly among turkish pharmacy students. *Türk Geriatri Dergisi*, 18(4), 305–309.

23. Marques, L. M. N. S. R., & Ribeiro, C. D. (2020). The moral values of nursing undergraduation: Perception of teachers and students | Os valores morais da graduação de enfermagem: Percepção de professores e estudantes | Los valores morales de la carrera de grado de enfermería: La percepción de docentes y. *Texto e Contexto Enfermagem*, 29, 1–13.
24. Officer, A., & de la Fuente-Núñez, V. (2018). A global campaign to combat ageism. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(4), 295–296. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.202424>
25. Özütürker, M. (2020). Yaşlı Ayrımcılığı. *OPUS Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi*, 17(36), 3043–3056. <https://doi.org/10.26466/opus.883434>
26. Pehlivan, S., & Vatansever, N. (2019). Hemşirelerin Yaşlıya Tutumları ve Etkileyen Faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 45(1), 47–53. <https://doi.org/10.32708/uutfd.468622>
27. Poorchangizi, B., Borhani, F., Abbaszadeh, A., Mirzaee, M., & Farokhzadian, J. (2019). The importance of professional values from nursing students' perspective. *BMC Nursing*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12912-019-0351-1>
28. Rababa, M., Hammouri, A. M., Hweidi, I. M., & Ellis, J. L. (2020). Association of nurses' level of knowledge and attitudes to ageism toward older adults: Cross-sectional study. *Nursing and Health Sciences*, 22(3), 593–601. <https://doi.org/10.1111/nhs.12701>
29. Samra, R., Cox, T., Gordon, A. L., Conroy, S. P., Lucassen, M. F. G., & Griffiths, A. (2017). Factors related to medical students' and doctors' attitudes towards older patients: a systematic review. *Age and Ageing*, 46(6), 911. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFX058>
30. Sarabia-Cobo, C. M., & Castanedo Pfeiffer, C. (2015). Changing negative stereotypes regarding aging in undergraduate nursing students. *Nurse Education Today*, 35(9), e60–e64. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2015.06.006>
31. Seah, S. J., Brown, L. J. E., & Bryant, C. (2019). Efficacy and challenges of a culturally relevant intervention to improve attitudes to aging. *Women's Health*, 15. <https://doi.org/10.1177/1745506519846747>
32. Siddiqui, M. A., Khan, M. M., & Medicine, F. (2010). KAP of med stds abt elderly pts=9. 6(5).
33. Storey, J. E. (2020). Risk factors for elder abuse and neglect: A review of the literature. *Aggression and Violent Behavior*, 50, 101339. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2019.101339>
34. TÜİK. (2021). İstatistiklerle Yaşlılar. Erişim Tarihi:5.8.2021, 2015–2021.

35. United Union. (2019). World Population Ageing 2019. In World Population Ageing 2019. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6
36. Van Wicklin, S. A. (2020). Ageism in Nursing. *Plastic Surgical Nursing*, 40(1), 20–24. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000290>
37. Yazıcıoğlu, T., Bektaş, N. H., & Aktepe, V. (2022). Basic Education. *International Journal of Progressive Education*, 18(1), 2022. <https://doi.org/10.29329/ijpe.2022.426.4>
38. Yıldırım, S. G., & Demirel, M. (2019). Türk Tarihinde Değerler ve Değerler Eğitimi Üzerine Bir İnceleme. 5, 92–99.

Bölüm 54

Spor Yaralanmalarının Önlenmesinde Fizyoterapinin Rolü

Mehmet SÖNMEZ¹

Sena SÖNMEZ²

1 Öğr. Gör. Mehmet SÖNMEZ; Erzurum Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Ortopedik Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, mehmet.sonmez@erzurum.edu.tr , Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-3617-9087>

2 Fizyoterapist Sena SÖNMEZ; Deniz Yıldızı Special Education and Rehabilitation Center, Erzurum, Türkiye, senasahin_94@hotmail.com, Orcid No: <https://orcid.org/0000-0002-7860-5689>

ÖZET

Spor yaralanmaları, birçok sporcunun her yıl yaşadığı yaygın bir olgudur. Spor yaralanmalarının önlenmesini sağlayabilecek pek çok uygulama olduğu literatürde görülebilmektedir. Spor yaralanmalarının önlenmesi ve azaltılmasında etkili olabilecek önemli yaklaşımlardan biri ise önleyici fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarıdır. Bu bölüm, spor yaralanmalarının önlenmesinde fizyoterapi ve rehabilitasyonunun önemini inceleyecektir. Spor yaralanmalarının pek çok tipi bulunmaktadır; burkulma, zedelenme, travma vb. 'dir. Spor yaralanmasının önlenmesi osteoartrit oluşumunu engelleme, oluşacak ekonomik yükü azaltma, sağlıklı yaşamın ileri dönemde de devam ettirilebilmesi gibi nedenlerle önem arz etmektedir. Spor yaralanmalarının önlenmesinde iki model öne çıkmaktadır. Bunlar; dört aşamalı yaralanmanın önlenmesi modeli ve araştırmayı yaralanma önleme uygulamasına çevirme (TRIPP) modelleridir. Günümüzde spor yaralanmalarının önlenmesinde fizyoterapi bilimi bu iki modeli baz alarak süreçlerini çoğunlukla belirlemektedir ve oldukça başarılı sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Sonuç olarak, spor yaralanmalarının önlenmesinde fizyoterapi ciddi bir çözüm kaynağı olabilmektedir.

ABSTRACT

Sports injuries are a common phenomenon that many athletes experience each year. It can be seen in the literature that there are many applications that can prevent sports injuries. One of the important approaches that can be effective in the prevention and reduction of sports injuries is preventive physiotherapy and rehabilitation applications. This chapter will examine the importance of physiotherapy and rehabilitation in the prevention of sports injuries. There are many types of sports injuries; sprain, injury, trauma, etc. is. Prevention of sports injury is important for reasons such as preventing the formation of osteoarthritis, reducing the economic burden that will occur, and maintaining a healthy life in the future. Two models stand out in the prevention of sports injuries. These; four-stage injury prevention model and turning research into injury prevention practice (TRIPP) models. Today, physiotherapy science mostly determines its processes based on these two models in the prevention of sports injuries and can produce very successful results. As a result, physiotherapy can be a serious solution for the prevention of sports injuries.

GİRİŞ

Spor yaralanmaları, birçok sporcunun her yıl yaşadığı yaygın bir olgudur. Elit düzey profesyonel futboldan elde edilen veriler, bir oyuncunun ortalama olarak yılda yaklaşık iki kez sakatlandığını göstermektedir. (Ekstrand vd., 2011:554) Spor yaralanmalarının bireysel, takım/kulüp ve topluluk düzeylerinde spor katılımının ötesinde etkileri olabilmektedir. Sporcular için yaralanma sekelleriyle ilgili olarak yapılan araştırmalarda, araştırmacılar yaralanmaların sporu bırakmanın en yaygın nedenlerinden biri olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, yaralanmalar bilişsel ve duygusal tepkilerle (örneğin, ağrı algısı, kayıp hissi, üzüntü, öfke, korku, keder) ilişkilendirilmiştir ve bu da sporcuların iyilik halini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. (Ivarsson vd., 2017:355)

Bunun yanında spor yaralanmalarının ciddi bir finansal külfeti de bulunmaktadır. Örneğin Ekstrand (2013:723-724), uluslararası elit futbola (futbol) yeni başlayan bir oyuncunun yaralanması nedeniyle 1 aylık katılım süresi kaybının, kulüp için yaklaşık 500.000 Euro'luk bir mali kayba eşit olduğunu tahmin edildiğini bildirmiştir. Ek olarak, elit futbolda sakatlıkların takım düzeyindeki performans sonuçlarıyla ilişkili olduğunu da göstermiştir.

Spor yaralanmalarının tedavisi aynı zamanda sağlık sistemleri için önemli maliyetlere neden olmaktadır. (Frisch vd., 2009:97) Daha spesifik olarak, İsveç Acil Durumlar Ajansı, İsveç'te spor yaralanmalarının tedavisi ile ilgili maliyetin yılda 300–400 milyon Euro olduğunu tahmin etmiştir. (Swedish Civil Contingencies Agency, 2010) Bireysel, takım/kulüp ve topluluk düzeylerinde (çoğunlukla) olumsuz sonuçlarla birlikte spor katılımıyla ilişkili yüksek yaralanma oranları göz önüne alındığında spor yaralanmaları için önleyici stratejilere çok değer verilmelidir. (Ivarsson vd., 2017:357)

Spor yaralanmalarının önlenmesini sağlayabilecek pek çok uygulama olduğu literatürde görülebilmektedir. Bunlar, nöromusküler antrenman, doğru beslenme ve kilo kontrolü, sporcuya özel hazırlanmış antrenman programları gibi uygulamalar bulunmaktadır. Spor yaralanmalarının önlenmesi ve azaltılmasında etkili olabilecek önemli yaklaşımlardan biri ise önleyici fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarıdır. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15) Bu bölüm, spor yaralanmalarının önlenmesinde fizyoterapi ve rehabilitasyonunun önemini inceleyecektir.

EN SIK RASTLANAN SPOR YARALANMALARI

Spor yaralanmalarının pek çok tipi bulunmaktadır. En sık rastlanılan yaralanma tipleri ve en olası nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Spor yaralanması tipleri ve en olası yaralanma şekilleri

YARALANMANIN TİPİ	EN OLASI YARALANMA ŞEKİLLERİ
AYAK BİLEĞİ YARALANMALARI	Burkulma
DİZ YARALANMALARI	Bağ zedelenmeleri
OMUZ YARALANMALARI	Overuse (Aşırı kullanım)
KAS YARALANMALARI	Yanlış pozisyon, aşırı kullanım
KIRIKLAR (STRESS)	Travma ve overuse
APOFİZ YARALANMALARI	Çocukluk çağı travmaları

Tablo 1: Clinical Sports Medicine (Volume 1 Injuries). Brukner P, Clarsen B, Cook J, Cools A, Crossley K, Hutchinson M, McCrory H, Bahr R and Khan K (Editors) 5th Ed. North Ryde NSW: McGraw-Hill Education (Australia), 2017 araştırması baz alınarak hazırlanmıştır.

Tablo 1 dikkatli bir şekilde incelendiğinde spor yaralanmalarının en çok kas-bağ-iskelet sistemine zarar verdiği görülebilmektedir.

SPOR YARALANMASININ ÖNLENMESİ NEDEN ÖNEM ARZ ETMEKTEDİR?

Gençler ve genç erişkin sporcularda spora katılım ve yaralanma oranları oldukça yüksektir. Okul çocuklarının tahminen %20’si spor yaralanmaları nedeniyle yılda en az bir gün okula devamsızlık yapmakta ve her 3 gençten 1’i her yıl sporla ilgili bir yaralanma için tıbbi yardım almak zorunda kalmaktadır. Ayrıca çalışan her 3 yetişkinden 1’inin sporla ilgili bir yaralanma nedeniyle yılda en az bir gün işten ayrıldığı tahmin edilmektedir. Spor, gençlerdeki tüm yaralanmaların en büyük oranını oluşturmaktadır ve aynı zamanda yetişkin popülasyonda da önemli bir etkiye sahiptir. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15) Avustralya’da yapılan bir araştırma, yedi yıl boyunca sporla ilgili yaralanmaların doğrudan maliyetinin 265 milyon Avustralya doları olduğunu göstermiştir. (Finch vd., 2015:1140)

Alt ekstremitte yaralanmaları, spordaki toplam yaralanma yükünün %60’ından fazlasını oluşturur ve bunların %60’ını ayak bileği ve diz eklemi yaralanmaları oluşturur. Bu durum mobilitenin spor yaralanmalarıyla çok fazla etkilenebileceğini göstermektedir. Çünkü alt ekstremitte sağlığının mobilitede çok büyük önemi bulunmaktadır. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15)

Kanada’da aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılan çocukların ve ergenlerin %30’undan fazlası ile gençlerde aşırı kilo ve obezite yükü son 25 yılda

artmıştır ve dünya çapında benzer eğilimler bulunmaktadır. Spor yaralanmaları da bu yüke katkıda bulunabilir ve gençlerin tahmini %8'i her yıl yaralanma veya yaralanma korkusu nedeniyle sporu bırakmaktadır. Bu bulgular spor yaralanmalarında önleyici uygulamalarının ne kadar değerli olabileceğini işaret etmektedir. (de Onis vd., 2007:663)

Diz eklemi yaralanmasını takiben osteoartrit gelişme riskinin tahminen 4 kat artmasıyla birlikte, eklem yaralanması aynı zamanda erken post-travmatik osteoartritin (OA) önde gelen bir nedenidir. Ayrıca, son kanıtlar spora bağlı bir diz eklemi yaralanmasından 3-10 yıl sonra gençlerin daha fazla klinik semptomlara, daha düşük dizle ilgili yaşam kalitesine, daha yüksek adipoziteye, daha zayıf diz kaslarına, daha zayıf dinamik dengeye ve daha fazlasına sahip olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla spora bağlı diz eklemi yaralanmalarına ilişkin önlem alınması bu tarz durumların ortaya çıkmasını engelleyebilir. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15)

Spor ve rekreasyona katılım, gençlerde ve tüm yaş gruplarında sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek, sağlıklı büyüme ve gelişmeyi desteklemek, kronik hastalıkları önlemek ve stresi azaltmak için son derece önemlidir. Aktif bir popülasyon içinde bulunmak optimaldir; ancak, herhangi bir fiziksel aktiviteye katılım, yaralanma riskini önlemek açısından da iyi dengelenmelidir. Spor ve rekreasyona katılımın, yaşam boyu halk sağlığı açısından önemli etkileri vardır ancak yaralanma riskini azaltmak çok önemlidir. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15)

SPOR YARALANMALARININ ÖNLENMESİNDE EN OPTİMAL YAKLAŞIMLAR

Bu alanda iki model öne çıkmaktadır. Bu iki model van Mechelen vd. (1992:82-89) dört aşamalı yaralanmanın önlenmesi modeli ve Finch'in (2007:3-91) Araştırmayı yaralanma önleme uygulamasına çevirme (TRIPP) modelleridir. Bu iki model temelinde birbirine benzer, fakat TRIPP modeli dört aşamalı yaralanmanın önlenmesi modeline eklenen 2 madde daha içerir.

Bu iki modelden ilkinde öncelikle belli bir popülasyondaki en sık izlenen yaralanma türünün görülme sıklığı belirlenir. Bunu takiben bu yaralanmaya neden olan risk faktörleri etyolojik olarak belirlenir. Bu aşamalar tamamlanınca buna yönelik önleyici bir uygulama planlanır. Uygulama gerçekleştirilince birinci basamak tekrarlanarak acaba görülme sıklığında bir düzelme olup olmadığı tekrar değerlendirilir. Ancak bu uygulamada görülme sıklığının değerlendirilmesi daha çok nitel bir yaklaşımla olmaktadır. (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15)

İkinci modelde (TRIPP) ise birinci modelin ilk dört aşamasını takiben ek 2 aşamada yapılan uygulamanın sonuçlarının gerçek yaşamda ortaya çıkaracağı etkinliklerin değerlendirilmesi ve bilimsel yayına çevrilmesi aşamaları yer alır. TRIPP modelinde beş boyut açısından değişim değerlendirilir. Bunlar; 1) hedef kitleye ulaşma, 2) etkililik veya verimlilik, 3) hedef personel, ortamlar veya kurumlar tarafından benimsenme, 4) uygulama tutarlılığı ve maliyetler ve uygulama sırasında yapılan uyarlamalar ve 5) bireylerde ve ortamlarda müdahale etkilerinin zaman içinde sürdürülmesi boyutlarıdır. Fark edileceği üzere 2 model birinci modele ek olarak daha bilimsel bir değerlendirme yapmayı ve sonuçların takibini de gerektirmektedir. (Bakınız tablo 2) (Emery ve Pasanen, 2019: 3-15)

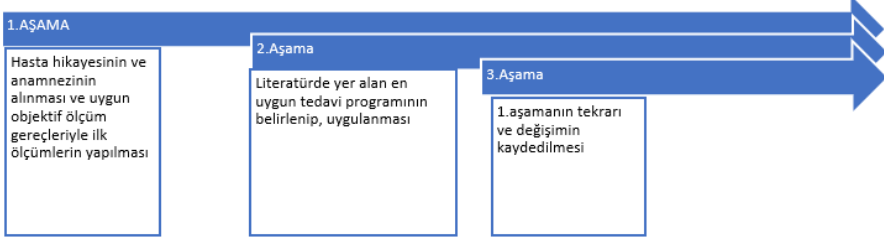
Tablo 2: Spor yaralanmalarının önlenmesinde TRIPP ve van Mechelen 4-
aşama modelleri

TRIPP modeli	van Mechelen 4-aşama modeli
En sık rastlanılan yaralanma şeklinin belirlenmesi	En sık rastlanılan yaralanma şeklinin belirlenmesi
Bu yaralanmaya neden olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması	Bu yaralanmaya neden olabilecek risk faktörlerinin tanımlanması
Uygun bir önleyici yaklaşımın planlanması	Uygun bir önleyici yaklaşımın planlanması
Bilimsel araştırma alanının uygun hale getirilmesi	1.basamağın tekrar edilmesi
Gerçekleştirilecek uygulamanın prosedürünün dizaynı	
Önleyici önlemlerin uygulanmasının sonuçlarının bilimsel olarak analizi	

Bu iki model incelendiğinde fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının spor yaralanmalarını önleyici uygulamalar arasında neden yer aldığını göstermektedir. Çünkü fizyoterapi ve rehabilitasyon bilim olarak öncelikle objektif yöntemleri kullanarak iyi bir değerlendirme yaparak yaralanmanın sebebini keşfederek uygun rehabilitasyon yönteminin buna göre tercih edilmesini süreç olarak kullanır.

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON UYGULAMALARININ GERÇEKLEŞTİRİLME SÜRECİ

Bir fizyoterapi uygulamasının gerçekleştirilmesi aşağıda şekil 1’de gösterildiği gibi olur. (Karaduman vd., 2016)



Şekil 1: Standart bir fizyoterapi uygulamasının uygulanması süreci

Şekil 1 incelendiğinde fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamasının gerçekleştirilme süreci spor yaralanmalarının önlenmesinde en optimal yollardan olan TRIPP modeliyle ciddi derecede örtüşmektedir.

SPOR YARALANMASININ ÖNLENMESİNDE EN SIK TERCİH EDİLEN FİZYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI

Brezilyada 121 fizyoterapistin katılımıyla yapılan bir çalışmada, fizyoterapistler tarafından klinikte kuadriseps eksenrik güçlendirme (%75,2), doğru kas kullanımı eğitimi (%61,2) ve alt ekstremitte eklemi/lumbo-pelvik stabilizasyon/hamstrings germenin (%59,5) önleme amaçlı olarak daha sık kullanıldığı belirtilirken, alt ekstremitte eklem stabilizasyonu uygulamaları (%81,8), postürel duruş eğitimi (80,2) % ve miyofasyal salınımın (%78.5) tedavi için daha sık tercih edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, fizyoterapistlerin çoğu, sporcuları taburcu etme kararlarını ağrı yoğunluğu, fonksiyon ve fonksiyonel test sonuçlarının bir kombinasyonuna dayandırdığını belirtmiştir (%44.6). (Mendonca vd., 2020:46-53)

ÖNLEYİCİ FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON

Önleyici fizyoterapi, antrenman hatalarından kaynaklanan kas-iskelet ve sinir sistemi dengesizliklerini ele alır ve düzeltir, böylece sporcularda yaralanmayı önler veya yeniden yaralanmayı önleyebilir. Her yaştan sporcu, ilk etapta yaralanmaları önlemek için bir tür fizyoterapiden yararlanabilir. (Bolling vd., 2020; 872)

Önleyici fizyoterapinin amaçları şekil 2’de gösterildiği gibidir;



Şekil 2: Önleyici Fizyoterapi ve Rehabilitasyon uygulamasının amaçları

SPOR YARALANMALARININ ÖNLENMESİNDE FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYONUN ÖNEMİ

Araştırmalar spor yaralanmalarının önlenmesinde üç yol kullanılabileceğini belirtir. Bunlar sırasıyla;

- Antrenman stratejilerinin değiştirilmesi
- Sporun kendine has kurallarının değiştirilmesi
- Ekipmanların modifikasyonu (Emery vd., 2015:865-870)

Bu üç yoldan 1. ve 3.maddeler fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarıyla kolaylıkla düzenlenebilir. Bu durum spor yaralanmalarını önlemede fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının % 66,6'lık bir kısımda yer alabileceğini işaret etmektedir.

Antrenman stratejilerinin değiştirilmesi

Antrenman stratejileri, nöromusküler egzersiz müdahaleleri yoluyla güç, dayanıklılık ve denge gibi değiştirilebilir içsel (atletle ilgili) risk faktörlerine odaklanır. Dışsal (çevresel) risk faktörlerinin değişimi, kural değişikliği ve ekipman stratejileriyle hedeflenir. (Owoeve vd., 2018:325-331)

Araştırmalar spor yaralanmalarının önlenmesinde kas-iskelet ve sinir sistemlerinin birbiriyle uyumlu bir şekilde çalışmasının çok önemli olduğunu belirtmiştir. Bunu sağlamanın yolunun da nöromusküler uygulamalardan geçtiği

belirtilmiştir. Bunun anlamı denge, çeviklik ve kas kuvvetinin birlikte bir şekilde geliştirilmesinin sporcularda yaralanma riskini ciddi derecede azaltabileceğidir. (Owoeve vd., 2018:325-331)

Nöromusküler egzersizler uygulandığı sporun doğasına uygun olarak ısınma egzersizlerine eklenen propriyosepsiyon, denge, kuvvetlendirme, çeviklik ve aerobik egzersizlerini içerir. (Owoeve vd., 2018:325-331)

Nöromusküler yaralanma önleme programları, çeşitli çalışmalarda görüldüğü gibi yaralanma riskini azaltır. Futbol, hentbol ve basketbol gibi gençlik sporlarında alt ekstremitelerde yaralanma riskinde %37'lik bir azalma bildirilmiştir. Yaralanma riskini azaltma yöntemleri olarak egzersiz müdahalelerinin koruyucu etkisini araştıran diğer çalışmalar, genel yaralanma riskinde %37 azalma ve aşırı kullanım yaralanma riskinde %47 azalma olduğunu da göstermiştir. Nöromusküler yaralanmayı önleme programları propriyosepsiyon, denge ve kuvvete odaklandığında daha da büyük bir önleyici etki rapor edilmektedir, sadece esnemeye odaklanan müdahale programlarında ise önleyici bir etki yok denecek kadar azdır. Bu durum fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının spor yaralanmalarını önlemede neden bu kadar önemli olduğunun bir işaretidir. Bunun nedeni, propriyosepsiyon, denge ve kuvvete aynı anda odaklanmayı sağlayabilecek egzersizlerin bu bilim dalının eğitim müfredatında olduğu gerçeğidir. Fizyoterapistler, mevcut yaralanmaların alevlenmesini veya yenilerinin gelişmesini önlemek için uygun ısınma ve soğuma teknikleri, kuvvet ve esneklik egzersizleri ve uygun duruş ve vücut mekaniği hakkında tavsiyelerde bulunmak ve rehabilite etmek üzere eğitilirler. Ek olarak, fizyoterapistler, mevcut herhangi bir yaralanma veya sınırlamaya uyum sağlamak için egzersizlerin nasıl değiştirileceği konusunda talimat verebilirler (Owoeve vd., 2018:325-331; Hübscher vd., 2010:414)

Ekipmanların modifikasyonu

Pek çok spor dalı kendine has koruyucu ekipmanlar kullanmaktadır. Örneğin bir boksör kask ve eldiven, bir futbolcu tozluk ve krampon, bir tekvandocu koruyucu yelek, tozluk ve özel ayakkabılar kullanmaktadır. Bu durum bu ekipmanların o sportif aktivitenin sakatlanma riski yüksek bölgelerini korumak için dizayn edilmiş ekipmanlar olmasından kaynaklanmaktadır. Fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamasının önleyici özelliklerinden biri ise bu ekipmanları biyomekanik ve anatomik olarak en doğru dizaynında yer alabilecek olmasıdır. Fizyoterapi eğitimi boyunca fizyoterapistler eklem kinematiği, kemik ve kasların anatomik lokasyonları, bağların pozisyonlarına ilişkin ayrıntılı eğitim aldıklarından bu yapıların korunmasına yardımcı olabilecek ekipmanların dizaynında da ciddi katkılar sağlayabilmektedir. (Karaduman vd., 2016)

Bunun yanında fizyoterapi ve rehabilitasyon kendi bilim dalına özel olan uygulamalar aracılığıyla ekipmanların biyomekanik olarak pozisyonlanmasını sağlayabilir. Örneğin elastik bandajlama kullanılarak futbolcularda ayak bileği burkulmalarının azaltılabileceği, benzer şekilde rijit bantlama yöntemleriyle voleybolcu ve boksörlerde parmakları etkileyebilecek yaralanmaların önlenmesi mümkün olabilmektedir. (Fousekis vd., 2017:271)

SONUÇ

Spor yaralanmalarının önlenmesinde fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları en optimal uygulama modellerini baz alan uygulama stratejisi ve spor yaralanmaların önlenmesinde belirlenmiş olan üç stratejinin ikisinde aktif olarak yer alabilecek olması nedeniyle oldukça büyük bir önem göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Bolling, C. et al. (2020). Letting the cat out of the bag: athletes, coaches and physiotherapists share their perspectives on injury prevention in elite sports. *British journal of sports medicine* 54(14): 871-877.
- Brukner P, Clarsen B, Cook J, Cools A, Crossley K, Hutchinson M, McCrory H, Bahr R and Khan K (Editors). (2017) *Clinical Sports Medicine (Volume 1 Injuries)*. 5th Ed. North Ryde NSW: McGraw-Hill Education (Australia).
- Ekstrand J, Hägglund M, Waldén M. (2011). Injury incidence and injury patterns in professional football: the UEFA injury study. *Br J Sports Med.* 45(7):553–8.
- Ekstrand J. (2013) Keeping your top players on the pitch: the key to football medicine at a professional level. *Br J Sports Med.* 47(12):723–724.
- Emery CA, Roy TO, Whittaker JL, Nettel-Aguirre A, and Mechelen W. (2015). Neuromuscular training injury prevention strategies in youth sport: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 49:865-70.
- Emery, C. A.; Pasanen, K. (2019) Current trends in sport injury prevention. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(1): 3-15.
- Finch C. (2006). A new framework for research leading to sports injury prevention. *J Sci Med Sport*, 9, 3-91.
- Finch C.F., Kemp J.L., and Clapperton A.J. (2015). The incidence and burden of hospital-treated sports related injury in people aged 15+ years in Victoria, Australia, 2004–2010: a future epidemic of osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*, 23, 1138-1143
- Fousekis, K. et al. (2017). Elastic bandaging for orthopedic-and sports-injury prevention and rehabilitation: a systematic review." *Journal of sport rehabilitation* 26(3): 269-278.
- Frisch A, Croisier JL, Urhausen A, et al. (2009) Injuries, risk factors and prevention initiatives in youth sport. *Br Med Bull.* 92(1):95–121.
- Hübscher M, Zech A, Pfeifer K, Hänsel F, Vogt L, Banzer W. (2010). Neuromuscular training for sports injury prevention: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc.* 42:413-21.
- Ivarsson, Andreas, et al. (2017). Psychosocial factors and sport injuries: meta-analyses for prediction and prevention. *Sports medicine*, 47: 353-365.
- Karaduman, A. A., Yılmaz, Ö. T., ve Akel, B. S. (Eds.). (2016). *Fizyoterapi ve rehabilitasyon*. Hipokrat Yayınevi.
- M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi, A. Siyam, C. Nishida, J. Siekmann. (2007) Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*, 85; 660-667

- Mendonca, L.DM, et al. (2020). Interventions used for rehabilitation and prevention of patellar tendinopathy in athletes: a survey of Brazilian sports physical therapists. *Brazilian journal of physical therapy* 24(1): 46-53.
- Owoeye OBA, Palacios-Derflinger LM, Emery CA. (2018). Prevention of ankle sprain injuries in youth soccer and basketball: effectiveness of a neuromuscular training program and examining risk factors. *Clin J Sport Med*. 28:325-31.
- Physical activities and injuries-statistics and analysis (Swedish). (2010) Swedish Civil Contingencies Agency. <https://www.msb.se/RibData/Filer/pdf/25550.pdf>. 2010.
- van Mechelen W., Hlobil H., and Kemper H.C. (1992) Incidence, severity, aetiology and prevention of sports injuries. A review of concepts. *Sports Med*, 14, 82-99

Bölüm 55

Bariatrik Cerrahide Beslenme ve Hemşirelik Bakımı

şerafettin OKUTAN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Hemşirelik Bölümü, Bitlis-Türkiye.
sokutan@beu.edu.tr ORCID: 0000-0003-4174-3292

ÖZET

1. GİRİŞ

Obezite, vücuttaki aşırıya yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilen obezite, genellikle enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmasıdır [1]. Fiziksel hareketsizlik, yanlış beslenme, genetik yatkınlık, psikososyal faktörler obezitenin oluşumunda rol oynamaktadır. Obezite; diyabet, kalp hastalıkları, yüksek kolesterol, uyku apnesi, solunum problemleri ve bazı kanser türleri gibi birçok sağlık sorununa yol açabilmektedir [2,3]. VKİ değeri 30 Kg/m² ve üzeri olan bireylerde obezite tanısı konularak, artan VKİ değerine göre obezitenin şiddeti belirlenmektedir. Ve obezitenin şiddetine göre tedavi yöntemleri belirlenmektedir [4].

Obezitenin tedavisi ikiye ayrılır. İlk tedavi medikal tedavidir. Bu medikal tedavi; tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve egzersiz, davranış değişikliği ve farmakolojik tedaviyi içerir. Bu tedavi yöntemleri beraber yürütüldüğünde daha başarılı sonuçlar vermektedir [5]. Ancak medikal tedavilerin başarısızlıkla sonuçlanması ile ikinci tedavi olan bariatrik cerrahi tedavisine geçilir. Bariatrik cerrahi, VKİ değeri yüksek ve medikal tedavilerin başarısızlıkla sonuçlanması sonucu başvuru olan yöntemdir. Bu cerrahi operasyonlar her zaman son plan olarak uygulanmaktadır. Bu cerrahi sürece geçebilmek için obez hastanın en az 6 ay boyunca medikal tedavi kullanarak başarısız olması gerekmektedir. Ve vücut kitle indeksinin (VKİ) $\geq 40 \text{Kg/m}^2$ veya $35-40 \text{Kg/m}^2$ olması gerekmektedir [6,7]. Bariatrik cerrahi, çeşitli yöntemler içermektedir. Bunlar; laparoskopik ayarlanabilir mide bandı, sleeve gastrektomi, biliopankreatik diversiyon, duodenal switch ve Roux en-Y Gastrik Bypass yöntemleridir [8,9]. Türkiye’de en çok kullanılan yöntemler; Sleeve gastrektomi ve Laparoskopik ayarlanabilir mide bandıdır [10]. Bu cerrahi operasyonlardan sonra hastanın beslenme diyeti ve egzersiz çok önemli olmaktadır. Hastanın başarılı bir sonuç elde edebilmesi ve tekrardan kilo almaması için günlük yaşamındaki alışkanlıklarını değiştirmesi gerekmektedir. Daha sağlıklı öğünler ve fiziksel aktiviteyi hayatının her aşamasında yapmalıdır [11].

Bariatrik cerrahideki bu yöntemlerin yanı sıra hemşirelik bakımı, tedavinin daha başarıyla sonuçlanmasına yardımcı olmaktadır. Hemşirelerin, Bariatrik cerrahi sürecinde birçok rol üstlenmektedirler [12,13]. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası bakımlar, hastaların fiziksel ve duygusal durumlarının değerlendirilmesi, kaygı, stres durumlarında destek sağlamak, oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek, ağrı kontrollü, yara bakma, ilaç yönetimi gibi birçok bakımı hastaya sunmaktadır. Hemşirelerin, her aşamada hastanın yanında oluşu ve destekleri ile başaracaklarına olan inançları hastalara büyük motivasyon sağlamaktadır. Hem fiziksel açıdan hem de psikolojik açıdan hemşirelerin hastaların tedavilerinde büyük rol üstlenmektedirler [14,15].

Bariatrik cerrahide preoperatif ve postoperatif dönemde hasta beslenmesi çok önemli olmaktadır. Postoperatif dönemde beslenme 5 aşamadan oluşmaktadır. Bu beslenme aşaması ilk olarak sıvı diyeti ile başlamaktadır. Öncelikle berrak sıvılar, daha sonra tam sıvılar, püre edilmiş gıdalar, yumuşak gıdalar ve katı gıdalar şeklinde kademe kademe ilerleyen bir beslenme programı içermektedir. Hastaların bu besinleri tolere edebilme kapasitesine göre aşamalar arasındaki süre değişmektedir. Hastanın her aşamada berrak sıvı tüketmesi gerekmektedir. Hastanın bu beslenme alışkanlıklarına dikkat ederek ve günlük yaşamında da sağlıklı beslenerek mevcut kilosunu koruması gerekmektedir [16,17].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Epidemiyoloji

Obezite, normalden fazla yağ birikmesi sonucu oluşan bir sağlık sorunudur. Obezite, vücutta kalan fazla yağların kişinin ağırlığı, boyu, cinsiyeti, ırkı yönünden sağlığı tehlikeye sokan bir duruma gelmesi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi; “Adipoz dokuda insan sağlığını bozacak düzeyde anormal ve aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamaktadır [1].

DSÖ verilerine göre, dünyada mevcut olan obez birey sayısı 400 milyon civarında olmaktadır [18]. Türkiye’de obezite sıklığına bakıldığında kadınlarda bu oran %30'lara kadar çıkmaktadır. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi tarafından 2010 tarihinde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması’nda obezite sıklıkları değerlendirilmiştir. Kadınların obezite sıklığı %41,0 olurken erkeklerde bu oran %20,5 sonucuna varılmıştır. Toplamda ise %30,3 olduğu belirtilmiştir [19].

Türkiye’de 1997-1998 yılları arasında toplam 540 merkezde ,20 yaşının üzerinde 24.788 kişi incelenmiştir. TURDEP-I (Türkiye Diyabet Prevalans) çalışmasında obezite sıklığı kadınlarda %30, erkeklerde %13 olduğu, toplamda ise %22,3 olduğu belirtilmiştir [20].

Yaş dağılımına bakıldığında 30’lu yaşlarda obezite sıklığının arttığı görülmektedir. Obezite sıklığının en üst seviyelere geldiği yaş aralığı ise 45-65 olarak saptanmıştır. İkinci defa yapılan TURDEP-II çalışmasında aynı merkezlerde toplam 26.500 kişi ile yapılan bu çalışmada kadınların obezite sıklığı %44 ,erkeklerde %27 olduğu ve toplam %35 olarak açıklanmıştır. [21] Bu çalışmalara bakıldığında Türkiye’de obezite sıklığı 1998’de %22,3’ten, %40 artarak 2010’da %31,2 ‘ye çıktığı saptanmıştır. Bu 12 yılda kadınlarda %34, erkeklerde %107 oranında arttığı görülmektedir [20,21].

2.1.2. Etiyoloji

Bir hastalık olarak kayıtlara geçen obezite, etyolojik olarak genetik faktörler, beslenme faktörleri, fiziksel aktivite yetersizliği, psikolojik faktörler, çevresel faktörler etkisiyle kendini göstermektedir. Bu faktörler sonucu obezitenin önlenmesi ve tedavi süreci karmaşıklaşarak zorlaşmaktadır [18].

Obezitenin genetik yatkınlığı olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlık, kişinin obezite riskini artıran genetik varyasyonlar sahip olduğu anlamına gelmektedir. Bu genetik varyasyonlara ebeveynlerden çocuklara geçme ihtimalini artırmaktadır. Unutulmaması gereken bir nokta genetiğin obeziteyi tamamen belirlemediğidir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, düzenli yapılan fiziksel aktiviteler ve uygun yaşam tarzları benimsenerek obezite kontrol altında tutabilmektedir [22].

Obezitede beslenme faktörleri obezitenin gelişiminde çok önemli rol oynar. Fast food, abur cubur, hazır atıştırmalıklar gibi gibi yanlış beslenme alışkanlıkları, şekerli içecekler gibi yüksek kalorili ve düşük besin değerine sahip gıdaların aşırı tüketimi obezite riskini artırmaktadır. Sağlıklı bir kilo yönetimi ve obeziteyi önlemek için dengeli ve besleyici bir diyetin benimsenmesi gerekir. Bu da sağlıklı besinleri tercih etmek, porsiyon kontrolü yapmak, yeterli miktarda lif, protein, vitamin ve mineral almak, şekerli ve yağlı yiyeceklerin tüketimini sınırlamak gibi önlemleri içermektedir [23,24].

Çağımızın sorunu obezitenin en büyük faktörlerinden biri yetersiz fiziksel aktivite ve sedanter yaşam tarzlarıdır. Enerji dengesini olumsuz etkiler ve kilo alımına katkıda bulunur. Obezitede yetersiz fiziksel aktivite, düşük kalori harcaması, düşük kas kütlesi ve metabolizmanın yavaşlaması gibi sonuçlar doğurarak obezitenin gelişiminde önemli rol oynar [23].

Obezitede psikolojik faktörlerden en baskın olanı depresyon ve anksiyetedir. Yemek geriliminin kontrol edilememesi, kilo verme çabalarının başarısız olması anksiyete riskini artırır ve dolaylı yolla başarısız olduğu için yeme eğilimi göstererek obezite riskini artırır. Obezite ve duygusal yeme arasında bir ilişki vardır. Stres, üzüntü, sıkıntı gibi olumsuz duygulardan çıkmak için yiyecek tüketmek kilo alımını ciddi oranda artırır. Ve özellikle bu duyguların gece bastırılmasıyla gece yeme içmeyi arttırarak aşırı kilo alımı yapmaktadır [25].

2.1.3. Risk Faktörleri

Obeziteyi etkisi altına alan risk faktörleri arasında genetik, nörolojik, fizyolojik, çevresel, biyokimyasal, sosyal, kültürel, psikolojik olarak birçok faktör rol oynamaktadır. Bununla birlikte bazı hormonal hastalıklarda obezite riskini artırmaktadır [2]. Genel olarak eğitim düzeyi, yaş, cinsiyet, doğum sayısı,

evlilik, iki doğum arasında geçen süre, beslenme alışkanlıkları, alkol tüketim alışkanlığı, sigaranın bırakılması gibi faktörler mevcuttur.

Tek başına bile obezite insan vücudu için bir risk faktörü iken ekstra başka hastalıklara da sebep olabilmektedir. Bu hastalıklardan en önde geleni hipertansiyondur. Koroner kalp hastalığı, felç, bazı kanser türleri, tip 2 diyabet, safra kesesi sorunları, uyku apnesi gibi hastalıklara neden olmaktadır [3].

2.1.4. Tanı ve Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin teşhisi için birçok ölçüm yöntemi mevcutken bunlardan en çok kullanılanı Vücut Kütle İndeksidir (VKİ). İnsanları, vücutlarındaki yağ oranına göre sınıflandıran faydalı bir ölçüm yöntemidir. Vücut kütle indeksi kişinin kilosunun, boyunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır. Vücut kitle indeksi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 30 ve 30'un üzerine çıkmasıyla obeziteden söz edilebilir ve bundan sonra obezitenin dereceleri belirlenir. [20]

VKİ, kişinin yağ ve kas oranlarını dikkate almaz. VKİ, obezite tanısı ve genel sağlık durumunun değerlendirilmesinde ilk kullanılan ölçüttür. Ancak kesin tanı ve tedavi için detaylı bir değerlendirme yapılmalı ve doktora yönlendirilmelidir [26].

Tablo 2.1.: Dünya Sağlık Örgütü Obezite Sınıflaması [27]

Kategori	BKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla kilolu	25.0-29,9
Sınıf-1 (orta) obez	30 .0 – 34,9
Sınıf-2 (şiddetli) obez	35.0 – 39,9
Sınıf-3 (çok şiddetli) obez	>=40

2.1.5. Obezite Tedavisi

Dünyada hızla artan bir hastalık olan obezite birçok sağlık sorununa neden olduğu gibi ölüm riskini de arttırdığından dolayı obezite için tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Obezitenin tedavisinde amaç, genel olarak hastanın yaşam tarzını değiştirmek ve gerekli olduğunda tıbbi tedavilere geçmektir. Yaşam tarzı değişiklikleri, obezitenin tedavisindeki en önemli basamaklardan biridir. Bu değişiklikler daha sağlıklı bir diyetle başlar ve fiziksel aktiviteyi arttırmayı

içermektedir. Kişi için yeterli uyku almak, stres ve stres gibi olumsuz duyguları içeren duygulardan uzak durmak, sigara ve alkol gibi kişi bünyesine zarar veren alışkanlıktan uzak durmak çok önemlidir [28].

Obezite tedavisinin amacı, kişinin gün içinde aldığı besinlerden elde ettiği enerji miktarını, yine gün içinde harcadığı enerji miktarı ile dengelemektir. Tedavi aşamasındaki amaç ise, obez kişinin kilosunu azaltmaya çalışmak ve uzun süre tekrardan kilo almasına engel olmaktır. Obez kişinin hastalık risklerini azaltmak, yaşam standartlarını yükselterek iyileştirmektir. Obezite tedavisi, kişinin günlük enerji ihtiyacını karşılayacak bir diyetinin düzenlenmesi, yaşam standartlarını yükselten ve verilen enerji miktarını düzenleyecek şekilde egzersiz ve fiziksel aktivite sağlanması, davranış tedavisi, bunlar da etkisiz olduğunda ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olarak kullanılan tedavi sıralamasıdır [5]. Cerrahi tedavi en son başvurulmuş obezite tedavi yöntemidir. Diğer bütün tedavi yöntemlerinin işe yaramaması sonucu kullanılan bir yöntemdir. Obezite tedavisinde en çok kullanılan noninvaziv yöntem beslenme tedavisi ve davranış değişikliğidir. En iyi sonuçlar ise bariatrik cerrahi tedavisi ile alınmaktadır. Obezite tedavisindeki diyet düzenleme, egzersiz ve fiziksel aktivite, davranış tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi kişiye özel olarak planlanmalıdır. Bireyin yaş, cinsiyet, metabolik ve psiko davranışsal özellikleri, bireysel hastalık riskleri, genetik faktörler ve obezite derecesi dikkate alınmalıdır [6].

Aşırı kilolu veya obez bireylerin birçoğunun bir yandan egzersiz, bir yandan diyet yaparak kendi kendilerine zayıflamaya çalıştıkları ancak olumlu bir sonuç alamadıkları gözlemlenmiştir. Bu başarısızlıklar sonucunda obez bireyler hekime başvurarak önce yaşam tarzı değişiklikleri daha sonra da tıbbi tedaviye geçilmektedir. Tedavi olacak kişiye empati kurarak, destekleyici ve tedavi süreçlerini ona açık ve anlaşılır bir şekilde anlatmak çok önemlidir. Bireyi her zaman motive etmek ve tedaviye uyumunu arttırmak için yardımcı olmamız gerekir. Kısacası obezite tedavi yöntemleri diyet, egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavidir [29].

2.1.5.1 Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Obezite tedavisinin ilk basamağı olan diyet tedavisi obezite için anahtar rol oynamaktadır. Diyetin amacı, obez kişinin tükettiği besinler ile aldığı enerji miktarı ve harcadığı enerji miktarı arasında bir açık oluşturarak depolanan yağ miktarını azaltmaya çalışmaktır. Vücut için önemli olan vitamin, mineral, elektrolit eksikliği, kas ve organlarda hücre kaybı olmadan dolmuş olan yağ depolarını azaltmak da denilebilir. Öncelikle enerji alımının kontrol altına alınması esastır. Bunu yapmak için enerji alımının azaltılması gereklidir. Günlük

enerji alımının azaltılması, kilo kaybına neden olur. Bu enerji alanını azaltmak için de kişiye uygun sağlıklı bir diyet planı yapılmalıdır [30].

Obez bireyin Vücut kitle indeksindeki aralığını, normal aralık olarak kabul edilen ($VKİ=18.5 - 24.9 \text{ Kg/m}^2$) aralığına indirmek hedeflenir. Diyet tedavisi obez bireyin yaşam standartlarına uygun ve bireye özgü olarak planlanmalıdır. Diyet tedavisinde obez birey için bir kilo hedefi belirlenmelidir ve harcanan kalori alınan kaloriden fazla olmalıdır. Bunu yaparken bireyler kesinlikle aç bırakılmamalıdır, doyumluk hissi oluşacak şekilde diyet planlanması yapılmalıdır. Bu diyet programı kişiye sağlıklı yeme alışkanlığı kazandıracak şekilde planlanmalıdır. Ve son olarak obez bireylerin diyet programlarını güçlü bir irade ve devamlılıkla sürdürmeleri sağlanmalıdır [31]

2.1.5.2 Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Diyet tedavisinin yetersiz kalması sonucu egzersiz programına başvurulur. Sadece fiziksel aktivite ve egzersizin işe yaramadığı artı olarak diyet tedavisininde uygulanması gerekmektedir. Egzersiz kişilerin obeziteye karşı aldıkları bir önlemdir, fazla kilolardan kurtulmak ve sahip oldukları normal kiloları korumak için düzenli olarak yaptıkları aktivitelerdir. İnsanlar günlük yaşamlarında fiziksel aktivite ve egzersizi arttırarak obezitenin gelişimini engelleyebilirler ve buna bağlı gelişen hastalıkların önüne geçebilir veya azaltabilirler. Kişilerin sağlıklı bir şekilde kilo vermelerini de sağlamaktadır. Kilo kaybı arttırmak için fiziksel aktiviteyi planlayıp ve bunu düzenli bir davranış haline getirmek gerekmektedir. Diyet tedavisi ile egzersizi birleştirerek daha etkili bir sonuca varılmaktadır. Bu sadece vücudun kas kütlesi korunur, yağ doku kaybını artar ve metabolizma hızının düşmesini önler [32].

Obezitede kilo kaybı için; besinlerle alınan kaloriyi azaltarak ve bunu fiziksel aktiviteyle destekleyerek sağlanmaktadır. Kişinin günlük yaşamına fiziksel aktivite ve egzersizi dahil ederek, onun için bir yaşam stili haline getirilmelidir. Bu sayede obez kişinin yakacağı yağ miktarı artar, bu da bireyin daha rahat ve konforlu bir hayat sürmesini sağlar.

Yapılan bu egzersiz programı kişiye uygun ve zorlamayacak şekilde oluşturulmaktadır. Hastaya her zaman destek verilmeli, programa uyup uymadığı kontrol edilmelidir. Eğer kişinin bünyesi kilo almaya meyilli ise kişi egzersizi hayatında sürekli sürdürmelidir. Egzersiz yürütme, fiziksel aktivitenin özelliklerine göre kişiye özel olarak anlatılır. Egzersiz yükü, süresi ve yoğunluğu, cinsiyetine ve kilosuna göre belirlenir. Egzersiz yapmak için en uygun zaman, kişinin yaşam tarzına uygun olarak [30].

2.1.5.3. Davranış Değişikliği Tedavisi

Diyet tedavisi ve egzersiz tedavisinde yetersiz kalan obez bireylerde uyumu sağlamak için davranış değişikliği tedavisi uygulanmaya başlar. Davranış değişikliği terapisi obez birey için bir stil haline gelmelidir. Obez birey sağlıklı kilo vermek ve verdiği kiloyu uzun süre korumak için başvurması gereken yöntemdir. Tek başına etkili olmayan bu yöntem takviye amaçlı kullanılır. Bu değişikliğin amacı hastanın egzersiz yaparken bir yandan da yeme davranışına çeki düzen vermesini sağlamaktır. Bu yöntemde kalıcı yaşamı sürdürmeyi gerektiren değişiklikler belirlenir ve hedefler saptanarak takip edilir. Bu hedefler kilo kaybı, fiziksel aktivite artışı ve sağlıklı beslenmeyi kapsamaktadır. Yanlış yeme alışkanlıkları bu tedavi ile değiştirilmeye çalışılır. Obez bireyin yeme alışkanlığını değiştirirken ailesinin ve çevresinin de yeme alışkanlıkları göz önünde bulundurulup değiştirilmelidir. Bu sayede birey çevresine uyum sağlamaya başlayarak destek almış olacaktır.

Davranış değişikliği tedavisinde önce obez bireyin başarabileceği hedefler belirlenir, daha sonra tedavi süresince programa devam etmesi için desteklenmesi gerekmektedir. Bireydeki ilerlemeye bakarak onu teşvik etmek amaçlı daha büyük hedefler belirlenmelidir [33,34,35].

Obeziteye neden olan sağlıksız olumsuz davranışlar yerine sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi bireyin hayatına uygulanarak olumlu davranışlar oluşturulmalıdır. Obez birey kilosu hakkında kötü düşünceler ve bedenini sevmeme gibi düşüncelere sahip olmaktadır. Bireyin bu olumsuz düşünceleri ve inanışları bilişsel olarak değiştirilmelidir. Obez birey daha önceki kilo verme girişimlerinin olumsuz sonuçlanması ile motivasyonunu ve inancını kaybetmiş olabilmektedir. Hedeflerine ulaşması için kaybettiği motivasyonu ve inancı geri sağlanmalıdır. Kilo vermeyi önleyen düşünce ve eylemler belirleyerek çözüm yolları bulunmalıdır. Bulunan bu çözüm yollarını obez bireyin hayatına yerleştirerek hayatının bir parçası haline getirmelidir [33].

2.1.5.4. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi; diyet tedavisi, fiziksel aktivite ve egzersiz programları ve davranış değişikliği tedavisinin yetersiz olması sonucu başvuru ek bir yöntemdir. Obezite tedavisinde hiçbir tedavi yönteminin tek başına etkili olmayacağı gibi farmakolojik tedavi de tek başına fayda vermemektedir. Bu tedavi yöntemi de diğer tedavi yöntemleri ile ek olarak kullanılmalıdır. Bu tedavi kilo vermeye teşvik etmek ve obezite ile ilgili sağlık sorunlarını azaltmak amacıyla ilaçların kullanılmasını içermektedir. Ancak bu tedaviler kişiye özgü olarak belirlenmeli, doktor kontrolü ve gözetimi altında yapılmalıdır [30].

Farmakolojik tedavi, obeziteye sahip olan ve diyet, egzersiz ile kilo veremeyen bireylerde düşünülmelidir. Ancak ilaç tedavisi herkese uygulanmaz ve sadece uygun adaylara reçete edilmektedir. Ayrıca ilaç tedavisi genellikle obezitenin şiddeti ve obeziteye bağlı sağlık sorunları dikkate alınarak belirlenmektedir. Eğer kullanılan ilaçlar kilo kaybına neden olmuyorsa ya da yan etkileri ortaya çıkıyorsa ilaç bırakılmalıdır.

Farmakolojik tedavi, diğer obezite tedavi yöntemlerinin etkisini çok gösterememesi sonucu ve vücut kitle indeksi 30 Kg/m² ve üzeri olan obez bireylerde kullanılabilir. Kişinin obezite şiddetine göre, vücut tipine göre kullanılacak ilaçlar belirlenir [36].

Farmakolojik ilaçların vücutta üç tane etki mekanizması vardır: Birincisi vücudun enerji alımını azaltmak, ikincisi enerji harcamasını ve tokluğu arttırmak, üçüncüsü ise açlığı azaltıp kalori alımını azaltmaktır. Obezite tedavisinde yağ emilimini azaltan ilaçlar, semptomatik ilaçlar, antidepresanlar, antiepileptikler, antidiyabetikler kullanılır. Bu ilaçların çoğu iştahı azaltır. Bu sayede kilo verimi artırılır [29].

2.1.5.5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi aşırı kilolu ve obez hastalara kilo vermeyi amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem diyet ve egzersiz gibi diğer kilo verme yöntemleri başarısız olduğundan veya obeziteye bağlı önerilmektedir. Cerrahi tedavi mide küçültme ameliyatı veya midenin çıkışı üzerinde yapılan bir dizi değişikliklerdir [37].

Cerrahi tedavi diğer kilo kaybı yöntemlerinden daha hızlı ve daha etkili bir kilo kaybı sağlayabilir. Ancak potansiyel olarak ciddi yan etkileri vardır. Bunlar arasında kanama, enfeksiyon, midenin yırtılması olabilir. Cerrahi tedavi diğer yöntemler başarısız olduğundan veya obeziteye bağlı ciddi sağlık sorunları yaşayan hastalar için düşünülmelidir ve mutlaka uzman bir cerrah tarafından gerçekleştirilmelidir.

Obezitenin cerrahi tedavisi, genellikle uzun süreli bir kilo kontrolü sağlama ve obeziteye bağlı sağlık sorunlarının büyümesini önleme amaçlı diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavisi gibi diğer kilo verme yöntemleri ile birlikte kullanılması gerekir [11].

2.2. Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi, tüketilen besinlerin geçişini engellemek amaçlı kullanılan cerrahi bir yöntemdir. Genel olarak mide ve ince bağırsağın bir kısmının çıkarılması veya çıkışların yeniden düzenlenmesi yoluyla kilo verimini sağlanması işlemidir. Bariatrik cerrahinin 2 hedefi mevcuttur. Birincisi besinler aracılığı ile

alınan enerjinin gastrointestinal sistemde emilimini azaltmaya çalışmaktır. İkincisi ise bedenin belli bölgelerinde bulunan yağ dokularının alınarak uzaklaştırılmasıdır. Bu hedefler doğrultusunda obeziteye bağlı sağlık sıkıntılarının azaltılması, kilo kaybının sürdürülmesi ve yaşam kalitesinin artmasına yardımcı olmaktadır [36]. Obezite ile ilgili kronik hastalıklar; tip 2 diyabet, OSAS, ciddi hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıkların oluşması ve ciddi bir duruma dönüşmesini engellemek amaçlı da yapılmaktadır [38].

Obez bireyin cerrahi tedavi dışındaki diğer yöntemlerin başarısızlıkla sonuçlanması, kilo verememesi veya kilolarını sabit tutamaması sonucu bariatrik cerrahiye başvurulur. Diyet, egzersiz, davranış değişikliği ve ilaç tedavisi sonucu bireyin sürekli başarısız olması, motivasyonunu kaybetmiş ve inancını yitirmiş olması sonucu cerrahi işleme geçilir. Bariatrik cerrahinin uygulanabilmesi için obez bireyin en az 6 ay obezite tedavi yöntemlerini kullanıp başarısız olması gerekmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 40 Kg/m² veya 35-40 Kg/m² olması gerekir [7].

Cerrahi sonrası kilo kaybı değerlendirilmelidir. Eğer ameliyat olmadan önceki kilosunun %40'ından az bir kilo kaybı yaşadıysa bu ameliyatın fazla başarılı olmadığını gösterir. Verilen kilo kaybı %40 - %60 arasında olursa orta derece başarılı bir ameliyat, %60 üzeri bir kilo kaybı mevcut ise başarılı bir ameliyat olduğu sonucuna varılmaktadır [8].

Ameliyattan sonra birey tekrar kilo almamak için veya kilosunu korumak için diyetle uyuması gerektiği ve buna uygun beslenme alışkanlıklarını edinmesi gerektiği bilinci aşılanmalıdır. Ve bu operasyon ile beslenme tedavisi beraber yürütüldüğünde güzel sonuçlar elde edildiği görülmelidir [37].

Bariatrik cerrahi, obez bireyin yaşamını ciddi oranda etkileyen beslenme ile ilgili birçok kısıtlama gerektirmektedir. Bu kısıtlamalarla beraber davranış değişikliği yapılmalıdır. Bu şartları sağlayabilmek için birçok sağlık grubundan destek alınmalıdır. Bu sağlık grupları endokrinoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, beslenme ve diyetisyen, genel cerrahi, psikiyatri ve psikoloji bölümleri olmalıdır. Yani bariatrik cerrahi işlemi uygun bir cerrah ve uygun sağlık ekibi ile gerçekleştirilmelidir [39].

Türkiye'de en çok kullanılan yöntemler; sleeve gastrektomi (SG), mini gastrik bypass ve gastrik banttır [10].

2.2.1. Bariatrik Cerrahi Kriterleri

- BKİ ≥ 40 Kg/m² olması
- BKİ > 35 Kg/m² ve hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, hiperlipidemi, uyku apnesi, ekleme hastalıkları, kronik arter hastalıkları gibi komorbid hastalıkların oluşması sonucu

- Obezite tedavi yöntemlerinden diyet, egzersiz, davranış değişikliği ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin uygulanması ve başarısızlıkla sonuçlanması
- Obezitenin en az beş yıldır devam ediyor olması
- Bireyin psikolojik olarak uygun olması, stabil olması
- Cerrahi girişimi etkileyecek bir probleminin bulunmaması
- Obez bireyin cerrahi operasyonu kabul etmesi, pre-op ve post-op aşamalarındaki risk faktörlerini kabul etmesi

Bu kriterlere uygun olan obez bireyler için bariatrik cerrahi yöntemi kullanılabilir [40,41].

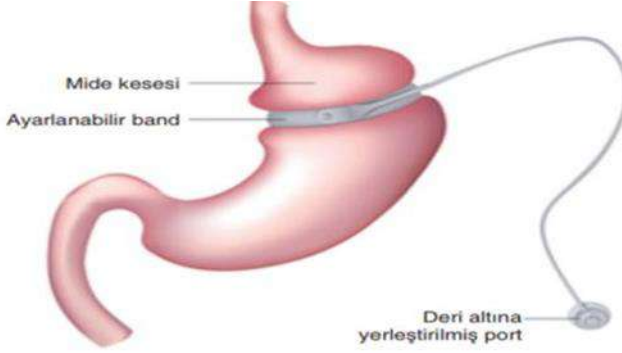
2.2.2. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri

Obezitenin cerrahi tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin amacı besin emilimini bozarak besin alınımını kısıtlamak ve bu sayede kilo kaybını sağlamaktır. Bu tedavi yöntemleri üç sınıfta incelenir. Bunlar; malabsorbtiif (emilim bozucu), restriktif (kısıtlayıcı), ve kombine (malabsorbtiif-restriktif) yöntemlerdir. Besin emilimini bozucu (malabsorbtiif) yöntemler; Biliopankreatik Diversiyon (BPD) ve Duodenal Switch (DS) 'dir. Alım kısıtlayıcı (restriktif) yöntemler; Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant (LAGB) ve Sleeve Gastrektomi (SG)'dir. Kombine yöntemler; Roux en-Y Gastrik Bypass (RYGB)'dir [8, 9].

2.2.2.1. Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant (LAGB)

Restriktif etki gösteren diğer adıyla mide bandı olan bu yöntem, ilk defa 1994 yılında Wittgrove ve ekibiyle gerçekleştirilmiştir. En az invaziv işlem gerektiren bu yöntemin amacı az besinle doyumluk hissi yaratarak besin alınımını azaltmaktır. Mide proksimaline, kardiyanın alt kısmına ayarlanabilir bant yerleştirilerek midenin üst kısmında küçük bir poş oluşur. (Şekil 2.1) Bu bant midenin üzerinde bir sıkışma etkisi yaratarak yiyecek alınımını sınırlar. Bu yöntem daha az besin alınımını ve daha hızlı doyumluk hissinin oluşmasını sağlar. Bu bandın sıklığı artırıldığında midenin üst kısmı daha hızlı boşaltılır ve yemek sonrası tokluk hissi daha uzun sürer.

Gastrik bant üzerinde bir balon bulunur ve bu balon sıklığı değiştirilebilen bir sıvı ile doldurularak boşaltılabilir. Bu balonun sıvı verilerek, gastrik bandın iç kısmındaki hazne şişirilir. Böylelikle midenin alt kısmına besin geçişi yavaşlar ve azalır [42].

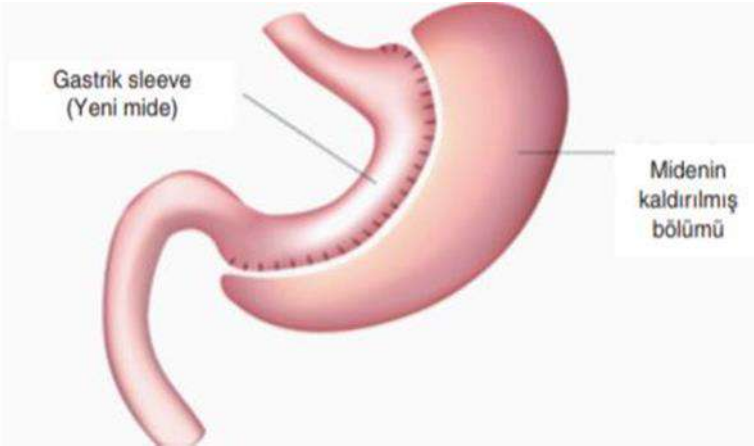


Şekil 2.1.: Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant [43]

2.2.2.2. Sleeve Gastrektomi (SG)

Restriktif bir yöntem olan Sleeve Gastrektomi, mide hacmini küçültme yoluyla kilo vermeyi amaçlar. Bu ameliyat yöntemi ile midenin büyük bir parçası çıkarılarak tüp şeklinde yeni bir mide oluşturulur. (Şekil 2.2) Bu sayede mide hacmi küçüldüğü için alınan besin miktarı da azalmaktadır.

Sleeve Gastrektomi, VKİ> 60Kg/m² ve daha yüksek olan obez bireylere uygulanacak gastrik bypass, Biliopankreatik Diversiyon gibi ameliyatlar öncesi tercih edilir. Bu ameliyatlar öncesi bireyin çok fazla olan kilosunu azaltmak için kullanılan bir yöntemdir [44].



Şekil 2.2.: Sleeve Gastrektomi [43].

2.2.2.3. Biliopankreatik Diversiyon (BPD)

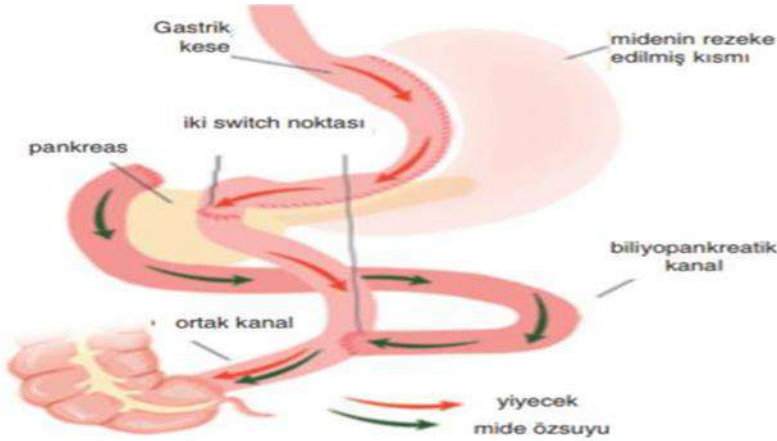
Scopinaro tarafından geliştirilmiş bu ameliyat yönteminin amacı, tüketilen besinlerin safra ve pankreatik salgılar ile temasını aza indirmek ve emilim gerçekleşmeden dışarı atmaktır. Öncelikle tüm hastalara kolesistektomi yapılır.

Mide hacmini azaltmak amacıyla distal gastrektomi yapılır. Mide hacmi 150-200 cc bırakacak şekilde distal gastrektomi girişi yapılır. Daha sonra duodenumun proksimal ucu kapatılır. İleoçekal valve, mideye 250 cm proksimalindeki bağırsak ansı anastomoz yapılır. Bypass edilmiş olan bağırsak ansı, ileoçekal birleşkeye 50 cm proksimalde terminal ileumun yanına anastomoz edilir [45].

Bu cerrahi yöntem karbonhidrat, yağ, protein emilimini bozar ve ishal, stomal ülser, anemi gibi komplikasyonlara neden olur [46].

2.2.2.4. Duodenal Switch (DS)

1998 yılından Scopinero tarafından geliştirilmiş olan biliyopankreatik bypass ameliyatın üzerinde değişiklikler yaparak yeni bir ameliyat yöntemi geliştirmiştir [46]. Bu yöntem pilorun 4 cm distalinden kesilen duodenum ile distal ileum arasında anastomoz yapılır. Enterik bacağın uzun orta kanalın kısa ve ileumda olması, malabsorpsiyona neden olur. Bu yöntem günümüzde pek fazla kullanılmamaktadır [45].

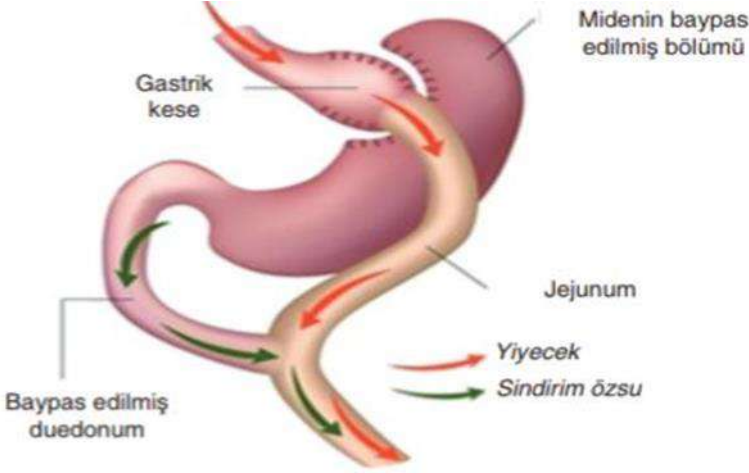


Şekil 2.3: Duodenal Switch [43]

2.2.2.5. Roux en-Y Gastrik Bypass

Bariatric cerrahide kullanılan bu yöntem hem restriktif hem de malabsorbif sınıfa girmektedir. Bu yöntem ilk defa 1966 yılından Doktor Mason tarafından geliştirilmiştir [40,41]. Mide proksimalinde küçük bir gastrik poş oluşturularak treitz lipamının 30-50 cm distalinden ince bağırsak ayrılır. Distaldeki açık üç ve gastrik poş arasında anastomoz yapılır. Yapılan bu anastomoza Roux bacağı denilir. Mideye gelen besinler bu yoldan geçer.

Proksimaldeki ince bağırsak kısmı besin taşımaz, sadece pankreas, duodenum ve mide salgıları buradan geçer [46].



Şekil 2.4: Roux en-Y Gastrik Bypass[43]

2.3. Bariatrik Cerrahi Komplikasyonları

Her cerrahi girişimde olduğu gibi bariatrik cerrahi sonrası da birçok potansiyel komplikasyon meydana gelebilir. Bunlar her hastada farklılık gösterebilir ve cerrahi teknik, hastanın genel sağlık durumu ve cerrahi sonrası bakımın etkinliği gibi faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Bu komplikasyonlar; erken dönem komplikasyonları ve geç dönem komplikasyonları olarak sınıflandırılır. Ameliyattan sonra ilk 30 gün içerisinde gerçekleşen komplikasyonlara erken dönem komplikasyonları denmektedir. Bunlar anastomoz kaçağı, bası yaraları, yara yeri enfeksiyonları, rabdomiyoliz ve dumping sendromudur. Geç dönem komplikasyonları ise ameliyattan uzun bir süre sonra meydana gelen ve yapılan cerrahi girişime özgü oluşan komplikasyonları içermektedir. Buna örnek olarak, ayarlanabilir mide bandının bir süre sonra kayması verilebilmektedir [47].

Bu dönemde hastalarda beslenme sorunlarına bağlı vitamin ve mineral eksiklikleri, protein eksikliği, dehidratasyon ve besin emilim sorunları meydana gelebilir. En sık karşılaşılan komplikasyon dumping sendromudur. Fazla karbonhidrat alması sonucu midede işlem görememesi ve hızlı bir şekilde bağırsağa geçmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durumda hastada mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, ishal, terleme, hızlı kalp atışı ve baş dönmesi gibi semptomlar görülebilir. Ameliyatlarda yara enfeksiyonları ve kanamalar çok sık meydana gelmektedir. Bu kanamalar dikişlerin patlaması veya anastomoz hattında meydana gelir. En ciddi komplikasyon olan anastomoz kaçağı hastanın hayatını ciddi anlamda tehlikeye sokmaktadır. Hastada taşipne, hipoksi, hipotansiyon, karın ağrısı ve ateş varlığında anastomoz kaçağı düşünülmesi gerekmektedir. Anastomoz kaçağı gelişen hastalarda solunum sıkıntısı, sepsis ve peritonit gelişebilmektedir [48].

Bariatrik cerrahi sonrası komplikasyonları en aza indirmek için düzenli takip, uygun beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Hastalar ameliyat sonrası dönemde cerrahi ekibin talimatlarını takip etmeli ve herhangi bir olumsuz semptom veya komplikasyon durumunda hemen sağlık ekibine başvurmalıdır [49].

2.4. Bariatrik Cerrahide Beslenme

Obez hastalarda sağlıklı beslenme ve bunu sürdürmek çok önemlidir. Cerrahi işlem görecektir hastalarda operasyon öncesi hastanın kilo vermesi gerekmektedir. Bu kiloları verirken beslenmesine dikkat etmesi gerekir ve bunun yanında tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve farmakolojik tedavi kullanılmalıdır.

Cerrahi işlem sonrası obez hastalardan beslenme diyet yöntemi uygulanmaktadır. Bu diyet uygulaması 5 aşamadan oluşmaktadır. Hastanın cerrahi operasyonundan sonra sağlıklı besinler tüketimi engellenmelidir [16]. Bariatrik cerrahi sonrası beslenme genellikle sıvı gıdalarla başlar. İlk birkaç gün boyunca sadece su, çorba, meyve suları, sıvı protein takviyeleri gibi sıvı gıdalar tüketilir. Bu süreyi geçişleri sıvı alımı çok önemli ve sıvı kaybı önlemek için yeterli miktarda su içmeleri gerekmektedir. Daha sonra püre haline getirmiş gıdalar, yumuşak ve katı gıdalar tüketimi başlanır. Hastanın cerrahi operasyondan sonra sağlıklı besinleri tüketimi engellenmelidir. Gazlı içecekler, şekerli ve kafein içerikli içecekler tüketmemeleri gerekmektedir. Bu gıdaların yavaş yavaş ve dikkatli bir şekilde tüketilmeleri gerekmektedir. Mide hacminin küçülmesi sebebiyle tüketilen besinlerin en az 20 dakika sürmesi gerekmektedir. Bu sayede midede tıkanma ihtimali engellenmiş olur.

Operasyonlardan sonra vitamin ve mineral emiliminin gerçekleşmemesi sonucu kas kaybı yaşanmaktadır. Besinlerden yeterince protein, B12, kalsiyum, demir ve D vitamini alınamaması sonucu vücutta besin eksikliği meydana gelir. Bunları gidermek için hastalara ek gıda takviye yapılmalı olabilir [16,17].

2.4.1.-Preoperatif Dönemde Beslenme

Bariatrik cerrahi obezite tedavisinde etkili bir yöntemdir. Bu cerrahi öncesi dönemde beslenme, cerrahi sonrası başarılı sonuçlar için önemli bir faktördür. Preoperatif dönemde beslenme, cerrahinin başarı oranını ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmaya yardımcı olabilir. Özellikle anastomoz kaçağı, yara oluşumu ve enfeksiyon gibi komplikasyonların riskini azaltmaktadır [50].

Bariatrik cerrahi öncesi beslenme yaklaşımı; kilo kaybı sağlamak ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmak için obez hastaların kilo vermeleri önerilir. Bariatrik cerrahi öncesi kilo kaybı vücuttaki yağ oranını azaltır ve karaciğerin büyüklüğünü azaltarak cerrahi prosedürü daha kolay hale getirir. Preoperatif

beslenme programı genellikle bireysel olarak planlanır ve hasta ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Program düşük kalorili diyetler, çok düşük kalori diyetler ve düşük kalorili sıvı diyetleri içerir. Bu diyet süreleri 2-12 hafta arasında değişebilir. Ayrıca bazı hastaların ameliyattan önce kilo kaybı sağlamak için egzersiz programlarına dahil olmaları önerilmektedir.

Preoperatif dönemde beslenme hastalarının vücutlarını cerrahi sonrası iyileşme sürecini hazırlamasına yardımcı olur [51].

2.4.2.-Postoperatif Dönemde Beslenme

Bariatric cerrahi sonrası beslenme, ameliyatın başarısı uzun vadede kilo kaybı için büyük önem taşımaktadır. Postoperatif dönemde beslenme, ameliyat sonrası komplikasyonların önüne geçmek, daha hızlı iyileşmeyi sağlamak ve sağlıklı bir kilo kaybını amaçlar. Dumping sendromu gibi komplikasyonların oluşmaması için hastanın beslenmesine dikkat etmesi gerekir. Ameliyat sonrası hastalarda oluşan mineral ve vitamin eksikliklerini kapatmak için ek takviye uygulanmalıdır.

Genellikle ameliyattan sonraki ilk günlerde hastalar sadece sıvılarla beslenirler. Ameliyat sonrası oral beslenmeye geçişte ilk olarak berrak sıvılar az miktarda yudumlattırılmalıdır. Sıvıların miktarı kademe kademe artırılmalıdır. Hasta yavaş yavaş püre edilmiş gıdalar, daha sonra da yumuşak besinlere geçmelidir. Son aşama olarak da katı gıdalarla beslemeye geçirilmektedir. Beslenme planı bireysel ihtiyaçları ve cerrahi işlem türüne göre değişir. Bu geçişler arasındaki süre hastanın tolere edebilme kabiliyetine bağlıdır, bu durum hastadan hastaya değişiklik göstermektedir.

Ameliyattan sonraki ilk birkaç hafta boyunca, hastalar yavaş yavaş beslenirler. Çok hızlı yemek yemekten kaçınmalı ve yemekler çiğnenmelidirler. Yemekler arasında yeterli miktarda su içmek de önemlidir. Doku tamir ve kas kütle artışı için hastalarda protein alımı önemlidir. Hastaların ameliyat sonrası dönemde de takviye vitamin ve mineral alımı ihtiyaçları olabilir [52,53].

2.4.2.1. Berrak Sıvı Diyet Aşaması

Berrak sıvı diyeti bariatric cerrahi sonrası dönemde uygulanan bir beslenme aşamasıdır. Bu aşama mide cerrahisi sonrası sindirim sisteminin iyileşmesini sağlamak, mideye baskı yapmadan sıvı tüketimine odaklanmak ve kilo kaybını desteklemek amacıyla uygulanır. Berrak sıvı diyeti genellikle operasyon sonrası ilk birkaç gün veya hafta boyunca sürdürülür. Daha sonra diyet aşamalı olarak ilerlemektedir.

Berrak sıvı diyeti sıvılarla beslenmeyi içerir. Genellikle bu besinler arasında su, şekerli olmayan bitki çayları, limonlu su, sebze suyu ve taze sıkılmış meyve

suyu, tuzsuz tavuk suyu bulunur. Hastalara verilen bu sıvı içeceklerin içinde şeker bulunmamalıdır. Bu sıvıların sıcaklığı hastanın vücut ısısına yakın olmalıdır [52,54].

Berrak sıvı diyetindeki amaç sindirim sisteminin yavaş adapte olmasını sağlamaktır. Bu dönemde katı veya yarı katı besinlerden kaçınılır çünkü sindirimi zorlaştırabilir ve mideye baskı yapabilir. Bu sıvılar vücudun sıvı ihtiyacını karşılar ve postoperatif ödem riskini azaltır. Bu aşama hastanın sindirim sistemini rahatlatmak ve kilo kaybını desteklemek için önemli bir adımdır. Hastaların cerrahi ekibin rehberliği ve takibi altında bu diyeti uygulaması önemlidir [55,56].

2.4.2.2. Tam Sıvı Diyet Aşaması

Bu aşama berrak sıvı diyetinden sonra gelir ve sindirim sisteminin yavaşça katı gıdalara alışmasını sağlamak amacıyla uygulanır. Postoperatif dönemin 2. Veya 3. Günü başlayarak 10-12 gün sürer. Bu aşamada berrak sıvılara ek olarak; sade yoğurt, şekerless meyve suları, protein tozuyla karıştırılmış soya sütü ve peynir altı suyu eklenebilir [52,53].

Tam sıvı diyeti sindirim sisteminin adaptasyonunu sürdürürken yeterli beslenmeyi sağlamak için önemlidir. Bu dönemde protein alımı da önemlidir. Bu nedenle protein takviyeleri ile sıvı formunda protein içeren besinler tercih edilmelidir. Hastanın günlük diyeti 60-80 gr protein içermelidir [57].

2.4.2.3. Püre Edilmiş Diyet Aşaması

Bu aşama postoperatif ikinci haftadan başlar altıncı haftaya kadar devam eder. Berrak sıvılar diyeti devam ederek, bu diyete püre haline getirilmiş besinler eklenmektedir.

Bu besinler arasında püre haline getirilmiş et, balık veya tavuk, püre haline getirilmiş sebzeler püre haline getirilmiş meyveler ve püre haline getirilmiş baklagiller bulunur. Püre haline getirilmiş besinler tüketilmeden 30 dakika önce sıvı alımı durdurulmalıdır. Ve öğün sırasında veya sonrasında 30 dakikaya kadar sıvı tüketimi olmamalıdır [49,54]. Bu aşamada sindirim sistemi hala hassas olabilir, bu nedenle lifli veya sert gıdaları tüketmekten kaçınılımalıdır. Ve tüketilen besinlerin iyice çiğnenmesi ve yavaş yavaş yenmesi önemlidir. Protein alımı bu aşamada en çok önemlidir. Protein dokuların onarılmasına yardımcı olur, kas kaybını engeller ve dolgunluk hissini artırmaktadır. Bu nedenle püre haline getirilmiş et, tavuk, balık gibi protein kaynaklı besinlere odaklanılmalıdır [58].

2.4.2.4. Yumuşak Diyet Aşaması

Bu aşama sindirim sisteminin katı gıdalara veya çeşitli besinlere alışmasını sağlamak amacıyla uygulanır. Yumuşak diyet aşamasında, püre haline getirilmiş

besinlere ek olarak kolay sindirilebilen ve hassas olan besinler tercih edilebilir. Bu besinler makarna, yulaf ezmesi, patates püresi, pirinç pilavı, taze pişmiş sebzeler ve az şekerli meyveler olabilir. Bu aşamada protein miktarı yüksek besinler tercih edilmeli, günlük alınması gereken 60 gram protein ihtiyacı karşılanmadan karbonhidrat içerikli besinler tüketilmemelidir. Her aşamada olduğu gibi bu aşamada da berrak sıvı alımı yapılmalıdır [52,53,55,57].

2.4.2.5. Katı Yiyecek Diyet Aşaması

Bu aşamada püre haline getirilmiş yiyecekler yerine daha katı ve çiğnenmesi gereken besinler tüketilir. Yiyecekler, lif içeriği yüksek olan ve besin değeri zengin olan gıdalar arasından seçilir. Ayrıca bu gıdaların iyice çiğnenmesi ve yavaş yavaş yenilmesi çok önemlidir. Bu aşamada kızartılmış besinlerden, kurutulmuş meyvelerden, meyve tohumlarından, reçellerden ve sakızlardan uzak durulmalıdır [57].

2.5. Bariatrik Cerrahide Hemşirelik Bakımı

Bariatrik cerrahi sonrası hemşireler büyük rol oynamaktadır. Hemşireler perioperatif dönemde her zaman ön plandadırlar. Bu dönemde hasta için uygun hemşirelik girişimlerini sağlamak ve hasta yaşam kalitesini arttırmak için uygun plan ve program yaparak bunları önce uygular daha sonra ise değerlendirirler [12,13]. Genel olarak hastaya uygun pozisyon vermek, ağrı kontrolünü sağlamak, obeziteye bağlı risk faktörlerini gözetlemek ve komplikasyonların önüne geçmek gibi girişimler bariatrik cerrahi sonrası uygulanan hemşirelik girişimleri arasında yer almaktadır. Cerrahi uygulama sonrası hastayı destekleyerek hayatında değiştirmesi gereken davranışlara uyumunu kolaylaştırmak amacıyla sağlık eğitimi verilmelidir. Bu eğitimleri verirken hemşire empati kurabilmeli, hastayla sağlıklı bir iletişim kurabilmeli ve hastaya önyargısız inanarak yaklaşılmalıdır.

Hemşirelerin hasta kabulünden itibaren preoperatif dönemin bütün aşamalarında hasta ile sağlıklı bir iletişim, olumlu ve sıcak davranışlar, bakım verici, eğitici, yönetici rollerini yerine getirmelidirler [14,15]. Hastanın fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik yönlerini ele alan bütüncül bir yaklaşımla hasta bakımı verilmelidir. Obezitenin fizyolojik sorunlarının altında yatan psikolojik etmenleri bilmeli, bütüncül bir yaklaşım ile hastanın bu sorunlarına yönelik bakımlar uygulanmalıdır. Bu bakımlardan gözlem ve değerlendirme çok önemlidir. Hemşirelerin burada etkin rol oynamaları gerekmektedir. Obez bireylerde oluşabilecek komplikasyonlar ve hastalıklar dikkatli bir şekilde gözlemlenerek tespit edilmelidirler.

Hemşirelerin cerrahi operasyon sonrası hastaların üzerinde durması gereken en önemli sorunlardan biri davranış değişikliğidir. Ameliyat sonrası hastalar eski

alışkanlıklarına geri dönmemeleri ve yeni alışkanlıklar kazanarak kilo vermelerine yardımcı olacak bakım ve eğitimler verilmelidir. Hastaya verilecek eğitimlerde karbonhidrat ve yağ miktarı fazla olan besinlerden uzak durmaları gerektiğini, daha çok protein ve liften zengin besinler tercih etmeleri ve bunu hayatlarının her anında sürdürmeleri gerektiği anlatılarak desteklendirilmelidirler [59]. Tüketilen katı ve sıvı gıdaların beraber alınmaması iki gıda türü arasında 30 dakikalık ara verilmesi gerektiği açıklanmalıdır. Cerrahi operasyon gören hastanın bundan sonraki yaşamında fiziksel aktivite ve egzersize yer vermesi gerektiğini ve günlük hayatında bu aktiviteleri sürdürmesi gerektiğini önemle vurgulanmalıdır.

Hemşireler, hastaların genel sağlık durumu, drenajları, yara iyileşmesi ve komplikasyonlar açısından düzenli olarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Vital bulgular (Ateş, nabız, tansiyon, solunum hızı) düzenli olarak takip edilmelidir. Cerrahi sonrası kesilerin yara bakımı önemlidir ve hemşirelerin yara iyileşmesini izlemesi, temizlemesi, pansumanı ve enfeksiyonları önleme yöntemleri uygulamalıdır. Hastaları aktiviteye teşvik etmelidirler, uygun pozisyonlarda hareket etmelerine yardımcı olmalı, yataktan kalkmalarını sağlamalı ve yürüme egzersizleri gibi fiziksel aktivitelere teşvik etmelidirler [12,13].

Cerrahi sonrası dönemde hemşireler hastaların beslenme düzeni planına uygun şekilde yemek yemelerini ve yeterli sıvı alımını sağlamalıdır. Gerekirse diyetisyenlerle iş birliği yaparak beslenme danışmanlığı yapmalıdırlar. Hemşirelerin hastaların almaları gereken ilaçların; dozlarını, zamanlarını ve etkileşimlerini hasta veya hasta yakınına anlatarak bilgi vermelidirler ve bu ilaçların düzenli alınmasını sağlamalıdır. Hemşireler, hastaların duygusal ihtiyaçlarını anlamalı, destekleyici bir iletişim sağlamalı ve gerektiğinde psikososyal destek hizmetlerine yönlendirme sağlamalıdır. Son olarak hemşireler hastalara ve ailelerine cerrahi sonrası bakım ve yaşam tarzı değişiklikleri hakkında bilgi vermelidir. Beslenme, egzersiz, ilaç kullanımı, yarı bakımı ve komplikasyon belirtileri gibi konularda eğitim ve danışmanlık sağlamalıdır [60,61].

2.5.1. Preoperatif Dönemde Hemşirelik Bakımı

Bariatric cerrahide preoperatif dönemde hemşirelik bakımı oldukça önemlidir. Genel olarak bu dönemde temel değerlendirme ve hasta eğitimini kapsamalıdır. Bu dönem, hastanın ameliyat öncesi hazırlık sürecidir ve ameliyatın başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle preoperatif dönemde hemşireler, hastanın sağlık durumunu ve ameliyat öncesi hazırlıklarını takip etmek için bir dizi önlem almalıdırlar [62,63].

İlk olarak hastanın sağlık durumunun değerlendirilmesi ve ameliyatın uygunluğunun belirlenmesi için tam bir tıbbi öykü alınması gereklidir. Hemşireler hastanın tıbbi geçmişi, mevcut ilaç kullanımı, alerjileri, varsa diğer hastalıkları ve yaşam tarzı gibi konular hakkında bilgi toplamalıdır. Hastanın ameliyat öncesi hazırlıklarını dikkatle takip etmelidirler. Bu hazırlıklar arasından özellikle son 24 saat içinde alınabilecek herhangi bir ilaç olmaması, özel bir diyet takibi ve gerekirse bağırsak temizliği gibi işlemler yer alabilir. Hemşireler, hastaların bu hazırlıkları doğru bir şekilde takip etmelerine yardımcı olmalıdırlar. Hemşireler bu uygulamaları yaparken hastaya önyargısız bir şekilde yaklaşarak kişisel benliklerine zarar vermeden saygılı bir şekilde ilişki kurmalıdırlar. Bu sayede obez birey, hemşireye güvenip uygulamalara kendi isteğiyle inanarak katılacaktır. Bu da bariatrik bakımın daha başarılı olmasını sağlayacaktır [61].

Hastanın ameliyat öncesinde kaygı veya stres yaşaması oldukça yaygındır. Obez hastanın daha önceki cerrahi dışı obezite tedavisi yöntemlerinde başarısız olması ve inancını yitirmiş olmasına bağlı oluşan kaygı ve stresin önüne geçilmelidir. Hemşireler, hastaların kaygı ve stres düzeylerini takip etmeli, uygun müdahalelerde bulunmalı ve hastaların ameliyat öncesi dönemde rahatlamalarına yardımcı olacak stratejiler sunmalıdırlar. Bu stratejiler arasında derin nefes alma, gevşeme egzersizleri, meditasyon ve müzik dinleme gibi teknikler yer alabilir [64].

Hastanın fiziksel durumu hemşireler tarafından izlenmelidir. Hemşireler hastanın vital bulgularının (kan basıncı, nabız, solunum hızı, vücut sıcaklığı) sık sık takip etmeli ve dehidrasyon, elektrolit dengesizliği veya diğer sorunlar gibi olası komplikasyonları izlemelidirler. Bu dönemde solunum, dolaşım, nörolojik ve ürün sistem değerlendirilmeli ve fiziksel değerlendirmeler takip edilmelidir. Hastalarda olabilecek ikincil hastalıklar kaydedilmelidir. Hastanın yaşı, BKİ'ni değerlendirilmelidir. Kullandığı ilaçlar, alkol, sigara alışkanlıkları ve ailesindeki obezite öyküsünün olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hastanın bedeninde deri bütünlüğünü bozacak durumların varlığı gözlenir. Cilt kıvrımlarından tahriş, basınç yarası, ödem, turgor ve damarlanma varlığı gözlenir. Laboratuvar sonuçları değerlendirilmelidir. Bu sonuçlar göz önüne alınarak hemşirelik girişimleri uygulanmalıdır. Preoperatif dönemde hemşirelerin yapacakları bu değerlendirmeler ve müdahaleler hastaların ameliyat öncesi hazırlıklarının doğru bir şekilde yapılmasına ve ameliyatın başarılı bir şekilde gerçekleşmesine yardımcı olur [61,62,63,65].

2.5.2. İntraoperatif Dönemde Hemşirelik Bakımı

İntraoperatif dönem obez hastanın ameliyathaneye giriş yapması ile başlar anestezi sonrasında servise veya yoğun bakıma çıkana kadar geçen süreci kapsar.

Bariatrik cerrahide intraoperatif dönemde hemşirelik bakımı, ameliyat öncesi planlama ve hazırlık sürecini kapsar. Bariatrik cerrahi genellikle laparoskopik olarak gerçekleştirilir ve hastaların genellikle uzun süreli genel anestezi altında olmaları gerekebilir [66].

Hemşirelerin intraoperatif dönemdeki ana görevi, hastanın anestezi veya cerrahi operasyon sırasında güvende kalmasını sağlamaktır. Bu amaçla; hastanın solunum, dolaşım durumu sıkı bir şekilde izlenmektedir. Hemşireler hastanın solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için oksijen saturasyonu, karbondioksit seviyeleri ve solunum hızını takip etmektedirler. Ayrıca kan basıncı, kalp atış hızı gibi hayatı işlevlerin sürekli izlenimini ve takibini sağlarlar [63,67]. Obez hastanın ameliyathaneye taşınması sırasında uygun ekip anlar ve yeterli personel bulunmalıdır. Taşıma esnasında obez hastalığının bedenini destekleyen aparatlar uygulanmalı, hastanın bacakları ve bedeninde sarkabilecek bölgelerin engellenmesi ve hasta güvenli bir şekilde sedyeye bağlanması gerekmektedir. Hemşire, taşıma sırasında taşıma ilkelerini uygun bir şekilde gözlemleyip hastanın güvenliğini sağlamalıdır [66,67].

Hemşireler intraoperatif dönemde hastanın konforunu sağlamak için de çalışırlar. Hastalığı vücut pozisyonu düzenli olarak değiştirilmelidir. Obez hastada oluşabilecek bası yaralarının önüne geçilmelidir. Bu sebeple hastanın basınç noktaları desteklenmeli ve buna uygun pozisyon verilmelidir [64,68].

Obez hastaların intraoperatif dönemdeki bakımında hava yolu açıklığı sağlanmalı, sıvı gereksinimi, hasta pozisyonu ve ağrı yönetimi sağlanmalıdır [65,68]. Ayrıca cilt değerlendirilmesi, kızarıklık, kaşıntı, deri bütünlüğünde bozulma ve cilt kıvrımlarında meydana gelebilecek komplikasyonlar gözlemlenmeli ve cilt takibi yapılmalıdır. Hemşire cerrahi işlem sırasında meydana gelebilecek potansiyel komplikasyonlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hemşireler bu olası komplikasyonların oluşması durumunda uygun müdahaleleri yapabilmek için tıbbi cihaz ve ekipmanları hazır bulundurulmalıdır. İntraoperatif dönemde hemşire, hasta ve cerrah için uygun ışıklandırma, yeterli alan ve diğer bütün ekipmanları temin etmelidir [66].

2.5.3-Postoperatif Dönemde Hemşirelik Bakımı

Postoperatif süreç, hastanın anesteziye çıktığı andan itibaren taburculuğa kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası hastaların postoperatif dönemi, uygun bir hemşirelik bakımı gerekmektedir. Bu dönemde hastada genellikle ağrı, bulantı, kusma, kanama, enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından risk mevcuttur. Bu nedenle hemşirelerin bu dönemde hastaları yakından izlemesi ve gerektiğinde uygun müdahalelerde bulunması önemlidir. Hasta cilt ve yara bakımları yapılarak hastada oluşabilecek

komplikasyonlar önlenmelidir. Bu dönemde hemşire, obez hastanın vitallerini takip etmeli, ağrı tablosunu kaydetmeli ve günlük kilo takibi yapılmalıdır. Cerrahi operasyon geçiren hastalarda enfeksiyon riskinin fazla olması hemşirelerin hastalara daha fazla bakım ve izlem yapmalarını gerektirir. Ateş, kızarıklık, kaşıntı gibi enfeksiyon belirtileri takip edilmelidir. Cilt kıvrımlarından neme bağlı olarak tahriş olabilir veya mantar enfeksiyonu oluşabilir. Bu nedenle vücut kıvrımlarını uygun kurulukta tutulmalıdır [64,69].

Bariatrik cerrahi sonrası hastaların solunum, sıvı elektrolit dengesi, ağrı kontrolü, beslenme, yara bakımı, fiziksel aktivite, komplikasyonların tespiti ve tedavisi gibi çok alanda izlem ve bakım sağlanmalıdır. Hemşireler ayrıca hastanın yara bakımı ve yara iyileşmesini takip etmeli olası enfeksiyon belirtileri için hastaları izlemelidirler. Obez hastalar 24 – 48 saat içerisinde solunum sıkıntıları çekebileceğinden solunum takibi yapılmalıdır [62,67].

Fiziksel aktivite cerrahi sonrası dönemde yavaş yavaş başlamalı ve sonrasında yatağından kalkabilmesi sağlanmalıdır. Böylece hastalarda kademe kademe egzersiz miktarı artırılmalıdır. Hastaların uzun egzersizlere başlamadan önce hemşireler tarafından değerlendirilmesi ve yönlendirilmesi gerekmektedir. Hastaya kilo vermesine bağlı olarak bedeninde sarkmalar meydana gelebileceği hakkında bilgi verilmelidir [70].

Komplikasyonlar açısından risk taşıyan hastaların yakın takip edilmesi ve uygun önlemlerin alınması hayati önem taşır. Bu nedenle postoperatif dönemde hemşirelerin hasta takibi konusunda uzman olmaları ve gerektiğinde acil müdahalelerde bulunabilecek yetkinliğe sahip olmaları gerekmektedir [69].

Hasta taburculuk aşamasında sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlığı aşlamak amacıyla hastaya eğitim verilmelidir. Hastanın diyet uygulamasında protein ve lif bakımından zengin besinler tercih etmesi, karbonhidrat ve yağ içerikli besinleri azaltması gerektiği ve öğünlerle beraber sıvı tüketmemesi gerektiği önemle vurgulanmalıdır. Fazla yemenin ve karbonhidrat miktarının yüksek olması mide ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi yapabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir [61,71].

SONUÇ

Dünya çapında bir sorun olan obezitede, birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemler tek başına obez hasta için yetersiz olabilmektedir. Genel olarak medikal tedavilerin beraber yürütülmesi hasta için daha verimli sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Bu medikal tedavilerin yetersiz kalmasıyla tedaviye bariatrik cerrahinin de uygulanması gerekmektedir. Medikal tedavinin tek başına etkisinin az olacağı gibi, bariatrik cerrahi operasyonları da tek başına yetersiz olabilir. Bariatrik cerrahi geçiren hastaların tekrar kilo

almaması ve mevcut kilosunu korumak için, diyet tedavileri ve egzersiz yapmaladırlar. Bu tedavileri yöntemlerini günlük yaşamlarında düzenli ve alışkanlık haline getirmelidirler. Bariatrik cerrahi öncesi mevcut alışkanlıklarını bırakarak değiştirmeleri gerekmektedir. Bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası dönemler her zaman iş birliği içinde olmalıdır. Bu aşamaların hepsi beraber yürütülmelidir.

Bariatrik cerrahi sonrası hemşirelik bakımının çok önemli olduğu hemşirenin bütün aşamalarda rol oynadığı ve obez bireyin kilo vermesinde çok önemli olduğu görülmektedir. Tedavilerin başarıyla sonuçlanmasında önemli rolü olduğu gözler önüne çıkarmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] World Health Organization (1998) Obesity Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO/NUT/NCD/1998, The World Health Organization, Geneva.
- [2] Archer, E, Lavie, CJ, Hill, J.O. The Contributions of ‘Diet’, ‘Genes’, and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2018, 61(2),89-102.
- [3] GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(1): 13-27.
- [4] Global Database On BMI [online]. WHO, 2004.
- [5] Tedik, S. E. (2017). Fazla Kilo / Obezitenin Önlenmesinde ve Sağlıklı Yaşamın Desteklenmesinde Hemşirenin Rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi / Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 2, 54-62. Erişim:30.04.2023, <http://dergipark.gov.tr/download/issue-full-file/33698>.
- [6] Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and horden. *The American Journal of Managed Care* 2016 2: 176 85.
- [7] Van Gossum A., Pironi L, Chambrier C., Dreesen M., Bundt C.F., Santarpia L Joly F., (2017). Home parenteral nutrition (IPN) in patients with post-bariatric surgery complications, *Clinical Nutrition*, 36, 1345-1348.
- [8] Yorgancı, K., Timaksız. B.M. (2007). Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 218-222.
- [9] Garvey, W.T, Mechanick, J.I, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2016, 22 Suppl 3, 1-203.
- [10] Glatt. D. And T. Sorenson. Metabolic and bariatric surgery for obesity: a review. *South Dakota Medicine*, 2012.
- [11] National Institutes of Health. NIH consensus statement. Gastrointestinal Surgery for severe obesity. (1991). Erişim tarihi:13.05.2023, <https://consensus.nih.gov/1991/1991gisurgeryobesity084html.htm>.
- [12] Green N. Bariatric Surgery: An Overview. *Nursing Standard*, 2012; 26(36): 48-56.
- [13] Grindel ME, Grindel CG, *Nursing Care Of The Person Having Bariatric Surgery. Medsurg Nursing*, 2006; 15(3): 129.

- [14] Sarwer DB (2008) The importance of postoperative care. *Bassatrie Nursing And Surgical Patient Care*, 3 (2): 89 91.
- [15] Vacek L (2007) Sensitivity training for nurses caring for morbidly obese patients. *Bariatric Nursing And Surgical Patient Care*, 2(4): 251- 253.
- [16] Hire, Frank, When R, et al. American society for metabolkan har surgery integrated health and guidelines for the unpicalweight loss panent, 2006. Update micronments Sug Obes Relat The, 2017:1307271.
- [17] Akhir G. Medical Nutkin they in irenc and Metabole S gery In Albu G. Care Practices in Medical Nuton Therapy. It al, Ankara, Ankara Nobel Tip Kisben 11:573.
- [18] WHO (2015). Obesity and overweight. World health organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/N311/en/index.html>. Erişim: 20.04.2023
- [19] Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014.
- [20] Satman, I, Yilmaz, T, ve ark, Population-based study of diabetes andrisk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) 2002. *Diabetes Care*, 25, 1551- 1556.
- [21] Satman, L, Omer, B. Ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, *EuropenJournal of Epidemiology*, 2013, 28,169-180.
- [22] Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM* 2006;99(9):505-579
- [23] Morris MJ, Beilharz JE, Maniam J. Reichelt AC, Westbrook RF. Why is obesity such A problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward Pathways, stress, and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; 58:36-45
- [24] Wright SM, Aronne LJ, Causes of obesity. *Abdominal Radiology* 2012; 37(5): 730-
- [25] Borges Da Silva V, Borges Da Silva R, Prud'homme A, Cam- pan P. Azorin JM, Belzeaux R. Association between binge eating disorder and psychiatric comorbidity profiles in patients with obesity seeking bariatric surgery. *Compr Psychi atry* 2018;87:79-83.
- [26] Yeşil E., Özdemir M., Çolak G., Aksoydan E., Bel/Boy Oranı ve Diğer Antropometrik ölçümlerin Kronik Hastalık Riski ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Acıbadem universitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019; 10(2):241-246.

- [27] WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Geneva WHO, 1997.
- [28] Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment Modalities of Obesity: what fits whom?. *Diabetes Care* 2008;31:269-277.
- [29] Ateş, D. (2015). Obezite Cerrahisi Öncesi Ve Sonrası Yaşam Kalitesi Ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının İncelenmesi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Damsman Doç. Dr. Hatice Yorulmaz.
- [30] Jackson, V. M, Breen, D.M. et al., Latest approaches for the treatment of obesity, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 10(8), 825-839.
- [31] Gülçelik. N.E., Gürlek, A., Usman, A. (2007). Obezitenin Medikal Tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 212-217.
- [32] Çıtak Akbulut, G., Özmen, M.M., Besler, H.T. (2007). Obezite. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*, 11-12.
- [33] Oğuz G, Karabekiroğlu A, Kocamanoğlu B, Sungur MZ. Obezite ve bilişsel davranışçı terapi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2016, 8(2):133-144.
- [34] Garaulet, M., Perez de Heredia, F. (2010). Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutrition Hospitalaria*, 25(1), 9-17.
- [35] Oğuz. G., Karabekiroğlu, A., Kocamanoğlu, B., Sungur, M.Z. (2016). Obezite ve Bilişsel Davranışçı Terapi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 8(2), 133-144.
- [36] Yetkin. İ. Erdoğan, M., Bayraktar, M., Çalar, N., Gaven, GS., Kaya, A., Yıldız, BO., Sunay, D. Kocadağ. S., Gökçe Y., Subast, A.A. (2013) Yetişkinlikte Obezite, TC, Sağlık Bakanlık, Birinci Basamak Hekimler İçin Obezite ile Mücadele El Kitabı, Ankara, 27-30.
- [37] Atila K. (2014). Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi. *Archives of Clinical Toxicology*, 1(1),23-27.
- [38] Jakobsen, G. S., Smastuen, C. M., Sandbu, R., Nordstrand, N., Hofso, D., Lindberg, M., et al. (2018). Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *319(3):291-301*.
- [39] Crujeiras, A.B., Goyenechea, E., Abete, I., Lage, M. Ve diğerleri. (2010). Weight Regain after a Diet-Induced Loss Is Predicted by Higher Baseline Leptin and Lower Ghrelin Plasma Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 5037-5044. <https://academic.oup.com/jcem/article/95/11/5037/2835281> erişim: 12.05.2023.

- [40] Julie Parratt M.5, Laura Frank, Rebecca Rabena, Lillian Craggs-Dino, Kellene A. Isom MS, Laura Greiman, (2017) American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients, Surgery for Obesity and Related Diseases, 13:5, 727-741.
- [41] Bozbora, A. (2008). Obezite Cerrahisinde Hasta Seçimi. İçinde Orhan, Y... Bozbora, A. Obezite, Medikal ve Cerrahi Tedavisi, İstanbul Medikal Yayıncılık; 361.
- [42] Abu-Abeid, S., A. Keidar, and A. Szold, Resolution of chronic medical conditions after 41..Laparoscopic adjustable silicone gastric banding for the treatment of morbid obesity in the Elderly. Surgical endoscopy, 2001. 15(2): p. 132-134.
- [43] Yılmaz, A., Hançer, A., Hemşirelik Bakımında Güncel Bir Yaklaşım: Bariatrik Cerrahi Komplikasyonları.Türkiye Klinikleri J Nurs Sci. 2019;11(1):68-73.
https://scholar.google.com.tr/scholar?q=Hem%C5%9Firelik+Bak%C4%B1m%C4%B1nda+G%C3%BCncel+Bir+Yakla%C5%9F%C4%B1m:+Bariatrik+Cerrahi+Komplikasyonlar%C4%B1&hl=tr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart#d=gs_qabs&t=1686509881288&u=%23p%3DBJqklm5rTU0J . Erişim 25.04.2023.
- [44]Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation, Jama, 2004, 292(20):2471-2477.
- [45]Bozbora A. Malabsorbsiyon Girişimleri. İçinde: Orhan Y, Bozbora A (editörler). Obezite, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008: 381- 388.
- [46] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Demeği. Obezite Tam ve Tedavi Kılavuzu. 4. Baskı, Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara, 2017.
- [47] Bozbora A. Gastrik Bypass. İçinde: Orhan Y, Bozbora A (editörler). Obezite, 1.Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008: 389-404.
- [48] Chang, S.H., Stoll, CRT, Song, J., Varela, J.E., Fagon, C.J., Colditz, G.A. (2014). The effectiveness and risks of 287. <https://doi.org/10.1001/jamasurg>. Erişim: 13.05.2023.
- [49] Lim, R.B., Jones, D., Chen, W. (2015). Bariatric operations: Perioperative morbidity and mortality. UpToDate.
- [50] Cordero, P, Li J, Oben J. Bariatric surgery as a treatment for metabolic syndrome. Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh 2017: 47(4): 364–368.

- [51] Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Borbély Y, Schultes ve ark. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity. JAMA 2018; 319(3):255-265.
- [52] Ghiassi S, Higa K, Chang S, Ma P, Lloyd A, Boone K, DeMaria EJ. Conversion of Standard Roux-en-Y gastric bypass to distal bypass for weight loss failure and metabolic Syndrome: 3-year follow-up and evolution of technique to reduce nutritional Complications. Surgery for Obesity and Related Diseases 2018; 14(5): 554-561.
- [49]Alphan MET, Bas M, Baysal A. Kutluay TM, Kızıltan G, Pekcan G. Hastalıklarda beslenme tedavisi. İkinci Baskı. Alphan MET, editor. Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 2014ss1045.
- [53]Urhan M. Şanher N. Bariyatrik cerrahide beslenmenin önemi Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatol. 2014;21(2):31-12.
- [54]Fullmer MA, Abrams SH, Hrovat K, Mooney L, Schelmann AO, Hillman JB, et al. Nutritional strategy for adolescents undergoing bariatric surgery: report of a working group of the nutrition committee of naspghan/ nachri. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):125-35.
- [55]Aills E. Blankenship J. Ruffington C, Furtado M. Parrott J. ASMBS allied health nutritional guidelines for the Surgical weight loss patient. SOARD, 2008;4(5):73-108.
- [56]Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley D McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient 2013 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists, the obesity society, and american society for metabolic and bariatric surgery. Obesity. 2013;21(1):1-27.
- [57]Grindel ME. Grindel CG. Nursing care of the person having bariatric surgery, Medsurg Nurs. 2006;15(3):129- 146.
- [58]Parkes, E. (2006). Nutritional management of patients after bariatric surgery. The American journal of the Medical sciences, 331(4), 207-213.
- [59]Alıcı S, Sarıkaya Ö. Sağlık Davranışlarının Geliştirilmesinde Yaşantılayarak Öğrenme Uygulaması. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 2009; 2(3): 95-101.
- [60] Gallagher Camden S. Shedding Health Risks with Bariatric Weight Loss Surgery Nursing 2009;39:3.
- [61]Grindel ME, Grindel CG. Nursing Care of the Person Having Bariatrics Surgery Medsurg Nursing 2006;15(3): 129-45.

- [62]Ide P, Farber E, Lautz D. Perioperative Nursing Care Of The Bariatric Surgical Patient AORN Journal. 2008; 88(1): 30-58.[65] Green N. Bariatric Surgery: An Overview. Nursing Standard, 2012; 26(36): 48-56.
- [63]Green N. Bariatric Surgery: An Overview. Nursing Standard, 2012; 26(36): 48-56.
- [64]Fencil JL, Walsh A, Vocke D. The Bariatric Patient: An Overview Of Perioperative Care. AORN Journal, 2015; 102(2): 116-31.
- [65]National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: The prevention, identification assessment and management of overweight and obesity in adults and children. Clinical guideline, 2006; No. 43. NICE, London 23.
- [66]Nail J, Perioperative nursing care of the patient undergoing bariatric revision surgery enhancing nursing care by crossmark understanding the bariatric patient's journey. Aorn Journal, 2013;97: (2), 214.
- [67]Drake DJ, McAuliffe MS, Edge MJ, Lopez CC. Postoperative Nursing Care of Patients After Bariatric Surgery. Perspectives, 2006;6(4): 4-7.
- [68]Dybec R. Intraoperative Positioning And Care Of The Obese Patient. Plast Surg Nurs, 2004;24(3):118-122.
- [69]Barth, M. M., Jenson, CE (2006). Postoperative nursing care of gastric bypass patients. Journal of Critical Care, 15(4), 378-387. Retrieved from <https://doi.org/104037/ajcc2006.15.4.378>. Erişim: 18.05.2023.
- [70]Burke KM, LeMone P. Mahn-Brown E. Medical-Surgical Nursing Care 2 Edition Philadelphia: WB Saunders Company: 2007.
- [71]Daniels J. Obesity. Ed. Dirksen L, Bucher H. Medical Surgical Nursing: Assesment and Management of Clinical Problems Nine edition, Canada: Elsevier Mosby. 2014. P.920-23.

Bölüm 56

Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) Mikroglia- Mast Hücrelerinin Rolü ve Nörodejeneratif Hastalıklar Açısından Önemi

Tansu KUŐAT¹

Emrah SUR²

1 Arş. Gör.; Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, tansukusat@karabuk.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7237-1562>

2 Prof. Dr.; Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Konya, Türkiye, emrahsur@selcuk.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-7424>

ÖZET

Nörodejeneratif hastalıklar, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve özellikle yaşlı popülasyonlarda görülme sıklığının artışına karşılık henüz etkili terapötik müdahale yöntemleri olmayan heterojen bir hastalık grubudur. Söz konusu hastalıklar, merkezi sinir sistemindeki (MSS) bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu (mast hücreleri ve mikroglialar) ve nöroinflamasyon ile karakterize edilmektedir. MSS'nin inflamatuvar efektör hücreleri olarak da bilinen mikroglialar ve mast hücrelerinin; bağışıklık gözetimi, nöronal sağlığın korunması, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda çok önemli rollere sahip olduğu bildirilmektedir. Nöroinflamasyonun ise başlangıçta MSS'de koruyucu bir yanıt olarak değerlendirildiği, ancak inflamatuvar yanıtların artışının zararlı ve özellikle nöronal rejenerasyonu engelleyici bir durum olarak görüldüğü belirtilmektedir. Yapılan son araştırmalara göre kronik nöroinflamasyon ve mast hücreleri ile mikrogliaların aktivasyon sürecinin; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Multipl skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz ve Hunhington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rolleri olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon sürecinde MSS'deki mast hücreleri ile mikroglialar arasındaki mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu derlemede, mast hücreleri ve mikroglialar özelinde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun histopatolojisi, söz konusu hücrelerin MSS'de üstlendikleri roller, nörodejeneratif hastalıklar açısından önemleri ve bu hücreleri hedeflemedeki perspektifleri kapsayan gelişmelerin genel bir bakış açısıyla sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: MSS, mast hücreleri, mikroglia, nörodejeneratif hastalıklar.

1. GİRİŞ

Nörobilim araştırmalarındaki son gelişmelerden biri, bağışıklık sistemi ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasında önemli ve ayrıntılı bir iletişim kanalının varlığının anlaşılması olmuştur. Söz konusu iletişimin ise büyük ölçüde proinflatuar sitokinlere bağlı olarak gerçekteştiği bildirilmiştir (Skaper, Giusti, & Facci, 2012). Sitokinler, farklı uyarılara yanıt olarak çeşitli hücreler tarafından salgılanan nispeten düşük moleküler ağırlığa sahip proteinler olarak tanımlanmıştır (Opal & DePalo, 2000; Yenisey, Aktoğu, Kalenci, & Erer, 2006). Konakçıda; inflamasyon, stres ve travmaya karşı verilen tepkileri düzenlemedeki görevlerinden dolayı proinflatuar sitokinlerin bu iletişimde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. MSS'de glial hücrelerden biri olan ve özellikle sistemin yerleşik makrofajları olarak bilinen mikrogliaların önemli bir proinflatuar mediatör kaynağı olduğu ve MSS ile ilgili patolojilerde temel rollere sahip olabileceği konusunda görüşler bulunmaktadır (Skaper & Facci, 2012).

Mikroglialar, MSS'nin doğuştan gelen bağışıklık hücreleridir ve MSS'yi enfeksiyöz/ enfeksiyöz olmayan doku hasarına karşı korumadaki rolleri açaşından kapsamlı bir şekilde incelenmişlerdir (Colonna & Butovsky, 2017; Sandhu & Kulka, 2021). Aktive edilmiş mikroglial hücreler sadece MSS sağlığının korunmasında yer almayıp, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde de merkezi bir rol oynadıkları için nöroinflamasyonun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedirler (Heneka et al., 2015; Labzin, Heneka, & Latz, 2018). Mikrogliaların, kronik ağrı (Milligan, Maier, & Watkins, 2003; Raghavendra & DeLeo, 2003) ve epilepsiden (Najjar, Pearlman, Miller, & Devinsky, 2011) Alzheimer (Cho et al., 2011; Sailasuta, Harris, Tran, & Ross, 2011), Parkinson (Barcia et al., 2011; Fellner, Jellinger, Wenning, & Stefanova, 2011) ile amiyotrofik lateral skleroz (Appel, Zhao, Beers, & Henkel, 2011) gibi nörodejeneratif hastalıklara kadar değişen koşullarda kardinal rollere sahip olabileceği ve hatta şizofreni, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklara (Hinwood, Morandini, Day, & Walker, 2012; Mitterauer, 2011) neden olabileceği bildirilmiştir. Mikroglia aracılı nöroinflamatuvar süreçlerin MSS yaşlanmasında da rol oynadığı düşünölmektedir (Rosano, Marsland, & Gianaros, 2012).

Aktive olmuş mikroglialar, proinflatuar mediatörleri salıvermelerinin yanı sıra diğer nöronal olmayan immün kökenli hücrelerden, özellikle mast hücrelerinden salınan proinflatuar sinyallere de yanıt veren hücrelerdir (Skaper & Facci, 2012; Skaper et al., 2012). Bu bağlamda son yıllarda yapılan çalışmalarda, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun modölatörleri olarak mast hücrelerine daha fazla odaklanılmıştır (Hendriksen, van Bergeijk, Oosting, &

Redegeld, 2017; Jones, Nair, & Gupta, 2019; Sandhu & Kulka, 2021; Skaper, Facci, Zusso, & Giusti, 2017).

Mast hücreleri doğuştan gelen bağışıklık sisteminin efektör hücreleridir. Mast hücrelerinin kemik iliğinde farklı bir prekürsörden köken aldığı (Chen, Grimbaldeston, Tsai, Weissman, & Galli, 2005), kök hücre faktörü ve çeşitli sitokinlerin etkisi altında olgunlaştığı tespit edilmiştir (Galli, Nakae, & Tsai, 2005). Söz konusu hücrelerin hemen hemen tüm organlar ve vaskularize dokularda dağılım gösterdiği (Gilfillan, Austin, & Metcalfe, 2011) ve özellikle deri, gastrointestinal sistem ile solunum sistemi gibi dış ortama yakın temas halinde olan bölgelerde bulunduğu belirlenmiştir. Mast hücreleri ayrıca periton, sinovyum, kıl folikülleri ve diğer birçok organın yerleşik hücreleri olarak kabul edilmektedir. Mast hücrelerinin de makrofajlar gibi birçok türün MSS'de ikamet ettikleri ve gelişme sırasında, bağlantı içinde oldukları penetran kan damarları yoluyla sisteme ulaştıkları bildirilmiştir (Lambracht-Hall, Dimitriadou, & Theoharides, 1990; Skaper & Facci, 2012).

Mast hücrelerinin sinir, damar ve bağışıklık sistemleri arasındaki iletişimde hem sensör hem de efektörler olarak görev aldıkları bildirilmiştir. Söz konusu hücrelerin enfeksiyon ve doku hasarına karşı savaş için acil bir şekilde konuşlandırılabilen, önceden oluşturulmuş ve önceden aktive edilmiş proinflamatuvar mediatörlerden oluşan bir donanıma sahip olduğu tespit edilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021; Wernersson & Pejler, 2014). Mast hücrelerinin, MSS patolojisinin bir sonucu olarak bariyerler tehlikeye girdiğinde kan-omurilik bariyeri (KOB) ve kan-beyin bariyerini (KBB) geçebildiği tespit edilmiştir (Dong, Zhang, & Qian, 2014).

Mast hücreleri ve mikroglialar arasında aktif bir etkileşim olduğu ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bu iki hücre tipinin, nöroenflamasyon ve nörodejenerasyona giden yolda iki ana unsur olduğu tespit edilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021; Skaper et al., 2012). Temelde inflamasyon, yaralanma ve enfeksiyonlara karşı gelişen koruyucu fizyolojik bir tepkidir. Bağışıklık sistemi tarafından geliştirilen söz konusu tepkinin, zararlı uyarınları uzaklaştırmak ve doku iyileşmesini başlatmak için önemli bir reaksiyon olduğu belirtilmiştir (Glass, Saijo, Winner, Marchetto, & Gage, 2010; Khansari & Sperlagh, 2012). MSS'de yaralanma veya hastalığa yanıt olarak meydana gelen benzer bir süreç, nöroinflamasyon olarak adlandırılır. Akut nöroinflamasyonda, mikrogliaların aktif hale geldiği, ölen hücrelerin fagositizla ortamdan temizlendiği ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakarak yaralanma alanını sınırladığı belirlenmiştir (Graeber, Li, & Rodriguez, 2011). Nöroinflamasyonun uzun sürmesi durumunda ise fizyolojik kontrol sınırlarının aşılması ve proinflamatuvar sinyal yolları, artan oksidatif stres ve yakındaki nöronların ölümü

gibi zararlı etkilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Nöroinflamasyonun, nörodejeneratif hastalığın ciddiyeti ve ilerlemesini etkileyen yaygın bir mekanizma olduğu ve bu nedenle nöroprotektif tedaviler için önemli bir hedef olarak görüldüğü bildirilmiştir (Dong et al., 2014; Frohman, Racke, & Raine, 2006).

2. MİKROGLİA

Mikroglialar; MSS'nin yerleşik, doğuştan gelen, immünkompetan ve fagositik hücreleri olarak bilinmektedir. Söz konusu hücreler, MSS'ye ait tüm organların parankimini kapsayan savunma ağındaki birincil yanıt verenler olarak değerlendirilmektedir (Chen & Trapp, 2016). Farelerde mikrogliaların gebeliğin ilk 1/3'lük döneminde yolk (yumurta sarısı) kesesindeki bir kök hücre popülasyonundan kaynaklandığı tespit edilmiştir (Chen & Trapp, 2016; Ginhoux et al., 2010). Mikroglial progenitörlerin beyindeki damar ağı tamamlanmadan ve KBB tam olarak oluşmadan önce fetal gelişim sırasında MSS'ye göç ettikleri ve kolonize oldukları bildirilmiştir. Gelişimini tamamlamış olan mikrogliaların tamamen gelişmiş KBB tarafından sınırlandırıldığı ve yaşam boyunca bölünme ve kendini yenileme yeteneğini koruyan otonom, uzun ömürlü bir hücre popülasyonu haline geldikleri belirlenmiştir (Ajami, Bennett, Krieger, Tetzlaff, & Rossi, 2007). Mikroglialar gibi karaciğerdeki Kupffer hücreleri, akciğerlerdeki alveoler makrofajlar ve epidermisteki Langerhans hücreleri gibi yerleşik makrofaj popülasyonları, intrauterin dönemde ekstraembriyal bir doku olan yumurta sarısı kesesinde primitif makrofajlardan gelişirler ve dolaşımdaki monositlerden bağımsız olarak tüm yaşam boyunca varlıklarını sürdürürler (Yona et al., 2013). Mikrogliaları diğer yerleşik makrofajlardan farklı kılan özelliklerinin ise karmaşık morfolojilere sahip olmaları gösterilmiştir (Chen & Trapp, 2016).

İlk kez del Rio-Hortega tarafından tanımlanan mikrogliaların, özellikle nöronal inflamasyon ile ilgili çok yönlü işlevlerini keşfetmeye yönelik yapılan çalışmalarda belirgin bir artış vardır. Mikroglialar, küçük hücre gövdesi ve oldukça dallanmış formdaki sitoplazmik uzantıları ile fizyolojik koşullar altında inaktif durumdadır. Söz konusu hücrelerin yaralanma veya patojen istilasını takip eden sürece yanıt olarak aktif fagositik mikroglialara (Stence, Waite, & Dailey, 2001) dönüştüğü, göç ettiği ve kemotaksis (Eugenín et al., 2001) olarak bilinen bir süreçle yaralanma bölgesinde toplandıkları tespit edilmiştir. İnaktif formlarından farklı olarak kısalmış sitoplazmik uzantıları ve amoeboid morfolojileri, aktif mikrogliaların, hem pro- hem de anti-inflamatuar molekülleri salgılama ve apoptotik hücreler ile kalıntıların fagositozla uzaklaştırma gibi fonksiyonlarını gerçekleştirme aşmasındaki tipik morfoljik değişimler olarak

karşımıza çıkmaktadır (Gehrmann, Matsumoto, & Kreutzberg, 1995; Neumann, Kotter, & Franklin, 2009). Aktif mikroglialar; Alzheimer hastalığı (Prokop, Miller, & Heppner, 2013), Parkinson hastalığı (Long-Smith, Sullivan, & Nolan, 2009) ve amiyotrofik lateral skleroz (Sargsyan, Monk, & Shaw, 2005) gibi nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere hemen hemen her tür nörolojik hastalıkta; multipl skleroz (MS) (Brown, 2001; Napoli & Neumann, 2010), inme (Yenari, Kauppinen, & Swanson, 2010), travmatik (Loane & Byrnes, 2010) ve radyasyona bağlı beyin hasarı (Chiang, McBride, & Withers, 1993) gibi enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda tespit edilmiştir (Fu, Shen, Xu, Luo, & Tang, 2014).

2.1. Mikroglialının Gelişimi, Lokalizasyonu ve Aktivasyonu

Memeli MSS, nöronlar ve glial hücreler olmak üzere iki büyük hücre popülasyonundan oluşur. MSS'de bulunan birkaç glia türünden biri olarak bilinen mikroglialar, hem gelişimsel kökenleri hem de işlevleri açısından benzersiz bir popülasyonu temsil eden, yetişkin beyin hücrelerinin %5-15'ini oluşturan ve farklı beyin bölgeleri arasında değişen yoğunluklarla nöral parankimi kaplayan hücrelerdir (Sierra et al., 2016). Diğer miyeloid popülasyonlar ve nöroektodermden türetilen diğer tüm MSS hücrelerinden farklı olarak mikroglialar, mezodermden köken alan bir hücre popülasyonudur (Hoeffel & Ginhoux, 2015; McKercher et al., 1996; Monier et al., 2007; Parkhurst & Gan, 2010; Thion & Garel, 2017). Sinirsel kökenleri olmadıkları iyi bilinse de mikrogliaların kesin kökenlerinin ne olduğuna dair bilginin edinilmesi uzun süre devam eden tartışmaların merkezinde kalmıştır (Thion & Garel, 2017). Son araştırmalarda, mikrogliaların büyük ölçüde, çoğu omurgalı türünde ortak bir özellik olan yumurta sarısı kesesinde üretilen erken eritro-miyeloid progenitörlerden (EMP'ler) köken aldığı belirlenmiştir (Prinz, Erny, & Hagemeyer, 2017). Zebra balığında başka bir mikroglia kaynağının tanımlandığı (Xu et al., 2015), ancak bugüne kadar memelilerde eşdeğerinin olmadığı bildirilmiştir. Söz konusu köken sayesinde mikrogliaların, periferik organ sistemlerinde yerleşik doku makrofajları ile pek çok ortak noktayı paylaştığı belirtilmiştir (Parkhurst & Gan, 2010; Ransohoff & Perry, 2009).

Farelerde, EMP'lerin tüm embriyo içinde göç ettiği ve mikrogliaların, nöron ve diğer glial hücreler henüz üretilmeye başladığında meninksler ve ventriküller yoluyla MSS'ye girmeye başladığı tespit edilmiştir (Rossi, Casano, Henke, Richter, & Peri, 2015; Swinnen et al., 2013). Bu nedenle, sinir devreleri oluşmaya başladığında mikrogliaların MSS parankiminde bulunduğu belirlenmiştir (Swinnen et al., 2013; Verney, Monier, Fallet-Bianco, & Gressens, 2010). KBB'nin gelişimini tamamlamasının ardından, mikrogliaların mevcut yerlerinde

çoğaldığı ve sabit durumda dolaşımdaki monositlerin katkısı olmadan kendini yenilediği düşünülmektedir (Réu et al., 2017).

Farelerde mikrogliaların, doğumdan sonraki ikinci haftanın sonuna kadar MSS'yi aşamalı olarak kolonize ettiği belirlenmiştir. Mikrogliaların, bu gelişimsel sürecinde amoeboid formdan dallanmış forma kadar oldukça heterojen morfolojiler gösterdiği belirlenmiştir (Swinnen et al., 2013; Verney et al., 2010), Söz konusu durumun ise bu hücrelerin fizyolojik koşullarda birden fazla fonksiyonlarının olabileceğini düşündürmektedir. Mikrogliaların yetişkinlerdeki nispeten tekdüze dağılımlarının aksine, embriyonik mikrogliaların programlanmış hücre ölümünden progenitör nişlerin varlığına, spesifik aksonal yolların oluşumuna, morfolojik sınırlara ve ayrıca göç eden hücre akışlarına kadar çeşitli süreçlerle örtüşen spesifik lokalizasyonlar gösterdiği bildirilmiştir. Kemirgenlerde ve primatlarda genel olarak mikrogliaların düzensiz dağılım gösterdiği ve dağılımında türe özgü farklılıklar bulunduğu tespit edilmiştir (Cunningham, Martínez-Cerdeño, & Noctor, 2013; Thion & Garel, 2017; Verney et al., 2010).

Hem farelerde hem de insanlarda, mikrogliaların doğumdan sonra MSS'nin tüm bölgelerinde bulunabileceği, MSS'nin toplam hücresel yapısının büyük bir bölümünü oluşturduğu ve bu oranın %12 düzeylerinde olabileceği düşünülmektedir (Lawson, Perry, Dri, & Gordon, 1990; Parkhurst & Gan, 2010). Periferik makrofajlara benzer şekilde mikrogliaların da kısmen içinde yer aldıkları dokunun durumuna bağlı olarak hem morfolojide hem de aktivitede dikkate değer değişiklikler sergiledikleri bildirilmiştir (Lynch, 2009; Parkhurst & Gan, 2010; Ransohoff & Perry, 2009).

Mikrogliaların, plazma membranlarında kendilerine özgü patolojik reseptör donanımına sahip olmalarından dolayı homeostazisteki herhangi bir değişikliğin, söz konusu hücrelerde aktivasyon ve farklı fenotiplere geçişlere yol açtığı tespit edilmiştir (Hanisch & Kettenmann, 2007; Labzin et al., 2018). Yapılan çok sayıdaki araştırmada, patolojik koşullar altında mikrogliaların bir savunma programını etkinleştirdiği ve homeostatik durumdan hastalıkla ilişkili duruma geçiş yaptığı, hastalığın ilerlemesi sırasında ise kontrolü kaybedebilecekleri ve söz konusu durumda MSS için işlevsiz ve yıkıcı bir hale gelerek nörodejeneratif duruma geçebilecekleri gösterilmiştir (Butovsky & Weiner, 2018; Sandhu & Kulka, 2021).

2.2. Mikroglia Heterojenitesi

Mikroglialar, yaralanma ve hastalığa verilen yanıtı düzenleyen, gelişim ve yaşam boyunca kritik işlevlerde görev alan hücrelerdir (Hammond, Manek, Kerr, Macauley, & Plemel, 2021; Healy, Zia, & Plemel, 2022). Mikrogliaların gelişim

sürecinde ve hastalık sırasında genellikle protein veya gen ekspresyon kalıplarıyla tanımlanan hücrel durumlarını/fenotiplerini değiştirdiği bildirilmiştir (Masuda, Sankowski, Staszewski, & Prinz, 2020; Zia et al., 2020). Mikrogliaların, diğer miyeloid olmayan MSS hücrelerine göre daha fazla eksprese edildiği, 1000'den fazla sayıda reseptör sistemini eksprese ettiği ve bu durumun da onları hücre dışı ortama karşı son derece hassas hale getirdiği tespit edilmiştir (Hickman et al., 2013). Söz konusu yüksek duyarlılık nedeniyle çevresel koşulların mikrogliaı değiştirebileceği düşünülmektedir. Mikrogliaların aynı zamanda hem yumurta sarısı kesesi hem de erken fetal monositler dahil olmak üzere farklı kaynaklardan köken aldığı ve bunların da çevresel sinyallere farklı tepkiler verebileceği bildirilmiştir (Healy et al., 2022).

Yaralanma ve hastalık sırasında, mikrogliaların çok çeşitli fenotiplere sahip olabileceği belirlenmiştir. Mikrogliaların monosit türevli makrofajlar, MSS meningeal ve perivasküler makrofajlar gibi fenotipik olarak benzer miyeloid hücrelerle birlikte karmaşık ve tam olarak anlaşılabilen rollere sahip olduğu bildirilmiştir. Mikroglia ve makrofajların miyelin rejenerasyonunu (Lloyd et al., 2019) düzenlediği ve beyaz cevherde neonatal aksonal rejenerasyonu (Li et al., 2020) desteklediği bildirilirken; söz konusu hücrelerin aynı zamanda otoimmün nörotoksikite ve demiyelinizasyona da neden oldukları için rollerinin karmaşık olduğu net bir şekilde anlaşılmıştır (Goldmann et al., 2013). Mikrogliaların patogenezi ilerletici veya engelleyici sonuçlara nasıl katkıda bulunduğu konusunun ise hala belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir. Genel anlamda ve çok önemli olarak bazı mikroglia fenotiplerinin nörotoksik olabilirken, diğer fenotiplerin yenilenmeyi destekleyebileceği bildirilmiştir (Healy et al., 2022).

Mikrogliaların, makrofajlara benzerliklerine dayanarak yapılan çalışmalarda, söz konusu hücrelerin nörotoksik veya rejeneratif fenotiplerini açıklayabilmek amacıyla MSS dışı dokulardaki makrofaj aktivasyon durumlarını tanımlamak için kullanılan sınıflandırmalar mikroglialara uygulanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre başlangıçta mikroglialar; homeostatik koşullar altında "dinlenme", proinflamatuar koşullar altında M1 (klasik olarak aktif) veya antiinflamatuar koşullar altında M2 (alternatif olarak aktif) olarak kategorize edilmiştir (Amor et al., 2022; Colton, 2009). Bununla birlikte, ileri analiz tekniklerinin kullanılmasıyla yapılan çalışmalarda, M1 veya M2 fenotiplerinin in vivo mikroglialarda var olup olmadığının tam olarak belirlenemediği bildirilmiştir (Amor et al., 2022; Healy et al., 2022; Ransohoff, 2016). Bu nedenle, herhangi bir varsayılan rejeneratif veya sitotoksik mikroglial durumun özellikleri henüz belirlenememiştir. Ancak in vivo mikrogliaların, hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar belirteçleri eksprese eden ara fenotiplere sahip olduğu (Kim,

Nakamura, & Hsieh, 2016), söz konusu durumun ise daha karmaşık bir profil sergilediği düşünülmüştür (Amor et al., 2022).

Proteomik ve tek hücre/çekirdek RNA-seq analizlerinin kullanıldığı çalışmalarda, mikroglia heterojenitesinin çok daha çeşitli olduğu ve bu heterojenliğin MSS, yaş ve yaralanma tipindeki bölgesel farklılıklardan etkilendiği kavramı desteklenmiştir (Amor et al., 2022). Transkripsiyon seviyesindeki mikroglia heterojenliğinin belirlenmesiyle sonuçlanan çalışmalarda, öncelikle transkripsiyonel heterojenliğin fonksiyonel heterojenliği doğurduğu çıkarımının yapılması büyük bir ilgi uyandırmıştır. Söz konusu çıkarımların, mikrogliaların hastalık ve yaralanmalarda oynadığı rolleri anlamamıza yardımcı olacağı umut edilmektedir ve bu çeşitli mikroglial fenotipler arasındaki fonksiyonel farklılıkları aydınlatmanın gelecekteki çalışmalar için gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, heterojenite kavramının daha net bir şekilde anlaşılmasının nörolojik durumların potansiyel tedavisi için büyük önem taşıdığı bildirilmektedir (Healy et al., 2022).

2.3. Mikroglialının MSS Homeostazisindeki Rolü

Mikroglialar, MSS gelişiminin tüm aşamalarında çeşitli fizyolojik işlevlere sahip hücrelerdir. Mikrogliaların dinamik bir hücre popülasyonundan oluştuğu (Nimmerjahn, Kirchhoff, & Helmchen, 2005), MSS'deki hemen hemen tüm hücre tipleri ile etkileşime girdiği ve bu nedenle çeşitli gelişim süreçleri ile MSS homeostazisinin korunmasına aracılık ettiği bildirilmiştir. Mikrogliaların homeostazisi sağlamaya yönelik fonksiyonları şu şekilde özetlenmiştir (Gogoleva, Drutskaya, & Atretkhany, 2019):

- Mikrogliaların; MSS gelişiminin erken dönemlerinde ve yetişkin beyninde, fagositozla ölmekte olan nöronları ortadan kaldırarak nörojenezi kontrol edebileceği bildirilmiştir. Söz konusu hücrelerin sadece fagositozu değil, aynı zamanda sinir büyüme faktör (nerve growth faktör-NGF) (Frade & Barde, 1998) ve tümör nekroz faktör (TNF) (Sedel, Béchade, Vyas, & Triller, 2004) gibi çözünür faktörlerin salgılanması ve reaktif oksijen türlerinin üretimi (Marin-Teva et al., 2004) ile nöronların ve nöral öncüllerin programlanmış hücre ölümünü de düzenleyebileceği belirtilmiştir.
- Mikrogliaların sinaptik eliminasyon olarak bilinen süreçte yer aldığı tespit edilmiştir (Paolicelli et al., 2011). Söz konusu sürecin ise nöral iletimlerin etkinliğini artırmak için gerekli olan sinaptik yapıların ortadan kaldırılmasıyla karakterize edildiği bildirilmiştir. Anormal sinaptik budamanın şizofreni ve otizm gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilebileceği görüşü belirtilmiştir (Sellgren et al., 2019).

- Mikrogliaların öğrenme ve hafızanın hücresel temeli olan sinaptik plastisite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rogers et al., 2011). Aynı zamanda mikrogliaların çeşitli nörotrofik faktörleri, özellikle sinaptik yeniden yapılanmanın önemli bir düzenleyicisi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (Brain Derived Neurotrophic Factor-BDNF) de salgılayabileceği bildirilmiştir. Birlikte ele alındığında, MSS'de mikrogliaların; homeostaz, nörojeniz, sinapsların oluşumu ve ortadan kaldırılmasının yanı sıra bilişsel işlevlerin oluşumunda aktif olarak yer aldığı belirlenmiştir (Gogoleva et al., 2019).

3. MAST HÜCRELERİ

Mast hücreleri, memeli ve memeli olmayan (Baccari, Pinelli, Santillo, Minucci, & Rastogi, 2011) omurgalılarda bulunan bağ dokunun en iri hücrelerinden biridir (Ribatti, 2018). Mast hücrelerinin hemen hemen tüm organ ve vaskülarize dokularda çok sayıda bulunduğu ve tamamının tek bir organda toplanmış olsaydı muhtemelen dalak büyüklüğünde olabileceği belirtilmiştir (Bradding & Holgate, 1999; Ribatti, 2018; Sandhu & Kulka, 2021). Mast hücreleri ilk olarak Nobel ödülüne layık görülen Ehrlich (1878) tarafından, benzersiz boyanma özellikleri ve büyük sitoplazmik metakromatik granülleri temelinde tanımlanmış ve söz konusu hücrelere Almanca'da iyi beslenmiş hücreler anlamına gelen "Mastzelle" adı verilmiştir (Beaven, 2009; Sandhu & Kulka, 2021).

Keşfedilmelerinden günümüze kadar geçen zaman diliminde, mast hücrelerinin tanımlanması için temel kriter, söz konusu hücrelerin çeşitli katyonik boyaların kullanımıyla klasik metakromatik boyanmasını sağlayan ve kolayca görselleştirilen salgı granüllerinin varlığı olmuştur (Wernersson & Pejler, 2014). Metakromatik boyama, mast hücrelerinin saptanmasında önemlidir ve bu amaçla rutin bir boyama yöntemi olarak tavsiye edilmektedir. Metakromazi ve metakromatik boyama terimi ilk kez Ackroyd tarafından, boyanmakta olan yapının boyanın kendisinden farklı bir renge büründüğünü belirtmek için kullanılmıştır (Ribatti, 2018). Olgun mast hücrelerinin sitoplazmasının büyük bir bölümünü işgal eden elektron yoğun lizozom benzeri salgı granüllerinde (salgı lizozomları olarak da bilinir) bulunan biyolojik olarak aktif mediatörler, doğası gereği asidiktir ve bazik boyalarla boyandığında metakromazi özelliği göstermektedir (Kelek, Çimenoglu, & Çinar, 2011; Wernersson & Pejler, 2014). Toluidin mavisi en sık kullanılan metakromatik boyalardan biri olup mast hücre granüllerinin kırmızı-mor veya mor boyanmasını sağlamaktadır (Atiakshin, Samoilova, Buchwalow, Boecker, & Tiemann, 2017; Shukla, Veerappan, Whittimore, Miller, & Youngberg, 2005; Tikoo et al., 2018).

Olgun mast hücreleri çoğu dokuda, özellikle deri ve mukozal dokular gibi konak-çevre arayüzlerine yakın bölgelerde bol miktarda bulunmaktadır. Bu yerleşimleri nedeniyle mast hücreleri, dış kaynaklı patojenlere ve diğer çevresel saldırılara karşı ilk savunma hattını oluşturan hücreler arasında yer alırlar (Marshall, 2004; St John & Abraham, 2013; Wernersson & Pejler, 2014). İnsanlarda deri, akciğer ve bağırsak mast hücreleri hakkında birçok bilgiye sahip olunurken, MSS'deki mast hücreleri hakkında kısıtlı bilgilerin mevcut olduğu belirtilmektedir (Janssens et al., 2005). Deri ve bağırsakla karşılaştırıldığında, MSS'de nispeten daha az sayıda olmalarına karşın mast hücrelerinin MSS'de sürekli olarak iç ve dış uyaranlara tepki veren dinamik hücreler olduğu bildirilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021; Silver, Silverman, Vitković, & Lederhendler, 1996). Mast hücreleri tipik olarak üçüncü ventrikül, koroid pleksus ve leptomeninkslerin çevresinde tespit edilmiştir. MSS'ye ait dokuların parankiminde, esas olarak hipokampus ve talamik-hipotalamik bölgede bulunduğu bildirilmiştir (Florenzano & Bentivoglio, 2000; Khalil et al., 2007; Sandhu & Kulka, 2021; Silver et al., 1996). Mast hücreleri ayrıca dördüncü ventrikülün arka ucundaki medulla oblongatanın dorsal yüzeyinde yer alan ve kusmayı tetikleyen şemoreseptörük bir bölge olan area postrema (AP) da bulunurlar. AP, beyin paranzimi ile BOS içeren ventriküller arasında yer alan ve sirkumventrikuler organ olarak isimlendirilen bir bölgedir (Miller & Leslie, 1994; Porzionato, Macchi, Parenti, & De Caro, 2004).

Keşfedilmelerinden bu yana, mast hücrelerinin çeşitli fizyolojik ve patojenik süreçlerde yer aldığı belirlenmiştir. Ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının efektör hücreleri olarak tanınmalarına rağmen, immün sistemi modüle eden bir dizi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatör salan immünomodülatör hücreler olarak da önemli rollerinin olduğu bilinmektedir (Khokhar & Akin, 2020).

3.1. Mast Hücrelerinin Gelişimi, Lokalizasyonu ve Aktivasyonu

Mast hücreleri, kemik iliğinden köken alan CD34+/CD117+ progenitör hücrelerinden gelişen, kan dolaşımı yoluyla farklı dokulara göç eden hematopoietik soya sahip hücreler olarak tanımlanmıştır (Bhuiyan, Chen, Karim, Dong, & Qian, 2021; Dahlin & Hallgren, 2015; Ribatti, 2016). Mast hücre progenitörleri kemik iliğinden çıktıktan sonra, çeşitli dokulara girmeden önce kan dolaşımında yerel büyüme faktörlerinin, özellikle kök hücre faktörü (Stem Cell Factor; SCF; KIT ligandı olarak da bilinir) ve interlökin-3'ün (IL-3) etkisi altında olgun mast hücrelerine dönüşürler (Gurish & Austen, 2012). Olgun mast hücrelerinin çok sayıda proinflamatuvar mediatör madde salma kapasitesine sahip olduğu (Amin, 2012; Dahlin et al., 2016) ve söz konusu mediatörlerin ise

bağışıklık sistemi ile enterik sinir sistemleri arasında bağlantıyı sağladıkları bilinmektedir (Bhuiyan et al., 2021).

Mast hücrelerinin; istilacı patojenler, alerjenler, çevresel antijenler ve toksinlere karşı birinci basamak savunma mekanizmasını oluşturduğu (Rao & Brown, 2008; Weller, Collington, Williams, & Lamb, 2011) ve önemli sayıda salgı granülü ürettikleri gösterilmiştir (Bhuiyan et al., 2021). Söz konusu granüllerin biyoaktif aminler, proteoglikanlar ve proteazlar açısından zengin olduğu bildirilmiştir (Gilfillan et al., 2011; Metcalfe, Baram, & Mekori, 1997). Klinik olarak, granüllerde bulunan en önemli biyoaktif amin histamindir (Gilfillan et al., 2011). Serotonin (5-hidroksitriptamin) ise fare mast hücre granüllerinde nispeten bol miktarda bulunurken insan mast hücre granüllerinde çok az miktarda bulunduğu bildirilmektedir (Kushnir-Sukhov, Brown, Wu, Kirshenbaum, & Metcalfe, 2007). Proteazların, mast hücre granüllerinde bulunan ana proteinler olduğu ve granülün toplam protein içeriğinin %50 kadarını temsil ettiği bildirilmiştir (Gilfillan et al., 2011; Stevens & Adachi, 2007). İnsan mast hücrelerinde bulunan başlıca proteaz, triptaz'dır (Schwartz, 1994). Kimaz aynı zamanda mast hücrelerinin belirli alt popülasyonlarında önemli miktarlarda mevcuttur ve insan mast hücrelerinde triptaz ve kimazın nispi bolluğu, belirli mast hücresi fenotiplerini tanımlamak için kullanılmıştır (Irani & Schwartz, 1994). Granülle ilişkili proteazların, proteoglikanlarla kompleks oluşturduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda mast hücre granüllerinde bulunan heparin, proteazları stabilize etmede görevli proteoglikanlara olarak örnek gösterilmiştir (Stevens & Adachi, 2007).

Mast hücrelerinin genellikle mukozal membranlar, damarlar ve epitele yakın bölgelerde lokalize olduğu bildirilmiştir. Söz konusu hücrelerin, dolaşım ve gastrointestinal sistemde de yer aldığı belirlenmiştir (Bhuiyan et al., 2021). Mast hücrelerinin, birden fazla işlevi yerine getiren tamamlayıcı proteinleri aktive etmek amacıyla mukozal membranların yüzeyinde bulunduğu belirlenmiştir (Dahlin et al., 2016). Tamamlayıcı proteinlerden gelen iletim sinyalleri, mast hücrelerini aktive eder ve yüksek afiniteli IgE reseptörleri (FcεRI), IgG reseptörleri (FcγRIII), kompleman reseptörleri, kök hücre faktörü reseptörleri (KIT), ligand, nöropeptit ve Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi reseptörlerle etkileşime girer (Galli et al., 2005). Patojenler, stres ve alerjik uyarıların mast hücrelerini aktive ettiği ve aktive olan mast hücrelerinin söz konusu uyarılara karşı verdiği hızlı yanıtın degranülasyon olarak adlandırıldığı bildirilmiştir. Degranülasyon; ekzositoz ile sitoplazmik granül içeriğinin hücre dışı ortama ekstrüzyonu ile karakterize edilen bir işlemdir. Söz konusu süreçte histamin, serotonin, TNF-α, proteoglikanlar, proinflamatuvar sitokinler ve nörosensitize edici moleküller gibi granüllerde depolanmış mediatör serbest bırakılır. Bu

moleküllerin bazılarının sinir sistemi tarafından üretildiği ve nöroinflamasyon ile nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Bhuiyan et al., 2021).

3.2. Mast Hücre Heterojenitesi

Mast hücrelerinde; yerleşim, histokimyasal boyama, proteaz içeriği, seçilen sekretagolar ve antialerjik ilaçlara karşı reaktivitelere farklılıklara bağlı olarak heterojenite kavramı oluşmuştur. Bu bağlamda kemirgenlerde; mukozal/atipik (Mucosal Mast Cells-MMC) ve bağ dokusu/tipik (Connective Tissue Mast Cells-CTMC) olmak üzere iki ana mast hücresi alt tipi tanımlanmıştır (Moon et al., 2010). CTMC alt popülasyonuna ait mast hücrelerinin mukozaların daha derin bölümleri, deri ve seröz membranlarda yerleştiği; MMC alt popülasyonun ise mukozaların daha yüzeysel kısımlarında bulunduğu bildirilmiştir (Atiakshin et al., 2017; Eren, Aştı, Kurtdere, Sandıkçı, & Sur, 1999; Kitamura, Oboki, & Ito, 2007). CTMC ve MMC'lerin; granül proteaz ekspresyonları, reseptör seviyeleri ve diğer birçok yönden büyük farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Söz konusu farklılıkların ise bunların kısmen de olsa farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip olduklarını göstermesi bakımından önemli olduğu vurgulanmıştır (Akula et al., 2020).

İnsan mast hücrelerinin de heterojenite sergilediği ve serin proteaz içeriklerine göre triptaz, kimaz veya hem triptaz hem de kimaz pozitif mast hücreleri olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir (Irani & Schwartz, 1994; Welle, 1997). Triptaz pozitif mast hücreleri, kemirgenlerdeki MMC ile bazı özellikleri, triptaz ve kimaz pozitif hücrelerin ise kemirgen CTMC ile bazı özellikleri paylaştığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, insanlarda doku dağılımını kemirgenlerde olduğu kadar net bir şekilde sınırlandırılmamıştır ve çoğu insan dokusunda karışık bir mast hücre popülasyonu olduğu belirtilmiştir (Moon et al., 2010; Welle, 1997).

3.3. Mast Hücrelerinin Fonksiyonları

Mast hücrelerinin epitel, endotel ve sinir sisteminde hem immünomodülatör hem de fizyolojik fonksiyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Vücutta yaygın dağılımlarının olması, mast hücrelerini yalnızca bağışıklık sisteminin bir parçası olarak değil, aynı zamanda birçok biyolojik sürece ve homeostazisin sürdürülmesine katkı sağlayan özel bir konuma yerleştirmektedir (da Silva, Jamur, & Oliver, 2014; Weller et al., 2011).

Günümüzde mast hücreleri, çeşitli sağlık ve hastalık durumlarında görev alan ve çoklu rollere sahip bağışıklık hücreleri olarak bilinmektedir. Mast hücre olgunlaşması, fenotipi ve işlevinin yerel mikroçevrenin doğrudan bir sonucu olduğu ve bir dizi biyolojik olarak aktif mediatörün salınması yoluyla çeşitli

uyaranları spesifik olarak tanıma ve yanıt verme yetenekleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. (Galli, Borregaard, & Wynn, 2011). Mast hücrelerinin yaygın doku dağılımı ve çok yönlü işlevlere sahip olmasının, fizyolojik ve immünolojik tepkilerde yer alan diğer hücrelerle iletişim kurarak çevresel değişikliklere yanıt verme potansiyeli sağladığı bildirilmiştir. Mast hücrelerinin; doku onarımı, yara iyileşmesi ve anjiyogenez gibi fizyolojik süreçlerdeki rollerine ek olarak, bağışıklık toleransı da dahil olmak üzere doğal ve kazanılmış bağışıklıkta da çok önemli bir role sahip olduğu görüşü giderek önem kazanmaktadır (da Silva et al., 2014).

Mast hücreleri mikroçevre ile hızlı bir şekilde etkileşime girerek biyolojik olarak aktif bir takım mediatörlerin salgılayıcıları. Bu nedenle mast hücre fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın ciddi zararlar görebileceği hassas bir dengenin olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla mast hücrelerinin çeşitli kronik alerjik/inflamatuvar bozukluklar, kanser, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (da Silva et al., 2014; Rao & Brown, 2008). Söz konusu durum nedeniyle pek çok hastalık için mast hücrelerinin katkıları değerlendirmelerde odak noktası olmaya devam etmektedir (da Silva et al., 2014). Bu bağlamda, mast hücrelerinin sağlık ve hastalığıdaki fonksiyonları Tablo 1’de özetlenmiştir (Rao & Brown, 2008).

Tablo 1: Mast Hücrelerinin Sağlık ve Hastalığıdaki Fonksiyonları

Fizyolojik Fonksiyonlar	Patolojik Fonksiyonlar
Yara iyileşmesi Kıl folikül döngüsü Doku onarımı (Kemığın yeniden şekillenmesi)	Stres kaynaklı inflamasyonun desteklenmesi
Epitel hücre proliferasyonu	Alerjik reaksiyonlar ve astım
Anjiogenezin İndüklenmesi	Otoimmün hastalıklar
Gastrointestinal kanalda iyon transportu, sekresyon ve motilitenin düzenlenmesi	Kanser/tümör
Toksin degradasyonu ve homeostazi	Kardiyovasküler hastalıklar
Bakteri, virüs ve parazitlere karşı konak savunması	Nörodejeneratif hastalıklar
İmmün tolerans	HIV için rezervuar görevi, latent enfeksiyon sırasında viral replikasyonu indükleme

Kaynak: (Rao & Brown, 2008).

4. NÖROİNFLAMASYON/NÖRODEJENERASYONDA MİKROGLİYA VE MAST HÜCRE ETKİLEŞİMLERİ

Mast hücreleri ve mikroglialar, MSS'de birbirine yakın olarak bulunan ve aktif iletişimi kolaylaştıran hücreler olarak bilinmektedir. Söz konusu hücreler arasındaki etkileşimlerin hem tek yönlü hem de çift yönlü olabilen karmaşık bir iletişim olduğu bildirilmiştir. In vitro araştırmalarda, mast hücreleri ve mikrogliaların etkileşime girebileceği çeşitli mediatörler ve moleküler mekanizmalar tespit edilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021).

Aktive edilmiş mikroglialar tarafından, IL-6 ve kemokin (C-C motif) ligand 5'in (CCL5) salınırıldığı, söz konusu sekresyon sonucunda ise mast hücreleri üzerindeki toll benzeri reseptörlerin (TLR-Toll Like Receptor) yüzey ekspresyon seviyelerinin etkilenerek mast hücrelerinin endotoksinlere yanıt verme yeteneğinin modüle edildiği bildirilmiştir (Jones et al., 2019; Pietrzak, Wierzbicki, Wiktorska, & Brzezińska-Błaszczak, 2011). Mast hücreleri tarafından CCL5 salınmasının ise mikroglial hücrelerde proinflamatuvar yanıtları indüklediği tespit edilmiştir (Jones et al., 2019; Škuljec et al., 2011). Mast hücrelerinden salınan triptazın, mikroglialar üzerindeki proteinazla aktive olan reseptör 2'yi (PAR2) aktive edebileceği, söz konusu aktivasyonun da mikroglialardan TNF- α , IL-6 ve ROS gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olacağı bildirilirken (Jones et al., 2019; Silver & Curley, 2013); mikroglial hücrelerden salınan IL-6 ve TNF- α 'nın ise mast hücrelerinde PAR2 ekspresyonunun artışına ve mast hücre aktivasyonuna neden olduğu belirlenmiştir (Jones et al., 2019; Zhang, Yang, & He, 2010).

Yapılan bir dizi çalışmada, nöroinflamasyonun başlatılması ve yayılmasının, söz konusu hücre tipleri arasındaki etkileşimlere dayandığı gösterilmiştir. Mast hücrelerinin, T ve B lenfositleri gibi diğer immünkompetan hücrelerle iletişim kurmalarına izin veren, onları doğuştan ve kazanılmış bağışıklık arasında ana köprü olarak konumlandıran birkaç uyarıcı ve inhibe edici yüzey moleküllerini de eksprese ettiği bildirilmiştir (Galli, Grimaldeston, & Tsai, 2008; Mukai, Tsai, Saito, & Galli, 2018). MSS'deki mast hücre aktivasyonunun ise fenotipik değişiklikler ve mikroglial hücrelerin aktivasyonuna neden olabilen histaminin salınmasını gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Frick, Rapanelli, Abbasi, Ohtsu, & Pittenger, 2016). Histamin; doğuştan gelen bağışıklık hücreleri, nöronlar ve endotel hücreleri üzerinde eksprese edilen dört tip reseptör aracılığıyla sinyal göndererek işlevlerini yerine getirmektedir (Panula & Nuutinen, 2013). Dört tip histamin reseptörünün mikroglial hücreler tarafından da eksprese edildiği ve mikroglia aracılı nöroinflamasyonu modüle edebileceği belirtilmiştir (Barata-Antunes, Cristóvão, Pires, Rocha, & Bernardino, 2017). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakılarak histaminin, kendi başına bir proinflamatuvar yanıtı

tetiklediği ve inflamatuvar koşullar altında antiinflamatuvar yanıtı etkinleştirdiği, mikrogliyal kaynaklı inflamasyonu azalttığı ve nöroproteksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021).

Yapılan çalışmalarda, çok sayıda molekül ve reseptörün, mikrogliya-mast hücre etkileşimlerinde yer alabileceği sonucuna varılmıştır (Dong et al., 2014; Silver & Curley, 2013; Skaper, Facci, & Giusti, 2014). Bu çok çeşitli potansiyel çift yönlü iletişim, mast hücreleri ve mikrogliaların nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu etkileyen süreçte birlikte etkili olabileceklerini düşündürmektedir (Hendriksen et al., 2017).

5. MİKROGLİA VE MAST HÜCRELERİNİN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Nörodejeneratif hastalıklar dünya çapında milyonlarca insanı ve yaşlanan toplulukları diğer demografik özelliklerden daha fazla etkileyen hastalık grubu olarak bilinmektedir (Bhuiyan et al., 2021; Katsnelson, De Strooper, & Zoghbi, 2016; Partridge, Deelen, & Slagboom, 2018). Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi en yaygın nörodejeneratif hastalıklar, beyindeki nöronların ölümüyle ilişkili ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. Ölümcül seyreden nörodejeneratif hastalıkların artan prevalansının küresel bir sorun olarak görüldüğü ve uzun yıllardır söz konusu hastalıklar için etkili tedaviler geliştirme konusunda bilimsel çalışmaların yoğunluk kazandığı bildirilmektedir. Söz konusu hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, nörodejeneratif hastalıklara katkıda bulunan kesin moleküler mekanizmaların büyük ölçüde belirsiz kaldığı ve yeterince anlaşılamadığı vurgulanmıştır (Bhuiyan et al., 2021).

Günümüzde yapılan araştırmalarda, inflamatuvar ve nöroimmün mekanizmalar arasındaki hassas dengenin bozulmasının, nörodejeneratif hastalığın ilerlemesine neden olabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır (Bhuiyan et al., 2021; Scheiblich, Trombly, Ramirez, & Heneka, 2020). Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların tipik bir özelliği olarak görülmektedir (Bhuiyan et al., 2021; Guzman-Martinez et al., 2019; Stephenson, Nutma, van der Valk, & Amor, 2018). Bu anlamda, nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon kavramları ile söz konusu durumlarda görevli hücrelere odaklanmanın doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Mikroglialar, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olarak bilinmektedir. Bu hücrelerin MSS'yi enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan doku hasarlarına karşı korudukları uzun süredir bilinen ve üzerinde çok çalışılan bir konudur (Colonna & Butovsky, 2017; Sandhu & Kulka, 2021). Aktive edilmiş mikrogliyal hücrelerin, sadece MSS'nin korunmasında yer almadıkları, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde de merkezi bir

rol oynadıkları için nöroinflamasyonun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Heneka et al., 2015; Labzin et al., 2018). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun modülatörleri olarak mast hücreleri üzerinde daha fazla durulmuştur (Hendriksen et al., 2017; Jones et al., 2019; Skaper et al., 2017).

İnflamatuvar efektör hücreler olarak da bilinen mast hücreleri, nörodejeneratif hastalıkları tetikleyen ve nöroinflamasyonda kritik rol oynayan bağışıklık sistemi hücreleridir (Hendriksen et al., 2017; Mittal, Sagi, Gupta, & Gupta, 2019). Söz konusu hücrelerin sinir, bağışıklık ve endokrin sistemleri arasındaki çift yönlü etkileşimi destekleyen nöro-immüno-endokrin süper karmaşık ağların ana düzenleyicisi olarak hareket ettiği bildirilmiştir (Bhuiyan et al., 2021; Traina, 2017). Yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin; nörotransmitterler, sitokinler, kemokinler, lipid türevli faktörler, nöropeptitler ve hormonlar dahil olmak üzere çok sayıda aracının salgılanması yoluyla doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklığı düzenleyebileceği tespit edilmiştir (Forsythe, 2019; Galli et al., 2008). Bu mediatörlerin immün regülasyonu etkilediği, normal ve belli bazı patolojik durumlarda çeşitli etkileri olduğu belirlenmiştir (Tsai, Grimbaldston, & Galli, 2011). Mast hücrelerinin MSS'deki bağışıklık hücreleriyle (mikroglia, miyeloid hücreler, dendritik hücreler, T lenfositler, B lenfosit ve doğal katil hücreler) doğrudan iletişim kurabildiği ve nöronal hassasiyet, sinaptik plastisite ve hücre homeostaz gibi sinir sisteminin fizyolojik işlevini düzenleyen anahtar sinyal ağlarını modüle edebileceği bildirilmiştir (da Silva et al., 2014; Galli et al., 2011; Wernersson & Pejler, 2014).

Mast hücreleri ve mikroglialar arasındaki aktif iletişim üzerinde son yıllarda gittikçe artan bir ilgi söz konusu olup doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait olan bu iki hücre tipi, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona giden süreçte önemli işlevlere sahip iki önemli unsur olarak tanımlanmıştır (Sandhu & Kulka, 2021; Skaper et al., 2012). Bu bağlamda bu derlemede, mast hücreleri ile mikroglialar arasındaki iletişimin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri hakkında yapılan araştırmalar gözden geçirilecektir.

5.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), yılda 5-7 milyon yeni teşhisle özellikle yaşlı popülasyonda demansın en yaygın nedeni olarak görülen nörodejeneratif bir bozukluktur (Jones et al., 2019; Robinson, Lee, & Hane, 2017). Hücre dışı amiloid β ($A\beta$) birikiminin başlıca histopatolojik özellikleri, hiperfosforile tau proteininden oluşan hücre içi nörofibriler yumaklar ve sinaptik kayıp kapsamlı bir şekilde tanımlanmış olsa da AH'nin kesin etiolojisi belirsizliğini korumaktadır (Jones et al., 2019; Zlomuzica et al., 2016).

Amiloid toksisitesinin AH patogeneziindeki nedensel rolünün uzun süredir sorgulandığı bildirilmektedir (Yankner, 1989). Yapılan son araştırmalarda, AH'deki nörodejenerasyonda, nöroinflamasyonun giderek daha fazla öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Heneka et al., 2015). Örneğin, mikrogliaların postmortem AH'li beyin örneklerinde ve amiloid birikimi tespit edilen fare modellerinde A β plaklarını çevrelediği tespit edilmiştir (Skaper, Facci, Zusso, & Giusti, 2018). Fagosite edilmiş A β peptitlerinin mikrogliya fenotipini düzenlediği (Manocha et al., 2016), trofik faktörlerin (Rivest, 2009) ve sinaptotoksik bileşiklerin (Skaper et al., 2018) üretimini indüklediği bildirilmiştir. Söz konusu fagosite edilmiş peptitlerin, işlevsel olarak ihtiyaç duyulduğundan daha fazla bulunan sinapsların eliminasyon sürecini aktive etmede de (Hong et al., 2016) görev aldığı tespit edilmiştir (Jones et al., 2019).

Mast hücrelerinin ise AH patolojisinde olası bir rol oynadığını düşündüren sınırlı da olsa bazı verilerin mevcut olduğu bildirilmiştir (Hendriksen et al., 2017). Yapılan otopsi çalışmalarında, Alzheimer hastalarında amiloid plaklarını çevreleyen mast hücrelerinin, kontrol grubuna ait hastaların beyin bölgelerine karşılık gelen alanlara göre daha yüksek sayılarda olduğu gösterilmiştir (Maslinska, Laure-Kamionowska, Maslinski, Gujski, & Maslinski, 2007). Harcha ve ark (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, amiloid peptitlerin mast hücreleri üzerindeki membran kanalları yoluyla degranülasyonu indükleyebileceği gösterilmiştir. Mast hücrelerinin MSS'de yer alan hücreler içerisinde amiloid peptitleri algılayan hücrelerden biri olduğu ve bu nedenle patolojinin başlangıcı ile muhtemelen AH'nin ilerlemesinde çok önemli bir rolü olabileceği bildirilmiştir (Harcha et al., 2015; Jones et al., 2019).

5.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PH); rijidite, bradikinezi ve istirahat tremoru gibi progresif motor yetersizliklerin yanı sıra hastalık seyrinde daha sonra gelişebilecek motor olmayan eksikliklerle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Shulman, De Jager, & Feany, 2011). PH, dünyanın ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalığı olup substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri olarak bilinen kümelenmiş α -sinüklein (α -syn) birikimi ile karakterize edilen bir hastalıktır (L. Hirsch, Jette, Frolkis, Steeves, & Pringsheim, 2016; Sandhu & Kulka, 2021). PH'de, tüm bunların yanı sıra belirgin bir gliozis de söz konusudur (Tansey & Romero-Ramos, 2019). Nöronal kaybın moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olsa da nöroinflamasyon ve birkaç yol/ mekanizmanın PH patofizyolojisinde önemli olduğu bildirilmiştir (Liu, Wang, Liu, & Zhang, 2019)

Nöroinflamasyonun, PH'nin ilk tetikleyicisi olmamasına rağmen söz konusu hastalığın gelişiminin önemli bir bileşeni olduğu ve bu süreçte özellikle mikrogliaların önemli roller oynadığı düşünülmektedir (E. C. Hirsch & Hunot, 2009; Skaper et al., 2018; Wang, Liu, & Zhou, 2015). Mikrogliaların PH'de, inflamasyonun indüklenmesi ve modülasyonunda kritik bir rolü bulunabileceği bildirilmiştir. Stimülasyon üzerine mikrogliaların, hastalığın evresine ve ciddiyetine bağlı olarak farklı özellikler taşıyan aktif fenotiplere dönüştüğü tespit edilmiştir. Aktive edilmiş mikrogliaların ise nöroinflamasyona dahil olan çeşitli faktörleri serbest bıraktığı, diğer hücre tipleri (nöronlar, astrositler ve mast hücreleri) ile etkileşime girdiği ve a-syn patofizyolojisi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Söz konusu ilişkinin birlikte ele alınması durumunda, mikroglial aktivasyon ve mikroglia aracılı inflamatuvar yanıtların, PH patogenezinde önemli roller üstlendiği ve mikroglial aktivasyonun karmaşıklığı ve dengesizliğinin aydınlatılmasının PH için yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutabileceği sonucuna varılmıştır (Liu et al., 2019).

KBB disfonksiyonu PH hayvan modellerinde gösterilmiş ve Parkinson hastalarında da doğrulanmıştır (Gray & Woulfe, 2015; Jones et al., 2019). Mast hücrelerinin KBB geçirgenliği ve bozulması üzerindeki bilinen etkilerine rağmen, şu anda mast hücrelerinin PH patogenezindeki rolüne dair çok az doğrudan kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, ilk varsayımsal bulgularda, mast hücrelerinin nöral hücre aracılı aktivasyon yoluyla PH gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Jones et al., 2019; Kempuraj et al., 2016).

5.3. Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların dejenerasyonuna genellikle bilişsel ve/veya davranışsal semptomların eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS hastalarının motor nöronlarında bulunan sitoplazmik protein inklüzyonlarının birikmesi ortak patolojik özellik olarak yer almaktadır (M. Neumann et al., 2006). ALS'de kemirgen modelleri ve bazı insan vakalarında ağırlıklı olarak süperoksit dismutaz 1'in (SOD1) aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir (Hardiman et al., 2017; Jones et al., 2019).

Mikroglial aktivasyon; SOD1-transgenik farelerde (Liao, Zhao, Beers, Henkel, & Appel, 2012), insanların ölüm sonrası beyin örnekleri ve ALS hastalarında in vivo görüntüleme yöntemleri ile de gösterilmiştir (Brites & Vaz, 2014). Nöromüsküler kavşakta makrofajlarla ilişkili mast hücreleri birikiminin, ALS sıçan modelinde motor zayıflığın başlamasından sonra meydana geldiği ve denervasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mast hücre inhibitörü olarak bilinen masitinib ile tedavinin, mast hücre sayısı ve motor semptomların ilerlemesini azaltarak hücre tipine özgü bir etki oluşturduğu düşünülmektedir (Trias et al.,

2017). Mast hücre kemoatraktanı IL-15'in, ALS hastalarının serum ve BOS'unda yükseldiği (Rentzos et al., 2010) ve IL-17'yi eksprese eden mast hücrelerinin ise ALS hastalarının omuriliğinde tespit edildiği bildirilmiştir (Fiala et al., 2010).

Yapılan çalışmalarda ALS hastalarının periferik kanında yüksek oranda IL-6 ve IL-8 seviyeleri tespit edilmiştir (Ehrhart et al., 2015). Mikroglialar tarafından üretilen IL-6'nın, triptaz gibi araçları serbest bıraktığı bildirilmiştir. Söz konusu araçların ise mast hücre alımı, aktivasyonu ve degranülasyonunu yönlendirdiği gösterilmiştir (Skaper et al., 2018; Zhang et al., 2010). İnsan mast hücre dizilerinin IL-8 saldıği gözlemlenmiştir (Chen et al., 2016). IL-8'in ise in vitro A β peptidine maruz kalan mikrogliaları uyarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmalarına neden olduğu tespit edilmiştir (Franciosi, Choi, Kim, & McLarnon, 2005). Söz konusu bulgular birlikte ele alındığında, ALS'nin nöroinflamatuvar ortamında mast hücrelerinin mikroglialar ile karşılıklı iletişime daha fazla dahil olduğu belirtilmiştir (Jones et al., 2019).

5.4. Multiple Sklerozis

Multipl skleroz (MS); MSS'de beyaz ve gri cevheri etkileyen fokal inflamasyon lezyonlar, aksonal kayıp, gliozis ve demiyelinizasyon ile karakterize edilen, kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (De Groot et al., 2001; Lassmann, Brück, & Lucchinetti, 2007; Luo et al., 2017). MS'nin altında yatan patolojik mekanizmaların belirsizliğini koruduğu bildirilmekle birlikte nöronlar, glia ve bağışıklık sistemine ait hücreler dahil olmak üzere karmaşık etkileşimleri içerdiği ve sonuç olarak beyin ve omurilikte inflamatuvar demiyelinizasyon ve yaygın nörodejenerasyonun fokal lezyonlarına yol açtığı bilinmektedir (O'loughlin, Madore, Lassmann, & Butovsky, 2018).

MS hastalarındaki MSS'deki miyelin yıkımının, hastalık patogenezinde kilit rollere sahip olduğu düşünülen aktive edilmiş mikroglialar (Lassmann et al., 2007; Prineas et al., 2001) ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Benveniste, 1997). Mikroglialar, majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenleri I ve II'yi eksprese ederler ve IL-1, TNF- α ve IL-10 gibi birçok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Mikrogliaların ayrıca Fc reseptörlerini ve kompleman reseptörlerini de eksprese ettiği bilinmektedir (Frohman et al., 2006). Mikrogliaların söz konusu donanımları sayesinde bir yandan antiinflamatuvar moleküllerin ekspresyonu, debrislerin fagositozu ve dokuların onarımı yoluyla remiyelinizasyonu desteklediği bildirilirken; diğer bir yandan da antijen sunulması, miyelin kılıfa ve/veya oligodendrositlere zarar verebilecek proinflamatuvar molekülleri salgıladığı belirlenmiştir (Prinz & Priller, 2014). Antijen sunan hücreler olarak mikrogliaların bağışıklık sistemine ait diğer hücrelerle karşılıklı iletişim içerisinde oldukları ve bu tür iletişimin de MS'de

demyelinizasyon ve remiyelinizasyon sırasında T lenfositlerinin aktivasyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (Frohman et al., 2006; Voß et al., 2012). Son çalışmalarda ise doğuştan gelen bağışıklık sisteminin, T ve B lenfositlerinin efektör fonksiyonunu etkileyerek MS'nin hem başlamasında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Gandhi, Laroni, & Weiner, 2010; Weiner, 2008).

Mikrogliaların MS'deki rollerine dair yapılan araştırmaların yanı sıra mast hücrelerinin de söz konusu hastalığı potansiyel etkisine yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır (Costanza, Colombo, & Pedotti, 2012). Deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE), MS çalışmaları için yaygın olarak kullanılan bir kemirgen modelidir. MS'ye benzer şekilde EAE; bağışıklık sistemi hücrelerinin MSS dokularına sızması, KBB bütünlüğünün kaybı ve ardından nöronal hasar ile karakterize edilir (Russi & Brown, 2015). Mast hücreleri, immün sistem hücre infiltrasyonları ile ilişkili olarak perivasküler alanlardaki miyelinsiz lezyonlarda ve aynı zamanda MS hastalarının MSS'ye ait dokularının parankim ve leptomeninkslerinde bulunmuştur (İbrahim, Reder, Lawand, Takash, & Sallouh-Khatib, 1996). Ayrıca yapılan çalışmalarda, MS hastalarının BOS'unda yüksek histamin ve triptaz seviyeleri belirlenmiştir (Kallweit et al., 2013; Russi & Brown, 2015). Bu bulgulara göre mast hücrelerinin hastalıktan etkilenen dokularda aktif olarak bulunduğu düşünülmektedir. Mast hücrelerinin, KBB aracılığıyla inflamatuvar hücrelerin dokuya geçişini kolaylaştırarak MS ve EAE'de rol oynayabileceği düşünülmektedir (Hendriksen et al., 2017).

5.5. Hunhington Hastalığı

Huntington hastalığı (HH); ilerleyici motor, bilişsel ve nöropsikiyatrik semptomlarla yetişkinlikte başlayan otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalıktır (Saba et al., 2022). Söz konusu hastalığın, hunhington (Htt) genindeki bir CAG (Sitozin/Adenin/Guanin) nükleotid üçlüsünün tekrarlaması/genişlemesi sonucunda meydana geldiği ve bu genişlemenin ise mutant huntington (mHtt) proteininin üretilmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir (McColgan & Tabrizi, 2018). Htt'nin, tüm insan ve kemirgen dokularında yer aldığı, özellikle MSS'de beyin hücrelerinin sitoplazmasında daha bol bulunduğu belirlenmiştir (Saba et al., 2022). Mutant Htt'nin (mHtt), striatum ve kortekste belirli alt popülasyona ait nöronlarda uyarıcı nörotoksik etkiye sahip agregatların oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Jones et al., 2019).

Mast hücrelerinin HH patogenezindeki rolü henüz belirlenememiş olsa da nöronlar, mikroglialar ve astrositler arasındaki etkileşimler yoluyla nöroinflamasyonu tetiklediği yönünde önemli kanıtlar tespit edilmiştir. mHtt ekspresyonunun; astrositlerde nöronal büyüme faktörlerinin üretimini azalttığı,

mikroglialarda ise proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α) ve toksik metabolitlerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. Ölü nöron artıklarının, AH'deki A β tespitine benzer bir şekilde mikroglialar tarafından tespit edilebilir ve fagositize edilebilir olduğu, söz konusu durumun ise proinflamatuvar mediatörlerin daha fazla üretilmesi ve astrosit aktivasyonuna neden olduğu belirlenmiştir (Crotti & Glass, 2015). IL-6 ve IL-8'in plazma seviyelerinin, HH hastalarında fonksiyonel skorlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Bouwens et al., 2017). Bir domuz HH modelinde IL-8'in mikroglialarda aşırı ekspresyonuna neden olan birkaç yolak belirlenmiştir (Valekova et al., 2016). ALS'deki bulgulara benzer şekilde, bunların HH patogenezinde mast hücre tutulumuna dair daha önce keşfedilmemiş bulgular olabileceği bildirilmiştir (Jones et al., 2019).

6. SONUÇ VE GELECEKTEN BEKLENTİLER

Nörodejeneratif hastalıkların, 21. yüzyılda önemli bir halk sağlığı sorunu olması sebebiyle giderek daha fazla önem kazandığı ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle belirli nöron popülasyonlarının kaybı ve nöroprotektif mekanizmalardaki yetersizlikler üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, mast hücreleri de dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin son zamanlarda daha kapsamlı incelendiği ve esas olarak homeostatik fonksiyonlarını kaybedip patojenik fonksiyonlar kazanarak nöropatolojik süreçlere yol açtıkları bildirilmiştir. Mast hücre-mikroglia iletişiminde yer alan moleküler mekanizmalar yeni yeni anlaşılmaya başlasa da söz konusu karşılıklı iletişim ve etkileşimin nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona neden olabileceği yönündeki görüşler net bir şekilde doğrulanmıştır (Sandhu & Kulka, 2021).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kronik aktivasyonunun, MSS onarımı veya rejenerasyonunda yararlı veya zararlı bir rol oynayıp oynamadığı hala çözülememiştir. Özellikle, mikroglia ve mast hücrelerinin nörotoksik veya nöroprotektif rolünü ortaya koyan çalışmaların çoğunun dönüştürülmüş insan hücre kültürü hatları ve hastalığın kemirgen modellerinde gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Kemirgen ve insan mikrogliaları arasında ise dikkate alınması gereken çarpıcı farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Yaşlı insan mikrogliasının kemirgen muadillerine göre bağışıklık fonksiyonu ve nöroinflamatuvar yollarla ilgili daha yüksek seviyelerde gen işaretlerini eksprese ettiği bildirilmiştir (Masuda et al., 2019). İnsan ve kemirgen mikrogliaları arasındaki türler arası yaşa bağlı farklılık ve in vivo nöroinflamatuvar süreçleri doğru bir şekilde özetlemedeki sınırlamaların, yeni translasyonel modellerinin geliştirilme ve kullanılma ihtiyacını doğurmuştur. Bu bağlamda insan kaynaklı pluripotent kök hücre tabanlı teknolojiler, MSS hastalığı modellemesi için büyük umutlar vaat eden

güçlü bir uygulama olarak ortaya çıkarılmıştır (Penney, Ralvenius, & Tsai, 2020). Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda, nörodejenerasyona neden olan homeostaz ve işlev bozukluğunu düzeltebilmek için söz konusu hücre tipleri arasındaki diyalogu çözenin bu konuda çalışan araştırmacıların ortak hedefleri olduğu bildirilmektedir. Bu konuda insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden türetilmiş mast hücreleri ve üç boyutlu ortak kültürler veya diğer nöral hücrelerle organoidler olarak yetiştirilen mikrogliaların baz alınması gerektiği üzerinde durulmaktadır (Sandhu & Kulka, 2021).

MSS'de mikroçevre karmaşıklığının, nöropatolojik mekanizmaları anlamının önünde bir engel teşkil ettiği bildirilmiştir. RNA-seq yöntemlerindeki son gelişmeler, tek hücre çözünürlüğünde yüksek verimli gen ekspresyon verileri, mikroglial moleküler işaretler üretilmesi ve mikroglial hastalık fenotiplerinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Söz konusu verilerin güçlü olmasına rağmen, uzamsal veya zamansal olarak tanımlanmadığı, hücrelerin gerçek zamanlı olarak MSS'nin farklı bölgelerine nasıl göç ettiği ve birbirleriyle nasıl iletişim kurdukları hakkında çok az şey bilindiği belirtilmiştir. Doku bölümlerinde transkripsiyonel işaretler elde edilmesini sağlayan uzamsal transkriptomiklerin, MSS'deki doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait çeşitli hücre tipleri arasındaki etkileşimlerin daha fazla aydınlatılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Sandhu & Kulka, 2021).

Mast hücrelerinin, nöroenflamasyonun başlatılması ve devam ettirilmesindeki rollerinin belirlenmesine rağmen MSS'deki mast hücrelerinin sağlıklı ve patolojik durumlardaki görevleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. MSS'deki mast hücreleri ile ilgili çalışmaların, söz konusu hücrelerin mikroglialar ile karşılaştırıldığında MSS'deki azlığı ve bu hücrelerin beyin dokusundan izole edilmesinin zorluğu nedeniyle sınırlı sayıda olduğu belirtilmiştir. Hastalık ilerlemesi sırasında mast hücrelerinin rolüne ilişkin önemli bilgiler sağlanması ve MSS'deki mast hücreleri için moleküler veriler elde edilmesi amacıyla uzamsal transkriptomiklerin kullanılmasının anlamlı sonuçlar verebileceği vurgulanmaktadır (Sandhu & Kulka, 2021).

Sonuç olarak yeni teknolojilerin keşfedilmesinin, doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait hücrelerinin MSS'deki rolüne ilişkin anlayışımızı geliştirdiği ve elde edilen bilgilerin nörodejeneratif hastalıklarla mücadele edilmesinde MSS'deki mast hücreleri ile mikrogliaları hedef alan daha iyi tedavi stratejilerinin tasarlanmasına yardımcı olacağı görüşünün önem kazandığı bildirilmektedir (Sandhu & Kulka, 2021).

REFERANSLAR

1. Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., Tetzlaff, W., & Rossi, F. M. (2007). Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nature neuroscience*, *10*(12), 1538-1543.
2. Akula, S., Paivandy, A., Fu, Z., Thorpe, M., Pejler, G., & Hellman, L. (2020). Quantitative in-depth analysis of the mouse mast cell transcriptome reveals organ-specific mast cell heterogeneity. *Cells*, *9*(1), 211.
3. Amin, K. (2012). The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory medicine*, *106*(1), 9-14.
4. Amor, S., McNamara, N. B., Gerrits, E., Marzin, M. C., Kooistra, S. M., Miron, V. E., & Nutma, E. (2022). White matter microglia heterogeneity in the CNS. *Acta neuropathologica*, *143*(2), 125-141.
5. Appel, S. H., Zhao, W., Beers, D., & Henkel, J. (2011). The microglial-motoneuron dialogue in ALS. *Acta Myologica*, *30*(1), 4.
6. Atiakshin, D., Samoilova, V., Buchwalow, I., Boecker, W., & Tiemann, M. (2017). Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology*, *147*(6), 683-694.
7. Baccari, G. C., Pinelli, C., Santillo, A., Minucci, S., & Rastogi, R. K. (2011). Mast cells in nonmammalian vertebrates: an overview. *International review of cell and molecular biology*, *290*, 1-53.
8. Barata-Antunes, S., Cristóvão, A., Pires, J., Rocha, S., & Bernardino, L. (2017). Dual role of histamine on microglia-induced neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1863*(3), 764-769.
9. Barcia, C., Ros, C., Annese, V., Gomez, A., Ros-Bernal, F., Aguado-Llera, D., . . . Herrero, M. (2011). IFN- γ signaling, with the synergistic contribution of TNF- α , mediates cell specific microglial and astroglial activation in experimental models of Parkinson's disease. *Cell death & disease*, *2*(4), e142-e142.
10. Beaven, M. A. (2009). Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European journal of immunology*, *39*(1), 11-25.
11. Benveniste, E. N. (1997). Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of molecular medicine*, *75*, 165-173.
12. Bhuiyan, P., Chen, Y., Karim, M., Dong, H., & Qian, Y. (2021). Bidirectional communication between mast cells and the gut-brain axis

- in neurodegenerative diseases: Avenues for therapeutic intervention. *Brain Research Bulletin*, 172, 61-78.
13. Bouwens, J. A., van Duijn, E., Cobbaert, C. M., Roos, R. A., van der Mast, R. C., & Giltay, E. J. (2017). Disease stage and plasma levels of cytokines in Huntington's disease: A 2-year follow-up study. *Mov Disord*, 32(7), 1103-1104.
 14. Bradding, P., & Holgate, S. T. (1999). Immunopathology and human mast cell cytokines. *Critical reviews in oncology/hematology*, 31(2), 119-133.
 15. Brites, D., & Vaz, A. R. (2014). Microglia centered pathogenesis in ALS: insights in cell interconnectivity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 117.
 16. Brown, D. R. (2001). Microglia and prion disease. *Microscopy research and technique*, 54(2), 71-80.
 17. Butovsky, O., & Weiner, H. L. (2018). Microglial signatures and their role in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(10), 622-635.
 18. Chen, C.-C., Grimaldeston, M. A., Tsai, M., Weissman, I. L., & Galli, S. J. (2005). Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(32), 11408-11413.
 19. Chen, X., Zhang, Z., Dou, X., Li, J., Zhang, W., Yu, Y., & Yu, B. (2016). Histamine H4 Receptor mediates interleukin-8 and TNF- α release in human mast cells via multiple signaling pathways. *Cellular and Molecular Biology*, 62(1), 84-89.
 20. Chen, Z., & Trapp, B. D. (2016). Microglia and neuroprotection. *Journal of neurochemistry*, 136, 10-17.
 21. Chiang, C., McBride, W., & Withers, H. (1993). Radiation-induced astrocytic and microglial responses in mouse brain. *Radiotherapy and Oncology*, 29(1), 60-68.
 22. Cho, S.-H., Sun, B., Zhou, Y., Kauppinen, T. M., Halabisky, B., Wes, P., . . . Gan, L. (2011). CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(37), 32713-32722.
 23. Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annual review of immunology*, 35, 441-468.

24. Colton, C. A. (2009). Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of neuroimmune pharmacology*, 4, 399-418.
25. Costanza, M., Colombo, M. P., & Pedotti, R. (2012). Mast cells in the pathogenesis of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(11), 15107-15125.
26. Crotti, A., & Glass, C. K. (2015). The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends in immunology*, 36(6), 364-373.
27. Cunningham, C. L., Martínez-Cerdeño, V., & Noctor, S. C. (2013). Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4216-4233.
28. da Silva, E. Z. M., Jamur, M. C., & Oliver, C. (2014). Mast cell function: a new vision of an old cell. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 62(10), 698-738.
29. Dahlin, J. S., & Hallgren, J. (2015). Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Molecular immunology*, 63(1), 9-17.
30. Dahlin, J. S., Malinovski, A., Öhrvik, H., Sandelin, M., Janson, C., Alving, K., & Hallgren, J. (2016). Lin⁻ CD34^{hi} CD117^{int}/hi FcεRI⁺ cells in human blood constitute a rare population of mast cell progenitors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(4), 383-391.
31. De Groot, C., Bergers, E., Kamphorst, W., Ravid, R., Polman, C., Barkhof, F., & Van der Valk, P. (2001). Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p) reactive lesions. *Brain*, 124(8), 1635-1645.
32. Dong, H., Zhang, X., & Qian, Y. (2014). Mast cells and neuroinflammation. *Medical science monitor basic research*, 20, 200.
33. Ehrhart, J., Smith, A. J., Kuzmin-Nichols, N., Zesiewicz, T. A., Jahan, I., Shytle, R. D., . . . Gooch, C. L. (2015). Humoral factors in ALS patients during disease progression. *Journal of neuroinflammation*, 12(1), 1-11.
34. Eren, Ü., Aşti, R. N., Kurtdere, N., Sandıkçı, M., & Sur, E. (1999). The histological and histochemical properties of the mast cells and the mast cell heterogeneity in the cow uterus. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 23(7), 193-202.
35. Eugenin, E. A., Eckardt, D., Theis, M., Willecke, K., Bennett, M. V., & Sáez, J. C. (2001). Microglia at brain stab wounds express connexin 43

- and in vitro form functional gap junctions after treatment with interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7), 4190-4195.
36. Fellner, L., Jellinger, K. A., Wenning, G. K., & Stefanova, N. (2011). Glial dysfunction in the pathogenesis of α -synucleinopathies: emerging concepts. *Acta neuropathologica*, 121, 675-693.
 37. Fiala, M., Chattopadhyay, M., La Cava, A., Tse, E., Liu, G., Lourenco, E., . . . Tse, S. (2010). IL-17A is increased in the serum and in spinal cord CD8 and mast cells of ALS patients. *Journal of neuroinflammation*, 7(1), 1-14.
 38. Florenzano, F., & Bentivoglio, M. (2000). Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *Journal of Comparative Neurology*, 424(4), 651-669.
 39. Forsythe, P. (2019). Mast cells in neuroimmune interactions. *Trends in neurosciences*, 42(1), 43-55.
 40. Frade, J. M., & Barde, Y.-A. (1998). Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina. *Neuron*, 20(1), 35-41.
 41. Franciosi, S., Choi, H. B., Kim, S. U., & McLarnon, J. G. (2005). IL-8 enhancement of amyloid-beta (A β 1-42)-induced expression and production of pro-inflammatory cytokines and COX-2 in cultured human microglia. *Journal of neuroimmunology*, 159(1-2), 66-74.
 42. Frick, L., Rapanelli, M., Abbasi, E., Ohtsu, H., & Pittenger, C. (2016). Histamine regulation of microglia: Gene-environment interaction in the regulation of central nervous system inflammation. *Brain, behavior, and immunity*, 57, 326-337.
 43. Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955.
 44. Fu, R., Shen, Q., Xu, P., Luo, J. J., & Tang, Y. (2014). Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases. *Molecular neurobiology*, 49, 1422-1434.
 45. Galli, S. J., Borregaard, N., & Wynn, T. A. (2011). Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nature immunology*, 12(11), 1035-1044.
 46. Galli, S. J., Grimbaldston, M., & Tsai, M. (2008). Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 8(6), 478-486.

47. Galli, S. J., Nakae, S., & Tsai, M. (2005). Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature immunology*, 6(2), 135-142.
48. Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 221(1-2), 7-14.
49. Gehrman, J., Matsumoto, Y., & Kreutzberg, G. W. (1995). Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain research reviews*, 20(3), 269-287.
50. Gilfillan, A. M., Austin, S. J., & Metcalfe, D. D. (2011). Mast cell biology: introduction and overview. *Mast Cell Biology: Contemporary and Emerging Topics*, 2-12.
51. Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., . . . Stanley, E. R. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 330(6005), 841-845.
52. Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918-934.
53. Gogoleva, V., Drutskaya, M., & Atrekhany, K. S.-N. (2019). The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation. *Molecular Biology*, 53, 696-703.
54. Goldmann, T., Wieghofer, P., Müller, P. F., Wolf, Y., Varol, D., Yona, S., . . . Datta, M. (2013). A new type of microglia gene targeting shows TAK1 to be pivotal in CNS autoimmune inflammation. *Nature neuroscience*, 16(11), 1618-1626.
55. Graeber, M. B., Li, W., & Rodriguez, M. L. (2011). Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS letters*, 585(23), 3798-3805.
56. Gray, M. T., & Woulfe, J. M. (2015). Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(5), 747-750.
57. Gurish, M. F., & Austen, K. F. (2012). Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity*, 37(1), 25-33.
58. Guzman-Martinez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1008.
59. Hammond, B. P., Manek, R., Kerr, B. J., Macauley, M. S., & Plemel, J. R. (2021). Regulation of microglia population dynamics throughout development, health, and disease. *Glia*, 69(12), 2771-2797.

60. Hanisch, U.-K., & Kettenmann, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*, *10*(11), 1387-1394.
61. Harcha, P. A., Vargas, A., Yi, C., Koulakoff, A. A., Giaume, C., & Sáez, J. C. (2015). Hemichannels are required for amyloid β -peptide-induced degranulation and are activated in brain mast cells of APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Journal of Neuroscience*, *35*(25), 9526-9538.
62. Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., . . . Van Den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-19.
63. Healy, L. M., Zia, S., & Plemel, J. R. (2022). Towards a definition of microglia heterogeneity. *Communications Biology*, *5*(1), 1114.
64. Hendriksen, E., van Bergeijk, D., Oosting, R. S., & Redegeld, F. A. (2017). Mast cells in neuroinflammation and brain disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *79*, 119-133.
65. Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., . . . Ransohoff, R. M. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *14*(4), 388-405.
66. Hickman, S. E., Kingery, N. D., Ohsumi, T. K., Borowsky, M. L., Wang, L.-c., Means, T. K., & El Khoury, J. (2013). The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing. *Nature neuroscience*, *16*(12), 1896-1905.
67. Hinwood, M., Morandini, J., Day, T., & Walker, F. (2012). Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cerebral cortex*, *22*(6), 1442-1454.
68. Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*, *8*(4), 382-397.
69. Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., & Pringsheim, T. (2016). The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, *46*(4), 292-300. doi:10.1159/000445751
70. Hoeffel, G., & Ginhoux, F. (2015). Ontogeny of tissue-resident macrophages. *Frontiers in Immunology*, *6*, 486.
71. Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., . . . Barres, B. A. (2016). Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*, *352*(6286), 712-716.

72. Ibrahim, M. Z., Reder, A. T., Lawand, R., Takash, W., & Sallouh-Khatib, S. (1996). The mast cells of the multiple sclerosis brain. *Journal of neuroimmunology*, 70(2), 131-138.
73. Irani, A.-M. A., & Schwartz, L. B. (1994). *Human mast cell heterogeneity*. Paper presented at the Allergy and Asthma Proceedings.
74. Janssens, A. S., Heide, R., Den Hollander, J., Mulder, P., Tank, B., & Oranje, A. (2005). Mast cell distribution in normal adult skin. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 285-289.
75. Jones, M. K., Nair, A., & Gupta, M. (2019). Mast cells in neurodegenerative disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 171.
76. Kallweit, U., Aritake, K., Bassetti, C. L., Blumenthal, S., Hayaishi, O., Linnebank, M., . . . Urade, Y. (2013). Elevated CSF histamine levels in multiple sclerosis patients. *Fluids and Barriers of the CNS*, 10, 1-3.
77. Katsnelson, A., De Strooper, B., & Zoghbi, H. Y. (2016). Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications. *Science translational medicine*, 8(364), 364ps318-364ps318.
78. Kelek, S., Çimenoğlu, N., & Çınar, K. (2011). Kaz (Anser anser) Özofagus' undaki Mast Hücre Yoğunluğunun Farklı Fiksatiflerle Belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 15(2), 102-104.
79. Kempuraj, D., Thangavel, R., Fattal, R., Pattani, S., Yang, E., Zaheer, S., . . . Zaheer, A. (2016). Mast cells release chemokine CCL2 in response to parkinsonian toxin 1-Methyl-4-Phenyl-Pyridinium (MPP+). *Neurochemical research*, 41, 1042-1049.
80. Khalil, M., Ronda, J., Weintraub, M., Jain, K., Silver, R., & Silverman, A.-J. (2007). Brain mast cell relationship to neurovasculature during development. *Brain research*, 1171, 18-29.
81. Khansari, P. S., & Sperlagh, B. (2012). Inflammation in neurological and psychiatric diseases. *Inflammopharmacology*, 20, 103-107.
82. Khokhar, D., & Akin, C. (2020). Mast cell activation: when the whole is greater than the sum of its parts. *Medical Clinics*, 104(1), 177-187.
83. Kim, C. C., Nakamura, M. C., & Hsieh, C. L. (2016). Brain trauma elicits non-canonical macrophage activation states. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 1-12.
84. Kitamura, Y., Oboki, K., & Ito, A. (2007). Development of mast cells. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 83(6), 164-174.
85. Kushnir-Sukhov, N. M., Brown, J. M., Wu, Y., Kirshenbaum, A., & Metcalfe, D. D. (2007). Human mast cells are capable of serotonin

- synthesis and release. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(2), 498-499.
86. Labzin, L. I., Heneka, M. T., & Latz, E. (2018). Innate immunity and neurodegeneration. *Annual review of medicine*, 69, 437-449.
87. Lambracht-Hall, M., Dimitriadou, V., & Theoharides, T. C. (1990). Migration of mast cells in the developing rat brain. *Developmental Brain Research*, 56(2), 151-159.
88. Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*, 17(2), 210-218.
89. Lawson, L. J., Perry, V. H., Dri, P., & Gordon, S. (1990). Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 39(1), 151-170.
90. Li, Y., He, X., Kawaguchi, R., Zhang, Y., Wang, Q., Monavarfeshani, A., . . . Meng, H. (2020). Microglia-organized scar-free spinal cord repair in neonatal mice. *Nature*, 587(7835), 613-618.
91. Liao, B., Zhao, W., Beers, D. R., Henkel, J. S., & Appel, S. H. (2012). Transformation from a neuroprotective to a neurotoxic microglial phenotype in a mouse model of ALS. *Experimental neurology*, 237(1), 147-152.
92. Liu, C.-Y., Wang, X., Liu, C., & Zhang, H.-L. (2019). Pharmacological targeting of microglial activation: new therapeutic approach. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 514.
93. Lloyd, A. F., Davies, C. L., Holloway, R. K., Labrak, Y., Ireland, G., Carradori, D., . . . Richardson, J. C. (2019). Central nervous system regeneration is driven by microglia necroptosis and repopulation. *Nature neuroscience*, 22(7), 1046-1052.
94. Loane, D. J., & Byrnes, K. R. (2010). Role of microglia in neurotrauma. *Neurotherapeutics*, 7(4), 366-377.
95. Long-Smith, C. M., Sullivan, A. M., & Nolan, Y. M. (2009). The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 89(3), 277-287.
96. Luo, C., Jian, C., Liao, Y., Huang, Q., Wu, Y., Liu, X., . . . Wu, Y. (2017). The role of microglia in multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1661-1667.
97. Lynch, M. A. (2009). The multifaceted profile of activated microglia. *Molecular neurobiology*, 40, 139-156.
98. Manocha, G. D., Floden, A. M., Rausch, K., Kulas, J. A., McGregor, B. A., Rojanathammanee, L., . . . Nichols, M. R. (2016). APP regulates

- microglial phenotype in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 36(32), 8471-8486.
99. Marin-Teva, J. L., Dusart, I., Colin, C., Gervais, A., Van Rooijen, N., & Mallat, M. (2004). Microglia promote the death of developing Purkinje cells. *Neuron*, 41(4), 535-547.
100. Marshall, J. S. (2004). Mast-cell responses to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 4(10), 787-799.
101. Maslinska, D., Laure-Kamionowska, M., Maslinski, K., Gujski, M., & Maslinski, S. (2007). Distribution of tryptase-containing mast cells and metallothionein reactive astrocytes in human brains with amyloid deposits. *Inflammation Research*, 56, S17-S18.
102. Masuda, T., Sankowski, R., Staszewski, O., Böttcher, C., Amann, L., Sagar, N., . . . van Loo, G. (2019). Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. *Nature*, 566(7744), 388-392.
103. Masuda, T., Sankowski, R., Staszewski, O., & Prinz, M. (2020). Microglia heterogeneity in the single-cell era. *Cell reports*, 30(5), 1271-1281.
104. McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*, 25(1), 24-34.
105. McKercher, S. R., Torbett, B. E., Anderson, K. L., Henkel, G. W., Vestal, D. J., Baribault, H., . . . Paige, C. J. (1996). Targeted disruption of the PU. 1 gene results in multiple hematopoietic abnormalities. *The EMBO journal*, 15(20), 5647-5658.
106. Metcalfe, D. D., Baram, D., & Mekori, Y. A. (1997). Mast cells. *Physiological reviews*.
107. Miller, A. D., & Leslie, R. A. (1994). The area postrema and vomiting. *Frontiers in neuroendocrinology*, 15(4), 301-320.
108. Milligan, E. D., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2003). *neuronal-glia interactions in central sensitization*. Paper presented at the Seminars in Pain Medicine.
109. Mittal, A., Sagi, V., Gupta, M., & Gupta, K. (2019). Mast cell neural interactions in health and disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 110.
110. Mitterauer, B. J. (2011). Possible role of glia in cognitive impairment in schizophrenia. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(5), 333-344.
111. Monier, A., Adle-Biassette, H., Delezoide, A.-L., Evrard, P., Gressens, P., & Verney, C. (2007). Entry and distribution of microglial cells in

- human embryonic and fetal cerebral cortex. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 66(5), 372-382.
112. Moon, T., St Laurent, C., Morris, K., Marcet, C., Yoshimura, T., Sekar, Y., & Befus, A. (2010). Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal immunology*, 3(2), 111-128.
113. Mukai, K., Tsai, M., Saito, H., & Galli, S. J. (2018). Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews*, 282(1), 121-150.
114. Najjar, S., Pearlman, D., Miller, D. C., & Devinsky, O. (2011). Refractory epilepsy associated with microglial activation. *The neurologist*, 17(5), 249-254.
115. Napoli, I., & Neumann, H. (2010). Protective effects of microglia in multiple sclerosis. *Experimental neurology*, 225(1), 24-28.
116. Neumann, H., Kotter, M., & Franklin, R. (2009). Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain*, 132(2), 288-295.
117. Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., Chou, T. T., . . . Clark, C. M. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314(5796), 130-133.
118. Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 308(5726), 1314-1318.
119. O'loughlin, E., Madore, C., Lassmann, H., & Butovsky, O. (2018). Microglial phenotypes and functions in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(2), a028993.
120. Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172.
121. Panula, P., & Nuutinen, S. (2013). The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 472-487.
122. Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., . . . Dumas, L. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333(6048), 1456-1458.
123. Parkhurst, C. N., & Gan, W.-B. (2010). Microglia dynamics and function in the CNS. *Current opinion in neurobiology*, 20(5), 595-600.
124. Partridge, L., Deelen, J., & Slagboom, P. E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, 561(7721), 45-56.

125. Penney, J., Ralvenius, W. T., & Tsai, L.-H. (2020). Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells. *Molecular psychiatry*, 25(1), 148-167.
126. Pietrzak, A., Wierzbicki, M., Wiktorska, M., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2011). Surface TLR2 and TLR4 expression on mature rat mast cells can be affected by some bacterial components and proinflammatory cytokines. *Mediators of inflammation*, 2011.
127. Porzionato, A., Macchi, V., Parenti, A., & De Caro, R. (2004). The distribution of mast cells in the human area postrema. *Journal of anatomy*, 204(2), 141-147.
128. Prineas, J. W., Kwon, E. E., Cho, E. S., Sharer, L. R., Barnett, M. H., Oleszak, E. L., . . . Morgan, B. P. (2001). Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(5), 646-657.
129. Prinz, M., Erny, D., & Hagemeyer, N. (2017). Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nature immunology*, 18(4), 385-392.
130. Prinz, M., & Priller, J. (2014). Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(5), 300-312.
131. Prokop, S., Miller, K. R., & Heppner, F. L. (2013). Microglia actions in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 126, 461-477.
132. Raghavendra, V., & DeLeo, J. A. (2003). The role of astrocytes and microglia in persistent pain. *Advances in molecular and cell biology*, 31, 951-966.
133. Ransohoff, R. M. (2016). A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? *Nature neuroscience*, 19(8), 987-991.
134. Ransohoff, R. M., & Perry, V. H. (2009). Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annual review of immunology*, 27, 119-145.
135. Rao, K. N., & Brown, M. A. (2008). Mast cells: multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1143(1), 83-104.
136. Rentzos, M., Rombos, A., Nikolaou, C., Zoga, M., Zouvelou, V., Dimitrakopoulos, A., . . . Michalopoulou, M. (2010). Interleukin-15 and interleukin-12 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European neurology*, 63(5), 285-290.

137. Réu, P., Khosravi, A., Bernard, S., Mold, J. E., Salehpour, M., Alkass, K., . . . Druid, H. (2017). The lifespan and turnover of microglia in the human brain. *Cell reports*, 20(4), 779-784.
138. Ribatti, D. (2016). The development of human mast cells. An historical reappraisal. *Experimental Cell Research*, 342(2), 210-215.
139. Ribatti, D. (2018). The staining of mast cells: a historical overview. *International archives of allergy and immunology*, 176(1), 55-60.
140. Rivest, S. (2009). Regulation of innate immune responses in the brain. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 429-439.
141. Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017). Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 317-330.
142. Rogers, J. T., Morganti, J. M., Bachstetter, A. D., Hudson, C. E., Peters, M. M., Grimmig, B. A., . . . Gemma, C. (2011). CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 31(45), 16241-16250.
143. Rosano, C., Marsland, A. L., & Gianaros, P. J. (2012). Maintaining brain health by monitoring inflammatory processes: a mechanism to promote successful aging. *Aging and disease*, 3(1), 16.
144. Rossi, F., Casano, A. M., Henke, K., Richter, K., & Peri, F. (2015). The SLC7A7 transporter identifies microglial precursors prior to entry into the brain. *Cell reports*, 11(7), 1008-1017.
145. Russi, A. E., & Brown, M. A. (2015). The meninges: new therapeutic targets for multiple sclerosis. *Translational Research*, 165(2), 255-269.
146. Saba, J., Couselo, F. L., Bruno, J., Carniglia, L., Durand, D., Lasaga, M., & Caruso, C. (2022). Neuroinflammation in Huntington's disease: A starring role for astrocyte and microglia. *Current Neuropharmacology*, 20(6), 1116-1143.
147. Sailasuta, N., Harris, K., Tran, T., & Ross, B. (2011). Minimally invasive biomarker confirms glial activation present in Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 495-499.
148. Sandhu, J. K., & Kulka, M. (2021). Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1093.
149. Sargsyan, S. A., Monk, P. N., & Shaw, P. J. (2005). Microglia as potential contributors to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia*, 51(4), 241-253.

150. Scheiblich, H., Trombly, M., Ramirez, A., & Heneka, M. T. (2020). Neuroimmune connections in aging and neurodegenerative diseases. *Trends in immunology*, 41(4), 300-312.
151. Schwartz, L. B. (1994). *Tryptase: a clinical indicator of mast cell-dependent events*. Paper presented at the Allergy and Asthma Proceedings.
152. Sedel, F., Béchade, C., Vyas, S., & Triller, A. (2004). Macrophage-derived tumor necrosis factor α , an early developmental signal for motoneuron death. *Journal of Neuroscience*, 24(9), 2236-2246.
153. Sellgren, C. M., Gracias, J., Watmuff, B., Biag, J. D., Thanos, J. M., Whittredge, P. B., . . . Wang, J. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nature neuroscience*, 22(3), 374-385.
154. Shukla, S. A., Veerappan, R., Whittimore, J. S., Miller, L. E., & Youngberg, G. A. (2005). Mast cell ultrastructure and staining in tissue. *Mast Cells: Methods and Protocols*, 63-76.
155. Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 193-222.
156. Sierra, A., de Castro, F., del Río-Hortega, J., Rafael Iglesias-Rozas, J., Garrosa, M., & Kettenmann, H. (2016). The “Big-Bang” for modern glial biology: Translation and comments on Pío del Río-Hortega 1919 series of papers on microglia. *Glia*, 64(11), 1801-1840.
157. Silver, R., & Curley, J. P. (2013). Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends in neurosciences*, 36(9), 513-521.
158. Silver, R., Silverman, A.-J., Vitković, L., & Lederhendler, I. I. (1996). Mast cells in the brain: evidence and functional significance. *Trends in neurosciences*, 19(1), 25-31.
159. Skaper, S. D., & Facci, L. (2012). Mast cell–glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3312-3325.
160. Skaper, S. D., Facci, L., & Giusti, P. (2014). Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology*, 141(3), 314-327.
161. Skaper, S. D., Facci, L., Zusso, M., & Giusti, P. (2017). Neuroinflammation, mast cells, and glia: dangerous liaisons. *The Neuroscientist*, 23(5), 478-498.

162. Skaper, S. D., Facci, L., Zusso, M., & Giusti, P. (2018). An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 72.
163. Skaper, S. D., Giusti, P., & Facci, L. (2012). Microglia and mast cells: two tracks on the road to neuroinflammation. *The FASEB Journal*, 26(8), 3103-3117.
164. Škuljec, J., Sun, H., Pul, R., Bénardais, K., Ragancokova, D., Moharregh-Khiabani, D., . . . Stangel, M. (2011). CCL5 induces a pro-inflammatory profile in microglia in vitro. *Cellular immunology*, 270(2), 164-171.
165. St John, A. L., & Abraham, S. N. (2013). Innate immunity and its regulation by mast cells. *The Journal of Immunology*, 190(9), 4458-4463.
166. Stence, N., Waite, M., & Dailey, M. E. (2001). Dynamics of microglial activation: A confocal time-lapse analysis in hippocampal slices. *Glia*, 33(3), 256-266.
167. Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., & Amor, S. (2018). Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, 154(2), 204-219.
168. Stevens, R. L., & Adachi, R. (2007). Protease–proteoglycan complexes of mouse and human mast cells and importance of their β -tryptase–heparin complexes in inflammation and innate immunity. *Immunological reviews*, 217(1), 155-167.
169. Swinnen, N., Smolders, S., Avila, A., Notelaers, K., Paesen, R., Ameloot, M., . . . Rigo, J. M. (2013). Complex invasion pattern of the cerebral cortex by microglial cells during development of the mouse embryo. *Glia*, 61(2), 150-163.
170. Tansey, M. G., & Romero-Ramos, M. (2019). Immune system responses in Parkinson's disease: early and dynamic. *European Journal of Neuroscience*, 49(3), 364-383.
171. Thion, M. S., & Garel, S. (2017). On place and time: microglia in embryonic and perinatal brain development. *Current opinion in neurobiology*, 47, 121-130.
172. Tikoo, S., Barki, N., Jain, R., Zulkhernain, N. S., Buhner, S., Schemann, M., & Weninger, W. (2018). Imaging of mast cells. *Immunological reviews*, 282(1), 58-72.
173. Traina, G. (2017). Mast cells in the brain—Old cells, new target. *Journal of Integrative Neuroscience*, 16(s1), S69-S83.
174. Trias, E., Ibarburu, S., Barreto-Núñez, R., Varela, V., Moura, I. C., Dubreuil, P., . . . Barbeito, L. (2017). Evidence for mast cells contributing

- to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI insight*, 2(20).
175. Tsai, M., Grimaldeston, M., & Galli, S. J. (2011). *Mast cells and immunoregulation/immunomodulation*: Springer.
176. Valekova, I., Jarkovska, K., Kotrcova, E., Bucci, J., Ellederova, Z., Juhas, S., . . . Kovarova, H. (2016). Revelation of the IFN α , IL-10, IL-8 and IL-1 β as promising biomarkers reflecting immuno-pathological mechanisms in porcine Huntington's disease model. *Journal of neuroimmunology*, 293, 71-81.
177. Verney, C., Monier, A., Fallet-Bianco, C., & Gressens, P. (2010). Early microglial colonization of the human forebrain and possible involvement in periventricular white-matter injury of preterm infants. *Journal of anatomy*, 217(4), 436-448.
178. Voß, E. V., Škuljec, J., Gudi, V., Skripuletz, T., Pul, R., Trebst, C., & Stangel, M. (2012). Characterisation of microglia during de-and remyelination: can they create a repair promoting environment? *Neurobiology of disease*, 45(1), 519-528.
179. Wang, Q., Liu, Y., & Zhou, J. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translational neurodegeneration*, 4, 1-9.
180. Weiner, H. L. (2008). A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255, 3-11.
181. Welle, M. (1997). Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *Journal of leukocyte biology*, 61(3), 233-245.
182. Weller, C. L., Collington, S. J., Williams, T., & Lamb, J. R. (2011). Mast cells in health and disease. *Clinical science*, 120(11), 473-484.
183. Wernersson, S., & Pejler, G. (2014). Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nature Reviews Immunology*, 14(7), 478-494.
184. Xu, J., Zhu, L., He, S., Wu, Y., Jin, W., Yu, T., . . . Wen, Z. (2015). Temporal-spatial resolution fate mapping reveals distinct origins for embryonic and adult microglia in zebrafish. *Developmental cell*, 34(6), 632-641.
185. Yankner, B. A. (1989). Amyloid and Alzheimer's disease—cause or effect? *Neurobiology of aging*, 10(5), 470-471.
186. Yenari, M. A., Kauppinen, T. M., & Swanson, R. A. (2010). Microglial activation in stroke: therapeutic targets. *Neurotherapeutics*, 7(4), 378-391.

187. Yenisey, Ç., Aktoğu, S., Kalenci, S., & Erer, F. O. (2006). Proinflamatuvar sitokinler: plevral effüzyonların ayırılmasında yararlı mıdır? *Ege Tıp Dergisi*, 45(1), 19-24.
188. Yona, S., Kim, K.-W., Wolf, Y., Mildner, A., Varol, D., Breker, M., . . . Misharin, A. (2013). Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*, 38(1), 79-91.
189. Zhang, H., Yang, H., & He, S. (2010). TNF increases expression of IL-4 and PARs in mast cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 26(3), 327-336.
190. Zia, S., Rawji, K. S., Michaels, N. J., Burr, M., Kerr, B. J., Healy, L. M., & Plemel, J. R. (2020). Microglia diversity in health and multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 11, 588021.
191. Zlomuzica, A., Dere, D., Binder, S., Silva, M. A. D. S., Huston, J. P., & Dere, E. (2016). Neuronal histamine and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 106, 135-145.

Bölüm 57

Akromegalinin Cerrahi Tedavisi

Dilan ÖZAYDIN¹

¹ Uzm. Dr, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, e-mail: dr.dilanozaydin@gmail.com, ORCID-ID: 0000-0002-1525-7613

ÖZET

Akromegali büyük ölçüde hipofiz bezinden köken alan bir somatotrop adenomun aşırı büyüme hormonu salgılaması sonucu gelişen ve tedavi edilmezse önemli morbidite ve mortalite sebebi olan nadir bir hastalıktır. Tüm hastalar için tercih edilen birinci tedavi cerrahidir. Günümüzde kabul edilen cerrahi yaklaşım transsfenoidal yaklaşımdır. Endoskopik ve mikroskopik olarak uygulanabilir ve her iki uygulamanın da sonuçları benzerdir. Transkranial yaklaşım önemli suprasellar yayılımı olan seçilmiş vakalarla sınırlıdır. Tecrübeli ellerde cerrahi komplikasyon oranları oldukça düşüktür. Cerrahi tedavi ile hastalık kontrolü sağlanamazsa medikal tedavi, radyocerrahi ve ikinci cerrahi girişim düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Transsfenoidal cerrahi, Endoskopik, Mikroskopik

GİRİŞ

Akromegali, sıklıkla hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden köken alan bir adenomdan aşırı miktarda büyüme hormonu (GH) salgılanmasının neden olduğu nadir bir hastalıktır (Melmed S, 2009:3189-3202). Hastaların %5'inden azında, ektopik bir tümörden (genellikle akciğer veya pankreas kaynaklı nöroendokrin tümörler) paraneoplastik olarak aşırı GH salgılatıcı hormon (GHRH) salgılanması, somatotrof hiperplazisine ve akromegaliye neden olabilir (Melmed S, 2009:3189-3202). Genel popülasyonda prevalansının yaklaşık milyonda 60 kişi, insidansının ise yılda milyon kişi başına yaklaşık 3-4 olduğu tahmin edilmektedir (Melmed S, 2009:3189-3202).

Hastalığın nadir ve sinsi doğası nedeniyle akromegali genellikle geç teşhis edilir (tahminen 4 ila 10 yıl), hastalık tanısı sıklıkla dördüncü dekatta konur ve kadın erkek oranı benzerdir (Ezzat S, 1994:233-240). En sık bulgusu akrall büyüme ve genişleme, yüz hatlarında ve seste kabalaşmadır. Hastalar genellikle anormal kemik ve yumuşak doku büyümesi yaşarlar, bozulmuş glikoz metabolizması ve diyabet en sık görülen metabolik bozukluktur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski artar. Akromegali hastalarında özellikle kolon ve tiroid olmak üzere kanser insidansı artmış gibi görünmektedir (Ezzat S, 1994:233-240). Bununla birlikte, taramanın yoğunluğu bildirilen insidans oranlarını etkileyebilir ve genel popülasyondan fazla saptanmasına neden olabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı akromegali hastalarında mortalite sağlıklı popülasyona göre yaklaşık 3-4 kat artmıştır (Ezzat S, 1994:233-240).

Akromegali kliniği ile başvuran hastalarda tanı için biyokimyasal değerlendirme gerekir. Akromegali için başlangıç olarak insülin like growth faktör (IGF)-1 seviyesinin ölçülmesi önerilir (Faje AT, 2010:2486-2491). Ölçülen IGF-1 seviyeleri, GH seviyelerinin göstergesidir (Barkan AL, 1988:69-73). Dolaşımdaki GH seviyeleri gün içerisinde değişkenlik gösterirken, IGF-1 yarı ömrü yaklaşık 15 saattir ve serum seviyeleri stabildir. Yüksek veya şüpheli serum IGF-1 seviyeleri olan hastalarda, tanı için oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GH supresyonu testi yapılmalıdır. 75 gr glukoz oral olarak verilir ve sonrasında serum GH düzeyleri 2 saat boyunca 30 dk'da bir ölçülür. Growth hormon'un 0,4 ng/mL'nin altına bastırılmaması akromegali tanısı koydurur (Freda PU, 2003:175-180).

Biyokimyasal tanı konulduktan sonra adenomun tespiti için sella görüntülenmelidir. Günümüzde hipofiz adenomu olan tüm hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemi sella manyetik rezonanstır (MR). Sella MR görüntülemesi ile adenomun boyutu, etrafındaki anatomik yapılar ile ilişkisi (optik kiazma, kavernöz sinüsler vb), suprasellar uzanım varlığı, hipofiz bezi

sapının deviasyonu (genellikle lezyondan uzakta) gibi bulgular öğrenilebilir (Melmed S, 2009:3189-3202).

Akromegaliye neden olan hipofiz adenomlarının tespit edilmesi sonrası birinci basamak tedavi cerrahidir. Operasyon için kontrendikasyonun olmadığı çoğu hasta da ameliyat ilk prosedürdür. Büyüme hormonu salgılayan tümör dokusunun mekanik olarak çıkarılması, hızlı bir şekilde hastaların çoğunda büyüme hormonunun normalizasyonunu sağlar. Standart tedavi, normal hipofiz fonksiyonunu mümkün olduğunca koruyarak tümöral dokuyu seçici olarak en agresif şekilde rezeke etme girişimini içerir. Günümüzde tercih edilen, normal ve patolojik dokuların doğrudan görselleştirilmesine en uygun yöntem transsfenoidal yaklaşımlardır (Buchfelder M, 2017:76–83).

Artık akromegalinin cerrahi tedavisi denildiğinde standart olarak transsfenoidal yaklaşım akla gelmektedir. Bugüne kadar, akromegali nedeniyle ameliyat edilen hastaların %95'inden fazlası transsfenoidal yolla opere edilmiştir. Remisyonu tanımlamak için kullanılan biyokimyasal parametreler zamanla değişip daha sıkı kriterler kullanılmaya başlamıştır. Bununla birlikte gelişen cerrahi teknikler, gelişen görüntüleme teknikleri, artan deneyim ve disiplinler arası işbirlikleri ile operasyonlarda çıkarılan tümör dokusu miktarının ve ulaşılan “normal” büyüme hormonu ve IGF-1 oranlarının oldukça arttığı bilinmektedir (Buchfelder M, 2017:76–83).

Cerrahi Teknikler

Daha önce belirtildiği gibi, akromegali hastalarında hipofiz ameliyatlarının çoğunluğu transsfenoidal yaklaşımla gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde hastaya sırtüstü ve başını hafif ekstansiyona getirecek şekilde pozisyon verilir. Çoğu merkezde nöronavigasyon rutin olarak kullanılmaktadır. Bu operasyon nazal septal mukozanın diseksiyonu ile ve diseksiyonu olmadan yapılabilir. Submukozal bir tünelin diseksiyonu çoğunlukla medial bir nazal insizyonu takiben gerçekleştirilir. Bir nazal spekulum mukozal tüneli açık tutar. Bu aşamada ameliyat mikroskobu genellikle yerine yerleştirilir. Vomer, orta hat oryantasyonu olarak kullanılır. Sfenoidotomi yapılır. Sfenoid sinüsün bölümleri rezeke edilir, böylece sfenoid sinüs (transsfenoidal) yoluyla sellar zeminin yeterli bir görüntüsü elde edilir. Sfenoid sinüsün pnömatizasyonu yeterli olmayan hastalarda, tümöre ulaşmak için kapsamlı bir şekilde delme işlemi gerekir. Daha sonra sellanın bazal durası kesilir. Sıklıkla yumuşak tümörler dura açıklığından spontan olarak protürde olurlar. Tümör ekstraksiyonu için çeşitli şekillerde küretler ve mikro forsepsler mevcuttur. Sıklıkla kavernöz sinüse veya fossanın arka kısmına doğru sıkıştırılan ve deforme olan normal hipofiz tanındıktan sonra mümkün oldukça korunarak adenome rezeke edilir (Buchfelder M, 2017:76–83).

Bir tümörün invaziv doğası, rezektabilitesini sınırlar. Parasellar tümör yayılımında genellikle tümörün oluşturduğu perforasyonlar boyunca tümör takip edilerek rezeksiyon yapılır. Karotis arterden lateral yerleşimli tümör kısımları genellikle rezeke edilemez. "Genişletilmiş adenomektomi" terimi, adenom çevresinde rezeke edilen küçük bir normal hipofiz bez tabakasını ifade eder. Selektif adenomektomiden sonra bir adenom kavitesinin en mükemmel genel görünümü genellikle mikroadenomlarda ve orta büyüklükteki makroadenomlarda elde edilir (Buchfelder M, 2017:76–83).

Artan deneyime ve en uygun teknik donanımına rağmen, radikal olarak çıkarılamayan hipofiz adenomları vardır. Aynalar ve özellikle endoskoplar, tümör kısımlarının, özellikle orta hattın dışında lokalize olanların daha iyi görüntülenmesini sağlar. Adenomun rezeksiyonunu takiben sellar tabanı implantlarla yeniden yapılandırmanın birkaç yöntemi vardır. Birçok beyin cerrahı, intraoperatif beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı durumunda birkaç gün süreyle eksternal lomber BOS drenajı rejimi uygulanabilir. Sıklıkla burun tamponadı gerekir (Buchfelder M, 2017:76–83).

Giderek daha sık uygulanan bir varyant olarak, sfenoid sinüse direkt perinazal yaklaşım seçilebilir. Bu durumda spekulum sellaya radyoflorskopik kontrol veya navigasyon teknikleri ile yönlendirilir. Daha sonra vomerin hemen önünde mukozal insizyon ve sfenoidotomi yapılır. İşlem devamı önceden açıklandığı gibidir. Endoskopik transsfenoidal yaklaşımı kullanan cerrahlar bu direkt peri-nazal yaklaşımı kullanırlar ve nazal spekuluma ihtiyaç duymazlar. Mikrocerrahi tekniklere karşı endoskopik teknik avantajları ve dezavantajları vardır. Yine de birçok veri, özellikle uzun vadeli takip sonuçları büyük ölçüde mikrocerrahi serilerinden kaynaklanmaktadır ve bazılarında cerrah yararlı olabileceğini düşündüğünde ek olarak endoskopiden yararlanmışır (Cappabianca P, 2004:933–941).

Adenomun ekstrasellar yayılımı artık transsfenoidal cerrahi için bir kontrendikasyon değildir. Geçmişte transsfenoidal cerrahi için kontrendikasyon teşkil eden bu durumlar genişletilmiş transsfenoidal yaklaşımlarla, nazal yoldan da tedavi edilebilmektedir. Ne yazık ki, genişletilmiş transsfenoidal yaklaşımın dezavantajlarından biri postoperatif BOS kaçaklarının yüksek sıklığıdır (Cappabianca P, 2004:933–941).

İntrasellar kısımlarla zayıf bir iletişimi olan aşırı asimetrik intrakranial uzantılı tümörleri barındıran hastaların %10'undan daha azında ise, tümör kitlesini azaltmak için transkraniyal yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Çoğunlukla frontal, fronto-temporal veya bazal kraniyotomiler kullanılır. Transkraniyal cerrahi sırasında sadece yalnızca hipofiz dokusunu ve fonksiyonunu korumak değil, aynı

zamanda bir tümörü tamamen rezeke etmek de çok daha zordur (Fahlbusch R, 1992:669–692).

Hipofiz hastalıklarına yüksek derecede odaklanan uzman nöroşirürji merkezleri, büyüme hormonu salgılayan hipofiz mikroadenomlarında %75 ila 90 arasında ve hipofiz makroadenomlarında yaklaşık %45-70 oranında remisyon oranları bildirmektedirler. Ancak remisyon için kullanılan kriterlerin sıkılaştırılması ile bu oranlar azalır. Tümörün boyutu, ameliyat öncesi GH ve IGF-1 düzeyi remisyon başarısını predikte eder. Son derece önemli bir faktör de, kavernoöz sinüs invazyonu varlığıdır (Fahlbusch R, 1992:669–692). Genel olarak, büyük bir invazyon olduğunda, uzun vadeli cerrahi remisyon oranı sıfıra yakındır. Normal bir postoperatif MR görüntüsü varlığı, genellikle cerrahi normalizasyon için bir ön koşul olarak kabul edilir. Ancak bu tek başına yeterli olmayıp biyokimyasal normalizasyon da değerlendirilmelidir. Bunlar, Endokrin Derneği Uygulama Yönergelerine göre, 1 ng/ml'nin altında rastgele bir GH, 0.4 ng/ml'nin altında suprese GH ve yaş/cinsiyete göre normal bir IGF-1 varlığıdır (Freda PU, 2003:175–180).

Mikroskobik ve endoskopik transsfenoidal operasyonlarda bildirilen başarı oranları benzerdir. Bir merkezde, deneyimli bir mikrocerrah ile deneyimli bir endoskopik cerrah arasında doğrudan bir karşılaştırma, sırasıyla remisyon ve komplikasyon oranlarında hiçbir fark olmadığını ortaya koymuştur. Önemli olan cerrahın ne kadar tecrübeli olduğu gibi görünmektedir (Starke RM, 2013:3190–3198).

Debulking, tümörün total eksizyonu engelleyecek özellikler taşıması nedeniyle remisyonu beklenmeyen bir hastada cerrahiye ifade eder. Yüksek kavernoöz sinüs invazyonu, dev boyut ve aşırı artmış büyüme hormonu seviyeleri olumsuz prognostik parametrelerdir. Ameliyattan sonra normalleşme beklenmediğinden ameliyat sonrası ek tedaviler gerekir. Debulking operasyonlarının mantığı, hipofiz tümör kitlesinin mümkün olduğunca fazla çıkarılarak büyüme hormonu düzeylerini normal düzeylere düşürme bile sonraki tıbbi tedavilerden daha iyi bir sonuç beklenebilmesidir (Wass J, 2005:693–694).

Postoperatif hastalık kontrolü sağlanamayan hastalarda somatostatin analogları, büyüme hormonu reseptörü antagonistleri ve dopamin agonistleri ile medikal tedaviler gündeme gelir. Bu tedavilerden uygun olanının monoterapi veya kombinasyon olarak verilmesi ile etkin hastalık kontrolü sağlanabilir. Cerrahi ve sonrasında medikal tedavi ile hastalık kontrolü sağlanamayan, agresif özellikler barındıran ve tedavi altında tekrar büyüme potansiyeli olan tümörlerde radyocerrahi düşünülmelidir.

Akromegalide, bir hastanın başlangıçtaki yönetiminin aksine, reoperasyonların tedavi algoritmalarında kesin bir yeri yoktur (Katznelson L, 2014:3933–3951). Opere hastalarda takip süresince tümör ilerlemesi veya tıbbi tedaviler altında bir remisyon elde edilememesi, prosedürlerin yeniden yapılması için temel endikasyonlardır. Ayrıca, hastayı radyocerrahi gibi boyut kısıtlamalarının olduğu tedavilere uygun hale getirmek için tümörün hacmini küçültmenin mantıklı olduğu düşünülebilir.

KAYNAKÇA

- Barkan, A. L., Beitins, I. Z., & Kelch, R. P. (1988). Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 67(1), 69–73. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-1-69>
- Buchfelder, M., & Schlaffer, S. M. (2017). The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*, 20(1), 76–83. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0765-7>
- Cappabianca, P., Cavallo, L. M., & de Divitiis, E. (2004). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*, 55(4), 933–941. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000137330.02549.0d>
- Ezzat, S., Forster, M. J., Berchtold, P., Redelmeier, D. A., Boerlin, V., & Harris, A. G. (1994). Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine*, 73(5), 233–240.
- Fahlbusch, R., Honegger, J., & Buchfelder, M. (1992). Surgical management of acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 21(3), 669–692.
- Faje, A. T., & Barkan, A. L. (2010). Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(5), 2486–2491. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2634>
- Freda, P. U., Reyes, C. M., Nuruazzaman, A. T., Sundeen, R. E., & Bruce, J. N. (2003). Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary*, 6(4), 175–180. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000023424.72021.e2>
- Katznelson, L., Laws, E. R., Jr, Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., Wass, J. A., & Endocrine Society (2014). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(11), 3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Melmed S. (2009). Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*, 119(11), 3189–3202. <https://doi.org/10.1172/JCI39375>
- Starke, R. M., Raper, D. M., Payne, S. C., Vance, M. L., Oldfield, E. H., & Jane, J. A., Jr (2013). Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8), 3190–3198. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1036>

Wass J. (2005). Debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogues. *European journal of endocrinology*, 152(5), 693–694. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01896>

Bölüm 58

Yapay Et Üzerine Bir Değerlendirme

Fatma KOÇ¹

¹Siirt Üniversitesi, Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Otel, Lokanta ve İkrım Hizmetleri Bölümü, Siirt, Türkiye fatma.koc@siirt.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-2500-8028

Özet

Geleneksel et ve yapay et, beslenme dünyasında önemli tartışmalara neden olan iki önemli protein kaynağıdır. Geleneksel et, insan beslenmesinin temelini oluşturmuştur ve doğal yöntemler ile hayvanlardan elde edilmektedir. Bununla birlikte, hayvansal tarımın çevresel etkileri, hayvan refahı endişeleri ve sürdürülebilirlik sorunları nedeniyle eleştirilere maruz kalmıştır. Yapay et, laboratuvar ortamında hücre kültürlerinden üretilen et benzeri bir üründür. Bu ürün, daha az doğal kaynak kullanımı, sera gazı emisyonlarının azaltılması ve hayvan refahının artırılması gibi çevresel ve etik faydaları sunmaktadır. Yapay etin henüz ticari olarak yaygınlaşmaması, teknik sınırlamaları ve tüketici kabulüne yönelik bazı eleştirileri de beraberinde getirmektedir. Geleneksel et ve yapay et, gelecekteki gıda sistemindeki rol ve etkileri üzerine devam eden araştırmalar ve tartışmalar ile birlikte, insanların beslenme alışkanlıklarında ve çevresel etkilerinde önemli değişikliklerin olacağı muhtemel bir döneme işaret etmektedir. Yapay et üretiminin geleneksel et üretimine kıyasla gerekli olan tarım alanı ve kullanılan su miktarının daha az olması, yapay et teknolojisinin sürdürülebilir gıda üretimi için umut verici bir yöntem olarak görülmektedir. Daha az çevresel tahribata neden olması, doğal kaynakları daha verimli kullanması ve hayvan refahını göz önünde bulundurması ile gelecek dönemlerde beslenme için faydalı olacağı düşünölmektedir. Bu araştırma, sürdürülebilir bir besin alternatifi olarak yapay et üretimine ilişkin yakın tarihli bir literatür taraması sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yapay Et, Yapay Et Üretimi, Sürdürülebilirlik, Alternatif Gıda, In vitro

GİRİŞ

Geleneksel olarak et, besleyici özellikleri ve tadı nedeniyle popüler bir protein kaynağıdır (Prado, 2010). Küresel nüfusun artışı et ürünlerinin tüketimini de arttırmıştır (Fapri, 2020). Et üretimi ve tüketiminin neden olduğu çevresel kaygılar sürdürülebilir üretim alternatiflerine olan ilgi de artmıştır. Hayvansal kökenli et ve işlenmesi yoğun enerji gerektirmekte ve nüfusun talebini karşılamak için %30'dan fazla çevre sorunlarına neden olan sera gazının salınmasına neden olmaktadır (Mattice ve Marangoni, 2020). Bu kaygılar üniversiteler, araştırma merkezleri, endüstriler gibi kurumların hayvanların endüstriyel olarak sömürsünü azaltmak ve et üretimini arttırmak, daha fazla sağlık, daha az hastalık, çevre ve iklim üzerindeki etkiler, enerji tasarrufu ve faunanın korunması için alternatif bir yol deneyerek yapay et üretme girişiminde bulunmuştur (Woll ve Böhm, 2018; Bhat ve Bhat, 2011).

Yapay et, hayvansal protein tüketimini içeren etik, ekolojik, ekonomik ve sağlık çatışmalarının üstesinden gelmek için ekolojik ve sürdürülebilir bir alternatif olarak önerilmiştir (Woll ve Böhm, 2018). Yapay et, kök hücrelerin yetiştirilerek yağ ve kas dokusundan birleştirilmiş şeritlere dönüştürülmesi amacıyla üretilmekte, boyanmakta ve bu işlem ortalama 21 gün sürmektedir (Moritz vd., 2015). Yapay et, konvansiyonel et ürünlerinin üretiminden kaynaklanan çevresel etkileri azaltmaya çalışan bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır.

GELENEKSEL ETİN SÜRDÜRÜLEBİLİRLİĞİ

Sanayileşmiş toplumlarda sığırlar süt, et, deri ve ekonomik fayda sağlayan hayvan türlerinden biridir. Ancak çiftlik hayvanları, toplam diyet proteininin %25'ini sağlamanın yanı sıra tatlı su, toprak tüketimi ve sera gazı emisyonları gibi kritik küresel soruna yol açmaktadır (Herrero vd., 2016). Arazi alanlarının yaklaşık %30'u yaklaşık 20 milyar hayvanı otlatmak için ve dünyadaki tatlı suyun %32'si ve tarım arazilerinin yaklaşık %30'u en az 1,3 milyar hayvana doğrudan geçim kaynağı ve finansal kazanç sağlamak için hayvan yemi olarak kullanılmaktadır (Herrero vd., 2009). Bu sayısal veriler yapay et üretiminin avantajlı olduğunu ve geleneksel etle karşılaştırıldığında hayvan kesimini önlediğini, sera gazı emisyonlarının azaltılması ve üretim sisteminin ilkesi olarak hayvan refahı üzerinde etkisini açıklamaktadır (Castro vd., 2021; Ferreira vd., 2022).

Geleneksel hayvancılık üretim sistemlerindeki değişikliklere ek olarak çeşitli yapay et ürünlerinin bu sorunları çözebileceğini öne sürülmüştür. Bu çözümlerden biri canlı hayvanlardan elde edilen ve laboratuvar ortamında yetiştirilen, *in vitro* (yapay et) olarak da bilinen hücrelerin ekstrakt edilmesini

gerektiren yeni bir gıda türü olan kültür etidir (Bonny vd., 2017; Mancini ve Antonioli, 2019; Post, 2012). Büyük ölçekli kültürlü et üretimi, besi hayvanı üretim sistemiyle ilgili birçok çevresel sorunun çözülmesine, kültürlenmiş etin arazi kullanımını %99, su kullanımını %96 ve enerji tüketimini %45 oranında azaltabileceği ve küresel açlık sorununu çözebileceği tahmin edilmektedir (Bryant ve Barnett, 2018; Tuomisto ve Mattos, 2011). Kültür eti üretiminin sıkı kontrolü ve sınırlı insan-hayvan etkileşimi nedeniyle, zoonoz ve diğer hastalıkların riski azalacağı ve kültür etinin gıda güvenliğini arttıracığı düşünülmektedir (Datar ve Betti, 2010).

YAPAY ET ÜRETİMİ

Yapay, laboratuvar, in vitro, kültürlü veya sentetik et, et ürününü elde etmek için hayvanları kesmesi gereken geleneksel etin aksine, laboratuvarında yetiştirilen hücrelere sahip dokudan elde edilmektedir (Bonny vd., 2015). Yapay et üretim yöntemlerinden biri, hayvanlardan küçük miktarlarda kan alınmasıyla gerçekleştirilen cerrahi prosedürü olan biyopsiye dayanan ayrıntılı bir süreçtir. Üretim aşamasında hayvanlardan alınan dokular veya hücre örnekleri, kas hücrelerinin çoğalmasını destekleyecek besinler ve enerji kaynakları ile zenginleştirilmiş bir ortamda uygun şekilde yetiştirilmesidir. Böylelikle, elde edilen materyal yeterli beslenme ve çoğalma koşullarına sahip olmaktadır (Bhat vd., 2015).

Büyüyen doku veya kök hücreler, daha sonra doğal ete benzer bir görünüme sahip kas liflerine dönüşmek üzere "farklılaşmış hücresel kas" oluşturmaktadır (Woll ve Böhm, 2018). İlerleyen fazlarda, bu içeriğin üç boyutlu et parçalarına kıyasla doğal bir etin kıvamını, rengini ve lezzetini kazanması için katkı maddeleri eklenmektedir (Sun vd., 2015).

YAPAY ETİN TÜKETİME UYGUNLUĞU

Et ürünlerinin satın alınması ve tekrar tercih edilmesi için tüketici değerlendirmesinde renk ve tat gibi parametreler esastır. Yapay etin renksiz olma sorununu çözmek için doğal boyaların kullanılmasını gerektirmektedir. Yapay etin lezzetinin kabul edilebilir olması ve tüketicinin damak tadına hitap etmesi için iyileştirilmelidir. Ancak bazı araştırmacılar, yapay etin günlük beslenmede kullanılmaya başlanması ile buna alışacağına ve geleneksel et gibi tüketilmeye başlanacağı düşünülmektedir (Bhat vd., 2015; Eiras vd., 2017).

Wilks ve Phillips (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada yapay et tüketimi ile ilgili katılımcılara bazı sorular yöneltilmiştir. Katılımcıların %65,3'ünün yapay et denemeye istekli olduğunu, %32,6'sının ise yapay et denemeye istekli olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Geleneksel eti düzenli olarak

tüketen katılımcıların %30,8'i kültürlü eti tüketme konusunda kararsız kaldığı belirlenmiştir.

YAPAY ETİN GELECEK BEKLENTİLERİ ve SINIRLARI

Et elde etmek için hayvanların kesilmesini içeren geleneksel besicilik sürecinin dini, etik ve çevresel kaygıları vardır. Bu sorunlar, gıda için hayvanları kesmekten endişe duyan tüketicinin beklentisini karşılayabilecek olan yapay et üretimi ile çözülmektedir. Mancini ve Antonioli (2019) tarafından İtalya'da gerçekleştirilen bir çalışmada katılımcıların %54'ünün yapay eti denemek istediği, %44'ünün satın almayı düşündüğü ve %23'ünün yüksek bir fiyat ödemeye hazır olduğu; düşük gelirli katılımcıların ve erkeklerin yapay et denemeye daha istekli olduğu bulunmuştur.

Slade (2018), erkeklerin ve daha eğitilmiş kişilerin yapay et tercihinin daha fazla olduğunu belirlemiştir. Öte yandan yapay et üzerine yapılan araştırmalarda, etin tasarımında homojenlik olmaması nedeniyle tüketici tutumlarında bazen farklı sonuçlara ulaşmaktadır. Bu nedenle, özellikle kültür, gelenek ve/veya dinin yapay eti kabul etmeyi zorlaştırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, algı ile denemeye, satın almaya ve ödemeye istekli olma arasındaki farkın nasıl kapatılacağına dair daha iyi bir anlayış keşfedilmelidir (Mancini ve Antonioli, 2019).

Hayvan çeşitliliği ve mevcut üreme sistemi dikkate alınmadan yapay et üretiminin yaygınlaşması enerjinin fazla kullanılmasına neden olmaktadır. Sığır yetiştiriciliği için yaklaşık %45 oranında enerji tasarrufu sağlandığı ancak kümes hayvanları için %37 oranında bir artış olduğu verilerle gösterilmektedir. Endüstriyel üretimde kullanılan enerjinin çevre üzerinde önemli bir olumsuz etkisi olduğu belirlenmiştir (Slade, 2018; Bhat ve Fayas, 2011; Mattick, 2018).

Doğal hayattan sentetik ete geçiş sürecinin hayvanlardan makinelere geçiş süreci ile karşılaştırıldığında önemli bir hayvan sömürsünün azalması ve iş verimliliği artışı gibi faydalar sağladığını ancak bunun çevreye zararının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Sağlık açısından ise endüstriyel üretim kontrolü ile üretilen yapay etin antibiyotiksiz, zoonoz riski olmayan, daha sağlıklı ve güvenli olduğunu, ayrıca fonksiyonel besin ve vitaminler ile zenginleştirilebileceği ve dengeli yağ içerebileceğini savunan bilimsel metinlerde deha belirgin bir şekilde ortaya konmuştur. Bu düzeyler obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların kontrolüne yardımcı olabilecek düzeylerde olduğu öne sürülmektedir (Woll ve Böhm, 2011).

Vurgulanan bir başka nokta ise, et tüketiminin teşvik edilmesinin insanların diğer türler üzerindeki egemenlik konumunu ve et tüketiminin temsil ettiği beslenme ve gastronomik bağı değiştiren etiketini meşrulaştırabileceğidir.

Teknolojiye dayalı faydalardan biri, tüketicilere vahşi ve hatta nesli tükenmiş hayvanlardan elde edilen eti deneme imkânı sunabileceğidir (Mattick, 2018).

Sosyal açıdan ise yapay etin faydaları ile an az bağlantılı olan bakış açısidir. Mevcut argümanlar arasında dünya nüfusunun artması, yetersiz beslenme, gıda dağılımındaki adaletsizlik, israf ve açlık, büyük ölçekli *in vitro* üretiminin gerekliliği öne sürülmektedir. Ancak açlığın azaltılması soyut bir fayda olarak kalmaktadır. Bu durum, yapay etin güvenlik açıklarını ve sınırlamalarını bilimsel bilgi kaynaklarını temsil etmektedir. Hayvansal protein tüketiminin birçok toplumun kültürel olarak köklü diyet temsillerini oluşturan engellerin aşılması, yapay etin kabulünü yaygınlaşmasını kolaylaştıracağı düşünülmektedir (Hocquette vd., 2015; Fischer vd., 2016).

Yapay et tüketimine karşı ana argüman, bunun endüstriyel bir süreçle ilişkilendirilmesi ve doğal olana karşı neofobi (yeniye karşı duyulan korku) ve tiksinti duyguları ile özdeşleşmesidir. Yapay etin görünüm, tat ve dokusu gibi unsurlar, insanların ürünle özdeşleşme ve onun mevcut etin yerine koyma ihtimalini etkilemektedir. Ancak doğal et ve sebze alternatiflerinin varlığı, bu argümanın geçerliliğini zayıflatmaktadır (Slade, 2018; Bekker vd., 2017).

Yapay etin sosyal etkisi, etik sınırlamalarla çok az araştırılmıştır. Tüketici için etin maliyeti vurgulanırken, yapay etin hayvansal üretim sistemine bağlı ekonomi üzerindeki etkisi ve bu araştırmaların kamu parası ile desteklenme durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Yapay et üretimi için kamu kaynaklarının tahsis edilmesi, mevcut olan sebze, meyve, tahıl, mantar gibi alternatiflerin varlığına rağmen etiğe aykırı görünmektedir. Endüstri, daha sağlıklı alternatifler araştırmak için çaba göstermektedir, ancak bu tekniklerin hepsi mükemmel değildir ve hayvansal protein tüketimini azaltacak kadar pratik değildir. İyileştirme, kalite kontrolü ve talep artışı gibi faktörlerin kademeli bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir (Woll ve Böhm, 2018; Mattick, 2018; Post, 2012).

SONUÇ

Hayvan gıdaların tüketimi ile ilgili değişiklik yapılması gerektiğinin farkında olsa da yapay etin hayvansal proteinin yerini alabilmesi için teknik, sosyal ve etik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak yeni teknolojik etin birçok sınırlaması hem bilimsel hem de popüler çevrelerde belirtilmiştir. Üretim fiyatının yüksek olması ve olası satışı nedeniyle ekonomiyi etkileyen bir ürünün yanı sıra doğallıktan yoksun olması, tadı ve görüntüsünün duysal özelliklere uygun olmama ihtimali yapay etin günlük tüketimde kullanımını olumsuz etkilemektedir.

Yapay etin endüstriyel düzeyde üretiminin düşük olması, laboratuvar düzeyinde daha çok tüketilmesi, bu ürünün tüketici tarafından ne ölçüde kabul

edileceğini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Ancak suni etin başarısı sadece tüketicinin kabulü meselesi değildir. Bu gıdanın başarısı için, çevresel avantajlarının daha yoğun bir şekilde değerlendirilmesine ve düzenleyici bir sistemin geliştirilmesine, özellikle hala çok az tartışılan ve araştırılan bir konu olan Brezilya'da ihtiyaç duyulmaktadır.

Sürdürülebilirlik ve çevre gibi faktörler son yıllarda önem arz etmesi geleneksel et üretimine alternatif kaynaklar bulma ihtiyacını doğurmaktadır. Bu ihtiyaın karşılanması için araştırmaların geliştirilmesiyle birlikte suni et üretimi, nüfusun et tüketimi ve çevresel etkilerin azaltılması ve bunların daha düşük maliyetle ve daha hızlı elde edilmesi için yeni teknolojiler için son derece umut verici bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Bekker, G.A., Tobi, H., & Fischer, A.R. (2017). Meet meat: An explorative study on meat and cultured meat as seen by Chinese, Ethiopians and Dutch. *Appetite*. doi: 10.1016/j.appet.2017.03.009
- Fischer, M.L., Cordeiro, A.L., & Librelato, R.F. (2016). A abstinência voluntária do consumo de carne pode ser compreendida como um princípio ético? *Ciências Sociais Unisinos*, 52(1), ss. 122-131. doi: 10.4013/csu.2016.52.1.14
- Hocquette, A., Lambert, C., Sinquin, C., Peterrolff, L., Wagner, Z., Bonny, S.P., Lebert, A., & Hocquette, J.F. (2015). Educated consumers don't believe artificial meat is the solution to the problems with the meat industry. *Journal of Integrative Agriculture*, 1;14(2), ss. 273-84. doi: 10.1016/S20953119(14)60886-8ff.
- Mattick, C.S. (2018). Cellular agriculture: The coming revolution in food production. *Bulletin of the Atomic Scientists*, 74(1), ss. 32-35. doi: 10.1080/00963402.2017.1413059
- Post, M.J. (2012). Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects. *Meat Science*, 92(3), ss. 297-301. doi: 10.1016/j.meatsci.2012.04.008
- Slade, P. (2018). If you build it, will they eat it? Consumer preferences for plant-based and cultured meat burgers. *Appetite*, 1(125), ss. 428-437. doi: 10.1016/j.appet.2018.02.030
- Bhat, Z.F., & Bhat, H. (2011). Animal-free meat biofabrication. *American Journal of Food Technology*, 6, ss. 441-459.
- Bhat, Z.F., Kumar, S., & Fayaz, H. (2015). In vitro meat production: Challenges and benefits over conventional meat production. *Journal of Integrative Agriculture*, 14, ss. 241-248.
- Bonny, S.P.F., Gardner, G.E., Pethick, D.W., & Hocquette, J.F. (2015). What is artificial meat and what does it mean for the future of the meat industry? *Journal of Integrative Agriculture*, 14, 255-263.
- Bonny, S.P.F., Gardner, G.E., Pethick, D.W., & Hocquette, J.F. (2017). Artificial meat and the future of the meat industry. *Animal Production Science*, 57, ss. 2216-2223.
- Bryant, C., & Barnett, J. (2018). Consumer acceptance of cultured meat: A systematic review. *Meat Science*, 143, ss. 8-17.
- Castro, M.C., Alves, E.S., Saqueti, B.H.F., Alves, J.S., Costa, J.C.M., Bruni, A.R.S., Hussein, Z.E.H., Frigo, G., Santos, O.O., & Visentainer, J.V. (2021). Fatores do bem-estar animal relacionados ao padrão da carne bovina: uma revisão. *Research, Society and Development*, 10, e330101623847- e330101623847.

- Datar, I., & Betti, M. (2010). Possibilities for an in vitro meat production system. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11, ss. 13–22.
- Eiras, C.E., Guerrero, A., Valero, M.V., Pardo, J.A., Ornaghi, M.G., Rivaroli, D.C., Sañudo, C., & Prado, I.N. (2017). Effects of cottonseed hulls levels in the diet and aging time on visual and sensory meat acceptability from young bulls finished in feedlot. *Animal*, 11, ss. 529–537.
- FAPRI - Food and Agricultural Policy Research Institute (2020). Food and Agricultural Policy Research Institute. Iowa State University and University of Missouri-Columbia.
- Ferreira, C.S.R., Saqueti, B.H.F., dos Santos, P.D.S., da Silva, J.M., Matiucci, M.A., Feihmann, A.C., Mikcha, J.M.G., & Santos, O.O. (2022). Effect of Salvia (Salvia officinalis) on the oxidative stability of salmon hamburgers. *LWT*, 154, 112867.
- Herrero, M., Henderson, B., Havlík, P., Thornton, P.K., Conant, R.T., Smith, P., Wirsenius, S., Hristov, A.N., Gerber, P., & Gill, M. (2016). Greenhouse gas mitigation potentials in the livestock sector. *Nature Climate Change*, 6, ss. 452.
- Herrero, M., Thornton, P.K., Gerber, P., & Reid, R.S. (2009). Livestock, livelihoods and the environment: understanding the trade-offs. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 1, ss. 111–120.
- Mancini, M.C., & Antonioli, F. (2019). Exploring consumers' attitude towards cultured meat in Italy. *Meat Science*, 150, ss. 101–110.
- Mattice, K.D., & Marangoni, A.G. (2020). Comparing methods to produce fibrous material from zein. *Food Research International*, 128, 108804.
- Moritz, M.S.M., Verbruggen, S.E.L., & Post, M.J. (2015). Alternatives for large-scale production of cultured beef: A review. *Journal of Integrative Agriculture*, 14(2), ss. 208–216.
- Post, M.J. (2012). Cultured meat from stem cells: Challenges and prospects. *Meat Science*, 92, ss. 297–301.
- Prado, I.N. (2010). Produção de bovinos de corte e qualidade da carne. Eduem. 1. Baskı.
- Sun, Z., Yu, Q., & Lin, H.A.N. (2015). The environmental prospects of cultured meat in China. *Journal of Integrative Agriculture*, 14, ss. 234–240.
- Tuomisto, H.L., & Mattos, M.J.T. (2011). Environmental impacts of cultured meat production. *Environmental Science & Technology*, 45, ss. 6117–6123.
- Wilks, M., Phillips, C. J. C. (2017). Attitudes to in vitro meat: A survey of potential consumers in the United States. *PloS One*, 12, e0171904.
- Woll, S., & Böhm, I. (2018). In-vitro-meat: a solution for problems of meat production and consumption. *Ernährungs Umschau*, 65, ss. 12–21.

Bölüm 59

Cinsiyet Tahmininde Kullanılan Anatomik Landmarklar

Halit ELİK¹
PAKİZE NURGÜL ŐEN²

1Arş. Gör.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, halitcelik@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-1329-5923

2Arş. Gör.; Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, pakizesen@subu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-0738-6191

ÖZET

Cinsiyet tahmini, anatomi ve adli antropoloji alanlarında kritik bir rol oynar. Özellikle adli olaylar, kazalar ve afetler sonrası kişinin cinsiyeti, yaş, boy ve etnik kökeni belirlemek büyük önem taşır. Ancak, vücutta meydana gelen tahribat, ölüm sonrası değişiklikler ve kemiklerin hasarı bu tahminleri zorlaştırabilir. Bu zorluklar içerisinde, sakrum ve kafatası kemiklerinin dış etkenlere karşı koruyucu özellikleri, cinsiyet tahminindeki doğruluğu artırabilir. Adli vakalarda sıkça karşılaşılan kemik kalıntılarından cinsiyet tayini yapmak, kimlik belirleme süreçlerine ve yüz rekonstrüksiyonuna yardımcı olabilir. Cinsiyet tahmini için iki ana yöntem öne çıkar: DNA analizi ve osteometri. Ancak, DNA analizinin maliyeti ve zorluğu, osteometri tekniğini daha yaygın hale getirmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar, morfolojik ve metrik analizlerin %95 gibi yüksek oranlarda doğru sonuçlar verdiğini göstermektedir. Adli antropoloji, 19. yüzyıldan itibaren gelişim göstermiş; modern uygulamaların temelleri ise geçmişte atılmıştır. Cinsiyet tahmininde pelvis ve kafatası kemikleri öne çıkar. Pelvis, kadın ve erkek cinsiyeti arasındaki farkları barındırır ve cinsiyet tayininde kullanılır. Kafatası kemikleri ise dayanıklı yapılarıyla dikkat çeker ve farklı bölgeleri (processus mastoideus, protuberantia mentalis) cinsiyet tahmininde kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı, cinsiyet tahmini yöntemlerini ve anatomik landmarkları vurgulayarak literatüre katkıda bulunmaktır. Pelvis ve kafatası kemiklerinin yanı sıra, paranasal sinüsler de son dönemde daha fazla ilgi görmektedir. Cinsiyet tahmini, adli antropolojinin önemli bir bileşenidir ve doğru sonuçlar elde edebilmek için çeşitli yöntemler ve kemik bölgeleri incelenmelidir. Bizim bu makaleyi yazma amacımız geçmişte yapılan çalışmalardaki örnekleri inceleyip anlamlı çıkan sonuçları ortaya koyarak literatüre bir referans kaynak kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler – Cinsiyet Tahmini – Adli Antropoloji – Pelvis – Kafatası – Osteometri

GİRİŞ

Cinsiyet tahmini anatomi ve adli antropoloji bilimleri için oldukça önem arz etmektedir. Özellikle adli olaylarda, kazalarda ve afetlerde meydana gelen ölümlerin ardından kişinin cinsiyeti, yaşı, boyu ve dahil olduğu etnik grubun belirlenmesi birçok noktada kişi hakkında bilgi vereceği için büyük bir önem taşımaktadır. Cinsiyetin belirlenmesi bu faktörler arasında esas adım olarak nitelendirilebilir (Kranioti et al., 2009). Adli vakalarda, kazalarda, yangın ve afet gibi durumlarda insan vücudunun büyük oranda tahribata uğraması, yanması veya çürümesi kişiye ait kemiklerin incelenmesini, dolayısıyla cinsiyet tahminini zorlaştırmaktadır. Bu durumlarda özellikle sakrum ve kafatası kemiklerinin dışardan gelen darbelere karşı koruyucu özellikleri bu kemiklerin cinsiyet tahmininde kullanılma oranlarını artırmıştır. Ayrıca iskeletimize dahil olan her kemik üzerinden cinsiyet tahmini yapabilmemiz oldukça önemlidir (Toneva et al., 2018) (Kim et al., 2013).

Adli vakalarda maktulün vücudunda yanma, çürüme tarzı bir bozulmanın meydana geldiği ve geriye sadece kemik parçalarının kaldığını durumlarla sık sık karşılaşmaktadır. Geriye kalan kemik kalıntılarından maktulün cinsiyetinin tayin edilmesi kimlik tespitinin yapılma şansını yüzde %50 oranda artırmakta olup ayrıca yüz rekonstrüksiyonunun yapılmasına da katkıda bulunur (Yang et al., 2020).

Cinsiyet tahmini DNA analizi ve osteometri gibi yöntemlerle gerçekleştirilmekte olup; DNA analizinin maliyeti ve zorluğu açısından osteometri tekniğine göre daha az tercih edildiğini söyleyebiliriz (Grewal et al., 2017). Cinsiyet tahmininde kullanılan morfolojik ve metrik çalışmalar genellikle %95 gibi yüksek oranlarda doğru sonuçlar vermekte olup bazı çalışmalar bunu %100 olarak belirtmiştir (Soler, 2015).

Tarihteki adli antropoloji çalışmalarına baktığımız zaman Alphonse Bertillone'nin cinsiyet ve kimlik tespiti için antropometrik sistemlerini geliştirdiği 19. Yüzyıla kadar dayanmaktadır. Günümüzde kimlik tespiti için uygulanan birçok modern uygulamanın temelleri Thomas Dwight ve Harris Hawthorne gibi anatomist ve antropolojistler tarafından atılmıştır. Bu alanın gelişimi 1939 tarihli "A Guide to The Identification of Human Skeletal Material" adlı eserinin yayınlanması ve fiziksel antropologların İkinci Dünya Savaşı'ndan kurtulanların kimlik tespitinde önemli bir rol almasıyla güçlü bir şekilde hızlanmıştır (Krogman, 1939; Spencer, 1997). Daha yakın zamanlarda, İşcan'ın belirttiği gibi, Vancouver'daki Uluslararası Adli Bilimler Derneği'nin 1987 toplantısında adli antropoloji bölümünün kurulması, uygulayıcılar arasında bilgi ve araştırma verilerinin değişimini kolaylaştırmada ve disiplinin profesyonelleşmesinde önemli bir rol oynamıştır (İşcan, 1995).

Literatürü incelediğimizde cinsiyet tahmini yapılırken birçok anatomik landmark'ın incelendiğini görmekteyiz. Sağlamlığı sayesinde bunlardan en çok kullanılanın kafatası kemikleri ve pelvis olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca crista galli, paranasal sinüslerin incelendiği kafatası kemikleri, üst ekstremite kemikleri, vertebral, sternum ve costalar, metacarpal ve metatarsal kemikler en çok incelenen kemikler arasındadır. Son yıllarda adli antropoloji alanında yapılan çalışmalarda paranasal sinüsler bir hayli ilgi odağı olmaya başlamıştır. (Beschiu et al., 2022; Bilfeld et al., 2015; de Mendonça et al., 2022; Estévez Campo et al., 2018; Golpınar et al., 2022; Mello-Gentil & Souza-Mello, 2022; Peleg et al., 2020; Phuwadon, 2020; Zhan et al., 2019) Bunların yanında cinsiyet tahmini konusunda supraorbital bölgeyi, glabellayı ve mostaoid bölgeyi de inceleyen çalışmalar mevcuttur (Garvin et al., 2014; Krüger et al., 2015; Ramsthaler et al., 2010).

Bizim bu çalışmayı yapma amacımız cinsiyet tahmininde kullanılan yöntemleri ve anatomik landmarkları belirtmek ayrıca en sık kullanılan anatomik landmarklar ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarını ortaya koyarak literatüre bir referans kaynak kazandırmaktır.

Pelvisin Cinsiyet Tahmininde Kullanımı

Pelvis kemiği lateralde 2 adet os coxae'nın ortada bir adet os sacrum ile birleşmesi ile oluşan, vücutta yukarıdan gelen ağırlığı alt ekstremitelere dağıtma işlevini gören bir kemiktir. Pelvis aynı zamanda kendi içinde oluşan boşluklar sayesinde ürogenital organların ve kasların yerleştiği ve tutunduğu bir bölge olarak da karşımıza çıkmaktadır. Pelvis kadın ve erkek cinsiyeti arasında belirgin farklara sahiptir ve bu farklar pelvisin cinsiyet tayininde kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Sacrum genişliği kadınlarda daha fazla iken sacrum yüksekliği erkeklerde daha fazladır. Ayrıca sacrumun konkavlık açısı da kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. (Moore, 2010) Pelvisin cinsiyet tayininde en sık kullanılan kemiklerden birisi olmasına hem çürümeye karşı dayanıklı olması hem de kadın ve erkek cinsiyeti arasında doğum yapabilme faktörünün bulunması nedeni ile pelviste farklılıkların ortaya çıkmasıdır (Mahakkanukrauh et al., 2017).

Öznur ve ark yaptıkları çalışmada 25 erkek 25 kadın toplamda 50 katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışmada bilgisayarlı tomografi yöntemi ile elde edilip 3 boyutlu hale getirilen görüntüler üzerinden pelvis kemiği üzerinde ölçümler gerçekleştirmiştir. Gerçekleştirdiği 5 ölçümün de cinsiyet faktörüne göre istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç ortaya koyduğunu belirtmişlerdir. Öznur yaptığı çalışmada HAIT (*Sol anterior superior iliac spine'in anterosuperior marjından sol ischial tuberosity'nin anteroinferior marjinine kadar olan doğrusal mesafe*) değeri hariç diğer değerlerin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek

çıkıldığını raporlamıştır. Yapılan ölçümler sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı çıkan sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1) (Öznur, 2018).

Tablo 1. Öznur ve ark. Tarafından Yapılan Pelvis Ölçümleri Sonucunda Cinsiyet Faktörüne Göre İstatistiksel Açıdan Anlamlı Çıkan Sonuçlar.

Yapılan Ölçüm	Erkeklerin Ortalaması	Kadınların Ortalaması	Ölçüm Açıklaması
TPO (cm)*	100,76	120,26	Coccyx, ischial tuberosity ve pubic symphysis'in alt noktasının oluşturduğu düzlemde, en geniş mediyolateral noktaları ifade eder.
MB (cm)*	96,09	114,08	Sol ve sağ ischial spine'lar arasındaki doğrusal mesafe, iki ischial spine arasındaki uzaklık olarak tanımlanır.
TPI (cm)*	119,93	134,08	Sacral promontory ve pubic symphysis'in en üst noktaları tarafından oluşturulan düzlemde, en geniş medio-lateral noktaları ifade eder.
HAIT (cm)*	172,93	159,55	Sol anterior superior iliac spine'in anterosuperior marjından sol ischial tuberosity'nin anteroinferior marjinine kadar olan doğrusal mesafe, iki nokta arasındaki uzaklık olarak tanımlanır.
BPO (cm)*	98,29	115,44	Sol ve sağ ischial tuberosity'lerin anteroinferior marjinleri arasındaki doğrusal mesafe, iki ischial tuberosity arasındaki uzaklık olarak tanımlanır.

*p<0,05

Pasuk ve ark. 2017 yılında Thai popülasyonunda yaptığı çalışmada dijital kaliper kullanarak 100 erkek ve 100 kadın iskeletinden alınan toplamda 200 adet os coxae kemiği cinsiyet faktörü açısından değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları ve yapılan ölçümler aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2) (Mahakkanukrauh et al., 2017).

Tablo 2. Pasuk ve Ark. Tarafından Yapılan Pelvis Ölçümleri Sonucunda Cinsiyet Faktörüne Göre İstatistiksel Açından Anlamlı Çıkan Sonuçlar.

Yapılan Ölçüm	Erkeklerin Ortalaması	Kadınların Ortalaması	Ölçüm Açıklaması
MW (cm)*	148.59	144.47	İliumun maksimum genişliği: Kumpas kullanarak spina iliaca anterior superior'dan spina iliaca posterior süperior mesafesi.
PL (cm)*	82.02	85.51	Pubis uzunluğu: Kayar kumpas kullanarak asetabulumun merkez noktasından symphysis pubis üst ucuna kadar olan mesafe.
IL (cm)*	81.51	75.19	İskiyum uzunluğu: Kayar kumpas kullanarak, yukarıda tarif edildiği gibi, asetabulumun merkez noktasından iskiyum ekseninin iskiyal tuberositeyi kesen noktaya kadar olan mesafe.
TH (cm)*	203.48	188.75	Os coxa'nın toplam yüksekliği: Yayıcı kumpas kullanarak, en üst noktasından ilium çıkıntısının en alt noktasına kadar olan mesafe.
AcetD (cm)*	54.09	48.67	Asetabulum çapı: Kayar kumpas kullanarak, asetabulumun maksimum dikey çapı.
IP (cm)*	100.70	113.82	İskio-pubik indeks: İskiyum uzunluğunun pubis uzunluğuna bölünmesi ve ardından 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır.

*p<0,05

Kafatası Kemiklerinin Cinsiyet Tahmininde Kullanımı

Kafatası kemikleri içinde bulundurduğu merkezi sinir sistemi yapılarını korumak amacı ile sert ve fiziksel hasarlara karşı dayanıklı bir yapıda gelişmiştir. Dayanıklı bir yapıda olması adli olaylardan, travma ve kazalardan sonra bozulma oranını azaltmış ve cinsiyet tahmininde kullanımına olanak sağlamıştır. Kafatası kemikleri üzerinde bulunan processus mastoideus, protuberantia mentalis, protuberantia occipitalis externa, margo supraorbitalis ve glabella bölgeleri cinsiyet tahmininde sıkça kullanılmaktadır (González-Colmenares et al., 2019). Ayrıca kafatası tabanı, anatomik konumu ve büyük bir yumuşak doku hacmi tarafından korunduğu için fiziksel hasara karşı çok dayanıklı, sıkı bir yapıdır. Bu

nedenle, parçalanmış veya şekil bozukluğu olan kafataslarının cinsiyetinin belirlenmesinde kullanılabilir (Holland, 1986).

Meng-Jun ve ark. tarafından 2017 yılında in bölgesinde yapılan yaşları 27 ile 74 arasında değişen 200 erkek 182 kadının katıldığı çalışmada kafatasıyla ilgili birçok ölüm gerçekleştirilmiştir ve yaptıkları ölümlerde ortaya çıkan sonuçlarda %84'lük en çok doğruluk oranı ile Length of the cranial base (LCB) lmünde oraya çıktığını belirtmişlerdir. Meng-jung ve arkadaşlarının yaptığı ölüm sonuçlarında anlamlı çıkan değerler aşağıda verilmiştir (Tablo1) (Zhan et al., 2019).

Tablo 2. Meng-Jun ve ark. Tarafından Yapılan Kafatası Ölçümleri Sonucunda Cinsiyet Faktörüne Göre İstatiksel Açıdan Anlamlı Çıkan Sonuçlar.

Yapılan Ölçümler	Erkeklerin Ortalaması	Kadınların Ortalaması	Ölçüm Açıklaması
MCL (cm)*	18.15	17.35	Sagittal düzlemde opisthokranyondan glabellaya olan mesafe.
LCB (cm)*	13.60	12.88	Sagittal düzlemde nazion noktasından foramen magnumun en posterior noktasına olan mesafe.
LFCB (cm)*	10.49	9.65	Sagittal düzlemde burun ucundan foramen magnumun en anterior noktasına olan mesafe.
BD (cm)*	10.86	10.30	Koronal düzlemde mastoid çıkıntıları arasındaki mesafe.
MCW (cm)*	14.76	14.19	Koronal düzlemde kafatasının yan taraflarındaki en lateral noktalar arasındaki mesafe.
TDOC (cm)*	2.86	2.58	Norma verticalis pozisyonunda, sol ve sağ optik kanalların en lateral noktaları arasındaki mesafe.
MWAC (cm)*	2.22	2.07	Norma verticalis pozisyonunda, sfenoidin sol ve sağ anterior clinoid processlerinin en medial noktaları arasındaki mesafe.
MWAA (cm)*	3.48	3.40	Norma verticalis pozisyonunda, sfenoidin sol ve sağ anterior clinoid processlerinin en lateral noktaları arasındaki mesafe.
TDFR (cm)*	4.42	4.24	Norma verticalis pozisyonunda, sol ve sağ foramen rotundumun en lateral noktaları arasındaki mesafe.
MDFO (cm)*	6.25	6.01	Norma verticalis pozisyonunda, sol ve sağ foramen ovalelerin en lateral noktaları arasındaki transvers mesafe.
MWBC (cm)*	6.37	6.17	Norma verticalis pozisyonunda, foramen magna teğet olan okipital klivusun bazal kısmının en sol lateral noktası ile en sağ lateral noktası arasındaki mesafe.
MAFM (cm)*	3.45	3.35	Norma verticalis pozisyonunda, foramen magnumun en anterior noktasından en posterior noktasına anteroposterior çapı.

*p<0,05

Erhan ve ark. cinsiyet ayrımı yapmayı amaçladığı, yaşları 21 ila 70 arasında değişen 720 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen çalışmada foramen magnum üzerinde birtakım ölçümler yapılmıştır. Yapılan ölçümlerin sonuçları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2) (Kartal et al., 2022).

Tablo 3. Erhan ve ark. Tarafından Yapılan Kafatası Ölçümleri Sonucunda Cinsiyet Faktörüne Göre İstatiksel Açından Anlamlı Çıkan Sonuçlar.

Yapılan Ölçüm	Erkeklerin Ortalaması	Kadınların Ortalaması	Ölçüm Açıklaması
HFM*	36.5	31.8	"Basion", foramen magnum'un anterior kenarının orta çizgi ile kesiştiği nokta olarak bilinirken, "Opisthion", foramen magnum'un posterior kenarının orta çizgi ile kesiştiği nokta olarak bilinir. İkisi arasındaki mesafe "Basion-Opisthion" mesafesi olarak adlandırılır.
WFM*	31.1	27.2	Foramen magnum'un lateral eğrileri arasındaki en geniş mesafe, foramen magnum'un posterior kenarının orta çizgi ile kesiştiği nokta olan "Opisthion" ile ölçülür.
H/W INDEX*	1.18	1.18	HFM/WFM
AREA*	909.3	704.9	Spiral kranial BT görüntülerinde foramen magnum sınırları imleçle çizildikten sonra PACS sistemi tarafından otomatik olarak hesaplanan değer, genellikle "foramen magnum çapı" olarak adlandırılır.
PERI*	108.7	98.8	Spiral kranial BT görüntülerinde imleç yardımıyla foramen magnum sınırları çizilerek elde edilen değerlerin toplamı, PACS sistemi tarafından otomatik olarak hesaplanan bir değerdir. Bu değere genellikle "foramen magnum toplam alanı" denir.

*p<0,05

SONUÇ

Cinsiyet tahmini, tıbbi, antropolojik, adli tıbbi ve arkeolojik çalışmalar gibi farklı alanlarda yaygın bir şekilde kullanılan bir araçtır. Bu nedenle, cinsiyet tahmini için kullanılan anatomik yapıların doğruluğu ve güvenilirliği büyük önem taşımaktadır. Pelvis ve kafatası gibi yapılar, cinsiyet tahmini için sıklıkla

kullanılan ve kadın ve erkek cinsiyetleri arasında anlamlı farklılıklar gösteren yapılar arasındadır. Ancak, bu yapılar için tek bir landmark yerine pek çok landmark kullanılmaktadır. Bu bağlamda hangi landmarkların kullanımıyla daha doğru sonuçlar elde edilebileceği konusu büyük bir önem arz etmektedir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmalarda bu landmarkların birbirlerine göre üstünlüklerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmaların sonucunda, cinsiyet tahmininde daha doğru sonuçlar elde edebilmek adına hangi landmarkların kullanılması gerektiği konusunda daha net bir fikir sahibi olunabilecektir. Bu da cinsiyet tahmini yöntemlerinin geliştirilmesine ve doğruluğunun artırılmasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmaların, cinsiyet tahmini yöntemlerinin geliştirilmesi ve anatomik yapıların doğruluğunun artırılması açısından büyük önem taşıdığı düşünölmektedir.

REFERANSLAR

- Beschiu, L., Ardelean, L., Tigmeanu, C., & Rusu, L.-C. (2022). Cranial and Odontological Methods for Sex Estimation—A Scoping Review. *Medicina*, 58, 1273.
- Bilfeld, M. F., Dedouit, F., Sans, N., Rousseau, H., Rougé, D., & Telmon, N. (2015). Ontogeny of Size and Shape Sexual Dimorphism in the Pubis: A Multislice Computed Tomography Study by Geometric Morphometry. *Journal of Forensic Sciences*, 60(5), 1121-1128.
- de Mendonça, D. S., Ribeiro, E. C., de Barros Silva, P. G., Rodrigues, A. A., Kurita, L. M., de Aguiar, A. S. W., Tuji, F. M., Neves, F. S., Carvalho, F. S. R., & Costa, F. W. G. (2022). Diagnostic accuracy of paranasal sinus measurements on multislice computed tomography for sex estimation: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Forensic Sciences*, 67(6), 2151-2164.
- Estévez Campo, E. J., López-Lázaro, S., López-Morago Rodríguez, C., Alemán Aguilera, I., & Botella López, M. C. (2018). Specific-age group sex estimation of infants through geometric morphometrics analysis of pubis and ischium. *Forensic science international*, 286, 185-192.
- Garvin, H. M., Sholts, S. B., & Mosca, L. A. (2014). Sexual dimorphism in human cranial trait scores: effects of population, age, and body size. *Am J Phys Anthropol*, 154(2), 259-269.
- Golpinar, M., Salim, H., Ozturk, S., Komut, E., & Sindel, M. (2022). Sex estimation with morphometric and morphological characteristics of the crista galli. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 44(7), 1007-1015.
- González-Colmenares, G., Sanabria Medina, C., Rojas-Sánchez, M. P., León, K., & Malpud, A. (2019). Sex estimation from skull base radiographs in a contemporary Colombian population. *J Forensic Leg Med*, 62, 77-81.
- Grewal, D. S., Khangura, R. K., Sircar, K., Tyagi, K. K., Kaur, G., & David, S. (2017). Morphometric Analysis of Odontometric Parameters for Gender Determination. *J Clin Diagn Res*, 11(8), Zc09-zc13.
- Holland, T. D. (1986). Sex determination of fragmentary crania by analysis of the cranial base. *American Journal of Physical Anthropology*, 70(2), 203-208.
- İşcan, M. Y. (1995). Forensic anthropology around the world. *Forensic science international*, 74(1), 1-3.
- Kartal, E., Etlı, Y., Asirdizer, M., Hekimoglu, Y., Keskin, S., Demir, U., Yavuz, A., & Celbis, O. (2022). Sex estimation using foramen magnum measurements, discriminant analyses and artificial neural networks on an eastern Turkish population sample. *Legal Medicine*, 59, 102143.

- Kim, D. I., Kwak, D. S., & Han, S. H. (2013). Sex determination using discriminant analysis of the medial and lateral condyles of the femur in Koreans. *Forensic Sci Int*, 233(1-3), 121-125.
- Kranioti, E., Vorniotakis, N., Galiatsou, C., Işcan, M., & Michalodimitrakis, M. (2009). Sex identification and software development using digital femoral head radiographs. *Forensic science international*, 189, 113.e111-117.
- Krogman, W. M. (1939). *A guide to the identification of human skeletal material*.
- Krüger, G. C., L'Abbé, E. N., Stull, K. E., & Kenyhercz, M. W. (2015). Sexual dimorphism in cranial morphology among modern South Africans. *International Journal of Legal Medicine*, 129(4), 869-875.
- Mahakkanukrauh, P., Ruengdit, S., Tun, S. M., Case, D. T., & Sinthubua, A. (2017). Osteometric sex estimation from the os coxa in a Thai population. *Forensic Sci Int*, 271, 127.e121-127.e127.
- Mello-Gentil, T., & Souza-Mello, V. (2022). Contributions of anatomy to forensic sex estimation: focus on head and neck bones. *Forensic Sciences Research*, 7(1), 11-23.
- Moore, K. L. (2010). *Clinically Oriented Anatomy* (6 ed., Vol. 1). Wolters Kluwer Health.
- Öznur, G. (2018). Pelvis'ten radyolojik yöntemler ile cinsiyet tayini: Türkiye örnekleme. *Antropoloji*, 0(36), 53-69.
- Peleg, S., Pelleg Kallevag, R., Dar, G., Steinberg, N., Masharawi, Y., & May, H. (2020). New methods for sex estimation using sternum and rib morphology. *International Journal of Legal Medicine*, 134(4), 1519-1530.
- Phuwadon, D. (2020). Sex estimation from upper limb bones in a Thai population. *Anat Cell Biol*, 53(1), 36-43.
- Ramsthaler, F., Kettner, M., Gehl, A., & Verhoff, M. A. (2010). Digital forensic osteology: morphological sexing of skeletal remains using volume-rendered cranial CT scans. *Forensic Sci Int*, 195(1-3), 148-152.
- Soler, A. (2015). *The Human Skeleton in Forensic Medicine (Third Edition)*. By Mehmet Yaşar Işcan and Maryna Steyn. Springfield, IL: Charles C. Thomas. 2013. 493 pp. ISBN 978-0-398-08878-1. \$70 (Hardcover) . *American Journal of Physical Anthropology*, 157(4), 706-707.
- Spencer, F. (1997). *History of physical anthropology* (Vol. 677). Taylor & Francis.
- Toneva, D., Nikolova, S., Harizanov, S., Georgiev, I., Zlatareva, D., Hadjidekov, V., Dandov, A., & Lazarov, N. (2018). Sex estimation by size and shape of foramen magnum based on CT imaging. *Leg Med (Tokyo)*, 35, 50-60.
- Yang, W., Zhou, M., Zhang, P., Geng, G., Liu, X., & Zhang, H. (2020). Skull Sex Estimation Based on Wavelet Transform and Fourier Transform. *Biomed Res Int*, 2020, 8608209.

Zhan, M. J., Cui, J. H., Zhang, K., Chen, Y. J., & Deng, Z. H. (2019). Estimation of stature and sex from skull measurements by multidetector computed tomography in Chinese. *Leg Med (Tokyo)*, 41, 101625.

Bölüm 60

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonunda Emosyonel Durum

Havva KARA¹

Berna DİZER²

1Arş. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, havvakara83@gmail.com, Orcid: 0000-0001-8772-5191

2 Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Ameliyathane Hizmetleri Programı, berna_kizilkaya@yahoo.com, Orcid: 0000-0001-5946-8108

ÖZET

Günümüzde halen kalp damar hastalıkları, en önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmekte olup kalp damar hastalıklarının önemli bir çoğunluğunu kapak hastalıkları oluşturmaktadır. En sık rastlanan kapak hastalığı aort kapağı rahatsızlıklarının standart tedavisi aort kapağının değiştirilmesidir. Aort kapak ameliyatları yıllardır başarı ile uygulanmaktadır. Ancak ileri yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda, cerrahi girişim uygulamak yüksek riskli kabul edildiğinden, hastaların 1/3'ünün ameliyatı yüksek mortalite ve morbidite riski sebebiyle ertelenmektedir. Cerrahi tedavi açısından yüksek riskli veya inoperable kabul edilen bu hastalar için daha az invaziv bir yöntem olarak kabul edilen Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) geliştirilmiştir. Bu işlem, kateter yöntemi ile açık kalp ameliyatı yapılmadan, kalbe biyoprotez aort kapağının takılmasıdır. Kalbe uygulanan bir girişim olduğu için hastaların ameliyat sürecinde fonksiyonel olduğu kadar emosyonel durumu da önem arz etmektedir. Bu bölümde, TAVİ uygulanan hastalarının ameliyat süreci boyunca emosyonel durumun önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: TAVİ, kalp, hemşirelik, bakım, emosyonel durum.

GİRİŞ

Günümüzde orta ve ileri yaş gruplarında en önemli mortalite nedenlerinden biri; kalp damar hastalıklarıdır ve global ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kalp damar hastalıkları sıklıkla görülmekte ve bireylerin yaşamlarını olumsuz olarak etkileyerek mortalite ve morbidite oranını ciddi ölçüde arttırmaktadır (European Cardiovascular Disease Statistics 2012; Erdil ve Elbaş 2016).

Dünya Sağlık Örgütü 2014 verilerine göre, 2030 yılında kalp ve damar hastalıkları nedeni ölümlerin, 22,2 milyon olacağı öngörülmektedir. Küresel ölçekte kalp damar hastalıklarının, ilerleyen yıllarda da en başta gelen ölüm nedeni olmaya devam edeceği ileri sürülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nun 2018 yılı verilerine göre de ölüm nedenlerinin başında kalp damar hastalıkları gelmektedir (WHO 2014; <https://www.google.com/search?biw=1366&bih=625&sxsrf=ALeKk03vpUctIyqbc3O6AzGhCw3s-i4DvA%3A1615925089734&ei=YQ9RYKyRLKWrlwSKqobABg&q> Erişim tarihi: 22.05.2023; <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Causes-of-Death-Statistics-2018-30626>, Erişim Tarihi: 10.05.2023).

Kalp damar hastalıkları; konjenital, romatizmal ve koroner kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar, konjestif kalp yetersizliği, aritmiler ve kalp kapağı hastalıklarını da kapsayan kalbe ve kan damarlarına ait tüm hastalıkları içermektedir. Kalp damar hastalıkları içerisinde yer alan kalp kapak hastalıkları, küresel mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olarak nitelendirilmektedir. Uzayan insan ömrü ile birlikte kalp kapak hastalıklarının artan prevalansı ciddi oranda ekonomik yüke sebep olmaktadır. Yaşlı bireylerde ölüm nedeni olarak ilk sıralarda, yaşlanmaya bağlı çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklar arasında, kalp kapağı hastalıkları ve özellikle de en sık görülen dejeneratif aort stenozu, klinik ve sağlık açısından büyük öneme sahiptir (Báz ve ark. 2021; Nkomo ve ark. 2006).

Küresel bir epidemi halini alan aort darlığı, nüfusun yaşlanması nedeni ile hipertansiyon ve koroner arter hastalığının ardından en yaygın yapısal kalp hastalığı olarak kabul edilmektedir (Contrera and Cushing 2013, Aksu ve ark. 2010). Gelişmiş ülkelerde romatizmal etkenlere bağlı kapak hastalıkları giderek azalmakta ancak dejeneratif kapak hastalıkları giderek daha sık olarak görülmektedir ve genellikle 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (Yavuzgil O. 2010). Aort darlığı ABD'de en sık görülen kalp kapak hastalığıdır ve çoğunlukla aşınma ve yıpranmanın hastalığı olarak kabul edilmektedir (Lewis ve ark.2014; Bhatia ve ark.2016). Aort darlığı, Kuzey Amerika ve Avrupa'da en çok karşılaşılan kalp kapak hastalıkları haline gelmiştir ve özellikle ileri yaşlardaki

bireylerde, kalsifik aort darlığı olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu 2013).

Sol ventrikül ve aort arasındaki kapağın darlığı olarak nitelendirilen aort darlığı; konjenital kapakçık malformasyonları, kapakçıkların anormal sayıda (normalde 3 olması gerekirken 1 ya da 2'li olması) olması, romatizmal endokardit ve kalsifikasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Aort kapağının 3-4 cm olan alanı, darlık oluştuğunda 2 cm' ye kadar iner.

Aort darlığı sorunu olan hastaların renkleri soluk, kan basınçları normal ya da düşüktür. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi diğer kapak hastalıklarında olduğu gibi aort darlığının kesin tanısı için gerekli işlemlerdir. Aort darlığı tedavi edilmezse, hastalığın son dönemlerinde, aşırı kuvvetsizlik, pulmoner ödem, yorgunluk, ortopne gibi sol kalp yetmezliği belirti ve bulguları ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon gelişen bireylerde, sağ ventrikül yetmezliği, ödem, hepatomegali, boyun venlerinde dolgunluk ve asit diğer önemli sorunlardır. Hastaların çoğunda sol ventrikül hipertrofisi vardır. Başlangıçta miyokardiyal kontraktilite ejeksiyon fraksiyonu etkilenmez, ancak sonuçta sol ventrikül yetersiz olmaya başladığında hasta semptomatik hale gelir.

Uzun latent bir döneme sahip olan aort darlığı, semptomlar ortaya çıktıktan sonra hızlı ilerleme gösterir ve tedavi edilmediği takdirde mortalitesi yüksektir (2 yıl içinde yaklaşık %50) (Aydın ve Çetiner 2009). Valvüler aort darlığının en sık nedeni yaşa bağlı kalsifik dejenerasyon olup 65 yaş üstü %2, 85 yaş üstü hastalarda ise %4 oranında gözlenir (Gümüş ve Kesimci 2013). Dejeneratif aort darlığı hastalarda sıklıkla senkop, efor dispnesi, anjina ve kalp yetmezliği vb. semptomlarla ortaya çıkmakta ve tedavi edilmediği takdirde hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Aort darlığında semptomlar görülmeye başladıktan sonraki iki yılda eğer uygun tedavi gerçekleştirilmezse, semptomatik hastaların yaklaşık %50 si kaybedilmekte, ortalama yaşam süresinin de 2-3 yıl olduğu bildirilmektedir Aort darlığı belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra tıbbi tedavi, uzun süreli etkili bir tedavi değildir. (Supino ve ark.2006; Contrera and Cushing 2013; Erdil ve Elbaş 2016).

Aort darlığında, hastalığa ilişkin tek bulgunun varlığı cerrahi tedavi için endikasyondur. Tanı alan hastalarda, standart tedavi şekli cerrahi olarak aort kapağının değiştirilmesidir. Cerrahi aort kapak replasmanı düşük cerrahi riskli hastalarda prognozu iyileştirmektedir ve uzun yıllardan beri aort darlığının cerrahi tedavisi başarı ile uygulanmaktadır. Ancak ileri yaşlı ve komorbiditesi yüksek olan hastalarda cerrahi girişim uygulamak hala oldukça risklidir Literatürde altmış beş yaş ve üzeri hasta popülasyonunda mortalite oranının, cerrahi nedeni ile %13'lere kadar yükselebildiği belirtilmiştir. İleri yaş, ilişkili hastalıkların yanı sıra sol ventrikül işlev bozukluğu, pulmoner hipertansiyon,

eşlik eden koroner arter hastalığı ve önceden bypass veya kapak cerrahisi uygulanmış olması hastaların cerrahiyle ilişkili mortalite riskini artıran faktörlerdendir (Vahanian ve ark.2007; Aksu ve ark. 2010; Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu 2013). Bu sebeple hastalığın prognozu kötü olmasına rağmen, açık cerrahi girişim seçeneği zorlaşmakta ve aort darlığı olan hastaların 1/3'ünün cerrahi girişimi yüksek mortalite ve morbidite riskinden ötürü ertelenmektedir. Andersen ve arkadaşları 1992 yılında bu hasta popülasyonunda, daha az invaziv girişimin avantaj sağlayabileceği düşüncesiyle hayvan modellerinde stent bazlı domuz bioprotezleri denemiş ve daha sonraları başka araştırmacılar da değişik özelliklerde biyoprotezik kapakları hayvan modellerinde perkütan yolu kullanarak başarı ile yerleştirmişlerdir (Bonhoeffer ve ark. 2000, Gümüş ve Kesimci 2013).

Cribier ve arkadaşları tarafından ilk kez 2002 yılında Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) uygulanmıştır. Bu yeni prosedür kardiyoloji ve kalp cerrahisi topluluklarınca yoğun ilgi görmüştür. İlk kez insanda gerçekleştirilen TAVİ işlemi, ileri yaşta ve cerrahi için yüksek riskli aort darlığı hastaları için, standart cerrahi aort kapak değişimi için alternatif haline gelmiştir. Ülkemizde ise TAVİ işlemi 2009 yılında uygulanmaya başlanmıştır ve halen birçok merkezde başarıyla gerçekleştirilmektedir (Cribier ve ark.2002; Yücel ve ark. 2010). Cerrahi tedavi için yüksek riskli veya inoperable olarak kabul edilen hastalarda, daha az invaziv tedavi seçeneği olarak, kalbe kateter yöntemi ile biyoprotez aort kapağının takılması işlemi yani TAVİ geliştirilmiştir (Türen ve Enç 2014).

TAVİ işleminin daha az invaziv ve daha az riskli olması, işlem sonrası rahatlığı ve açık kalp ameliyatı olmadan yapılması nedeniyle uygulaması gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır (Türen ve Enç 2014, Dağdelen S 2011).

Yenilikçi, ileri teknoloji, daha az invaziv bir alternatif tedavi olan TAVİ, genel anestezi kullanılarak girişimsel kardiyoloji ve kardiyotorasik cerrahiden oluşan multidisipliner bir takım tarafından, görüntüleme kapasitesi yüksek hibrit ameliyathanede gerçekleştirilir (Contrera and Cushing 2013). TAVİ yapılması planlanan hastalar özenle seçilmelidir. Aort darlığı olan hastalar anatomik uygunluklarına ve cerrahi risk düzeylerine göre seçilmektedir. Cerrahi aort kapak replasmanı ya da TAVİ yapılacağına karar verilirken ameliyat öncesi dönemde Hastaya uygulanan cerrahi risk değerlendirmeleri oldukça önem arz etmektedir. Risk düzeyleri genellikle hastaların STS (Society of Thoracic Surgeons) veya EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) skoruyla belirlenmektedir (Cribier ve ark.2002, Gümüş ve Kesimci 2013).

Cerrahi riskin değerlendirilmesine kardiyoloji, kardiyovasküler cerrahi, radyoloji, anestezi gibi uzmanlardan oluşan kalp takımı karar vermelidir (Contrera and Cushing 2013). Cerrahi için çok yüksek olan riskli veya cerrahinin

kontrendikasyon kabul edildiği hastalarda TAVİ işlemi alternatif olarak düşünülmelidir. Kalp takımının yaptığı değerlendirmenin sonucunda, hastalar perioperatif mortalite risk skoruna göre:

- Cerrahi için düşük ya da orta risk
- Cerrahi için yüksek risk ya da
- İnoperable (cerrahi için uygun değil) şeklinde kategorilere ayrılabilir.

TAVİ işlemi, her ne kadar perkütan bir yöntem olsa da komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Dolayısıyla TAVİ işlemi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalara dikkatli, özenli ve bütüncül bir yaklaşımla bakım verilmesi TAVİ işleminin başarısını önemli ölçüde arttırmaktadır (Türen ve Enç 2014).

Günümüzde insanlığın ve çağdaş tıbbın en önemli ve güncel sorunlarından birisi olan kalp hastalıkları hastanın bedeninde, yaşamında, duygusal hayatında ve hayat tarzında ciddi değişikliklere sebep olan karmaşık bir hastalıktır. Kalbinden rahatsız olan bireylerde en büyük kaygı kaynağı ölüm korkusudur. Kalbe ilişkin tanı ve tedavi yöntemi gibi girişimler bireylerin, anksiyete yaşamasına, ölüm korkusuna ve yoğun endişe hissetmesine neden olmaktadır. Semptomatik kalp hastalıkları, depresif semptomların ve anksiyetenin meydana gelişini hızlandırır (Cimilli 2001). Kalp cerrahisi geçiren hastalarda anksiyete ve depresyon bozukluklarının saptanması ve erken müdahale, postoperatif sürecin seyri ve sonraki prognoz açısından büyük önem taşımaktadır (Misiewicz ve ark., 2019).

Hasta ameliyat olması gerektiğini öğrendiği andan itibaren bir stres durumuyla karşı karşıyadır ve bu durum hastanın yıllardır gelişmiş olan stresle başa çıkma mekanizmalarını zorlamaktadır. Duygusal yönden güçlü olan bir bireyde bile cerrahi; ağrı, acı, güç kaybı ya da ölüm ihtimaliyle yüzleşmek zorunda kalınan yaşamsal ciddi bir strestir. Var olan bu stresin patolojik seviyelere ulaşmasıyla, hasta üzerinde stresin neden olduğu pek çok zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Cerrahiye ve anesteziye ait endişeler hastada ameliyatı ve ameliyattan sonra iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir (Demir ve ark. 2010).

Ameliyat olmak için hastaneye gelen hasta, yabancı ve farklı bir çevre içine girmektedir. Çevre değişimi ve ameliyatın taşıdığı belirsizlik hissi hastanın anksiyete duygusuna yol açmaktadır. Genel hastane popülasyonu içerisinde, anksiyete belirtileri prevalansı %10-30 arasındadır. Anksiyete kalp damar cerrahisi hastalarında daha sık görülmektedir çünkü; kalbe yapılacak cerrahi girişim nedeniyle, kalbine müdahale edilen hastalarda, ölüm korkusu dolayısıyla ameliyat öncesi anksiyete riski daha da artmaktadır. Kalp hastalarında; depresyon

ve anksiyete konusunda literatür çalışmaları, yüksek depresyon ve anksiyete puanlarına işaret etmektedir (Polat ve Enç 2015; Cimilli 2001)

Hastanın hastanede yatma durumu, anestezi, kronik hastalıkları, geçireceği cerrahi girişim ve/veya ne ile karşılaşılacağını bilmemesinden kaynaklanan huzursuzluk ameliyat öncesi dönem anksiyete nedenleri arasındadır. Bireyin yaşadığı anksiyete durumu; endokrin uyarıların artışıyla birlikte bireyin fizyolojik ve psikolojik pek çok sorunla karşı karşıya kalmasına neden olmaktadır (Fındık ve ark. 2012; Yılmaz ve ark.2014). Ameliyat öncesi dönemde yaşanan anksiyete hipertansiyon, disritmi gibi patofizyolojik yanıtlara, hastanın planlanan cerrahiye reddetmesine yol açabilmektedir. Ayrıca yaşanan bu durum, ameliyat esnasında anestezi gereksinimini ve sonrası dönemde ise analjezik gereksinimini önemli ölçüde arttırmaktadır (Fındık ve ark. 2012; Sağır ve ark. 2012).

Ameliyat öncesi dönemde hastalarda %60-80 oranında anksiyete görüldüğü, ameliyat sonrası dönemde ise anksiyete düzeyi yüksek olan hastalarda komplikasyon görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda ameliyat sonrası dönem anksiyete düzeyinin ameliyat öncesi dönem anksiyete düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Anksiyetenin hastanede yatan hastalarda insidansı %10-30 arasındayken, erişkin hastalarda ameliyat öncesi dönemde anksiyete görülme oranının %11 ile %80 arasında olduğu bildirilmiştir (Yılmaz ve ark.2014). Özellikle kalp ameliyatı geçiren bireylerin ameliyat öncesinde yaşadıkları kaygının, hastalarda ameliyat sonrası dönemde fiziksel ve emosyonel birçok soruna da yol açtığı bildirilmektedir. Hastalar açısından kalbin yaşamsal anlam ve önemi sebebiyle, kalbe yapılan girişimin hastanın yaşamına müdahale olarak algılanması kalp damar cerrahisi hastalarında ölüm korkusuna neden olurken ameliyat öncesi ve sonrası anksiyete riskini arttırmaktadır (Sidar ve ark. 2013; Misiewicz ve ark., 2019).

Hastaların anksiyeteleri farklı şekillerde ortaya çıkabilmekte ve ameliyat öncesi dönemde artmış stres, hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Bu nedenle, cerrahi işlem geçirecek hastaların mutlaka psikiyatrik açıdan değerlendirilmesi ve anksiyetelerinin sorgulanması gerekmektedir. Hastalara endişenin ameliyat öncesi dönemde beklenen bir durum olduğunu söyleyerek, duygularını daha kolay ifade etmeleri sağlanmalıdır. Hastanın anksiyeteyi daha az oranda yaşaması için hasta ameliyat öncesinde mutlaka yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmelidir (Karayağız F ve ark. 2011). TAVİ işlem geçiren hastanın deneyimlerinin araştırıldığı tanımlayıcı kalitatif çalışmada hastaların çoğunun işlem öncesi bilgi gereksinimleri olduğunu ve işlem öncesi ölüm korkusu ve anksiyete yaşadıklarını ifade etmişlerdir (Akbaba ve Mert H. 2021).

Geçmişte hastanın sadece fizyolojik ihtiyaçlarına odaklanan hemşirelik anlayışı günümüzde yerini holistik bakım anlayışına bırakmış ve bireyin psikososyal gereksinimlerini de karşılamayı kendine bir görev olarak bilmiştir. Hastanın cerrahi kliniğine yatmasıyla başlayan cerrahi süreçte ameliyat öncesi hazırlığın en önemli aşamalarından biri psikolojik hazırlıktır (Erdil ve Elbaş 2016). Perkutan koroner ve valvüler girişim geçirecek hastalara konulabilecek hemşirelik tanılarından ilki anksiyetedir (Fındık ve ark. 2012; Sağır G ve ark. 2012). Hasta cerrahi için hastaneye yattığı andan itibaren anksiyete yaşamaktadır (Erdil ve Elbaş 2016). Bu nedenle hemşireler bakım verdikleri hastalardaki anksiyete ve depresyon belirtilerinin farkında olabilmeli, hastalık tablosu ilerlemeden ve uyum bozuklukları ortaya çıkmadan bu sorunları ele alabilmelidirler (Kelleci ve ark.2009). Akbaba ve Mert'in TAVİ yapılan hastaların ameliyat sürecindeki deneyimlerini araştırdıkları kalitatif çalışmada hastaların işlem öncesi dönemde ölüm korkusu ve anksiyete, işlem sonrası dönemde de uykusuzluk yaşadıklarını belirtmişlerdir (Akbaba ve Mert 2021).

Hastada var olan anksiyetenin düzeyi sağlık profesyonellerince belirlenmelidir, çünkü anksiyete patolojik seviyelere çıktığı andan itibaren ameliyatı ve ameliyat sonrası iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. Ameliyat öncesi dönem anksiyetenin hemşirelik bakımıyla azaltılmasının postoperatif ağrı ve anksiyete üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (Klaiber, 2018; Lai ve ark., 2016))

Ameliyat öncesi dönemde ölüm korkusu, beden imajı değişikliği, organ kaybı gibi düşünceler anksiyeteye sebep olurken, ameliyat sonrası dönemde ise bireylerin iyileşememe, ağrı çekme ve yeniden normal hayat dönememe gibi düşünceler anksiyeteyi tetikleyebilir. Literatürde hastayla iletişim kurmanın ve bilgi vermenin önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (Demir ve ark, 2010, Masry S. 2019).

Cerrahi hastalarında özellikle de kalp damar cerrahisi hastalarında ameliyat süresince anksiyete düzeylerinin bilinmesinin bütüncül hemşirelik yaklaşımı ve ameliyat öncesi ve sonrası hemşirelik girişimlerinin planlamasında yol gösterici olduğu bilinmektedir (Okanlı ve ark.2005, Cimilli 2001). Ayrıca aort kapak değişimi için kalp cerrahisi uygulanacak hastalara hazırlık aşamasında hemşireler tarafından verilen ameliyat öncesi eğitim ve bilgilendirme, hastalarda kaygıyı ve korkuyu ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmaktadır. Somatik ve emosyonel bakım, hastaların zihinsel olarak ameliyata hazır hale gelmesini ve kısa sürede iyileşerek taburcu olmasını sağlamaktadır (Misiewicz ve ark., 2019).

Ayrıca literatürde TAVİ işlemi geçiren hastalarla ilgili yapılmış çalışmalarda hastaların anksiyete düzeylerinin işlem öncesi dönemde, işlem sonrası döneme göre yüksek olduğu bildirilmektedir (Völler ve ark. 2014).

SONUÇ

Sonuç olarak TAVİ hastalarının işlem süreci boyunca hemşirelik bakımında emosyonel destek önemlidir. Profesyonel hemşirelik bakımında hastaların bütüncül olarak ele alınması işlem öncesi, sırası ve sonrasında yaşadıkları endişe, kaygı ve anksiyetelerinin değerlendirilmesi bu bağlamda hastaların işlem öncesi dönemde bilgilendirilmesi, rahatlaması hem işlem sonrası komplikasyonları azaltmada hem de daha hızlı taburcu olmasını sağlamada oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- European Cardiovascular Disease Statistics. (2012).
http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
- Erdil F. ve Özhan Elbaş N. (2016). Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. Aydoğdu Ofset Matbaacılık Ambalaj Sanayi ve Tic. A.Ş. Ankara., 123-137
- World Health Organization (WHO). (2014). Global Status Report on Noncommunicable Diseases.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK). (2018). Ölüm Nedeni İstatistikleri, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Causes-of-Death-Statistics-2018-30626>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2015).
<https://www.google.com/search?biw=1366&bih=625&sxsrf=ALeKk03vpUctIyqbc3O6AzGhCw3si4DvA%3A1615925089734&ei=YQ9RYKyRLKWRlwSKqobABg&q> Erişim tarihi: 22.05.2023
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 368, 1005-11.
- Büz, L.; Puscholt, M.; Lasch, C.; Diab, M.; Möbius-Winkler, S.; Schulze, P.C.; Dannberg, G.; Franz, M. (2021). Delayed Improvement of Depression and Anxiety after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Stages of Extended Extra-Valvular Cardiac Damage. *J. Clin. Med.* 10, 1579. <https://doi.org/10.3390/jcm10081579>
- Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu (2013). Türk Kardiyol Dern Arş 2013, Suppl. 3.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. (2002). Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 106, 3006-8.
- Contrera P, Cushing M. (2013). Transcatheter Aortic Valve Replacement; Peggy Contrera. *AANA Journal*. 81, 5.
- Völler H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhlert H, Treszl A, Wegscheider K. (2014). Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 0(00), 1-7
- Yücel G, Paker T, Akçevin A, Sezer A, Eryılmaz A, Ozyiğit T, et al. (2010). Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early

- results in Turkey. [Article in Turkish] Turk Kardiyol Dern Ars. 38, 258-63.
- Türen S, Enç N. (2014). Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) ve Hemşirelik Bakımı. Turk J Card Nur. 5(7), 1-11 | DOI: 10.5543/khd.2014.001
- Aksu T, Yüksel U.Ç. (2010). Tuzcu M. Aort darlığının kateter yoluyla tedavisi Percutaneous treatment of aortic stenosis. Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol, 38(4),290-301.
- Yavuzgil O. (2010). Yaşlılarda aort kapak hastalıkları ve tedavisi. Turkish Journal of Geriatrics. 2, 79-86.
- Lewis SL, Dirksen SR, Heitkemper MM, Bucher L. Camera IM. (2011). Medical-Surgical Nursing. Assesment and Management of Clinical Problems. 9. Ed, St. Louis: Elsevier Mosby. 1, 821-826.
- Bhatia N, Basra SS, Skolnick AH, Wenger NK. (2016). Aortic valve disease in the older adult. J Geriatr Cardiol. 13, 941-4.
- Aydın M, Çetiner MA. (2009)Kalp Kapak Hastalıklarında Perkütan Yaklaşımlar. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 9(1), 50-8
- Supino PG,Borer JS, Preibisz A. (2006). The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. Heart Fail Clin. 2:379-93.
- Gümüş T, Kesimci E. (2013). Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu ve Anestezi. Anestezi Dergisi. 21 (2): 71 –81.
- Dağdelen S, Karabulut H, Alhan C. (2011). Acute left main coronary artery occlusion following TAVI and emergency solution. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 11:747-8.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. (2007). Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 28:230-68.
- Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. (2000). Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. Circulation. 102:813-6
- Demir A, Akyurt D, Ergün B. Kalp Cerrahisi Geçirecek Olgularda Anksiyete Sağaltımı. (2010). Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 18(3):177-182,
- Yılmaz Y, Durmuş K, Yılmaz F, Daşkaya H, Çiftçi T, Toptaş M, Vahapoğlu A. (2014). Septoplasti operasyonlarında preoperatif ve postoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacına etkisi. Dicle Tıp Dergisi. 41 (2), 288-293.

- Sağır G, Kaya M, Eskiçınar H, Özlem K, Kadioğulları A. (2012). Spinal anestezi planlanan hastalarda görsel bilgilendirmenin preoperatif anksiyete üzerine etkisi. *Turk J Anesth Reanim.* 40(5): 274–8.
- Karayağız, F., Altuntaş, M., Güçlü, Y.A., Yılmaz, T.T. ve Öngel, K. (2011). Cerrahi Servisinde Yatan Hastalarda Görülen Anksiyete Dağılımı. *Smyrna Tıp Dergisi*, 1, 22-26.
- Polat C ve Enç N. (2015). Kalp Kapak Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. *Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi- Turk Soc Cardiol Turkish Journal of Cardiovascular Nursing.* 6(9), 42-57.
- Cimilli C. (2001). Cerrahi Anksiyete. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 4:182-186.
- Misiewicz J, Kobos E, Sienkiewicz Z, Kryczka T. (2019). Severity of anxiety and depression in patients undergoing aortic valve replacement surgery. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne.* 4, 147–153.
- Kelleci M., Aydın D, Sabancıoğulları S, Doğan S. (2009). Hastanede Yatan Hastaların Bazı Tanı Gruplarına Göre Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri. *Klinik Psikiyatri.* 12, 90-98.
- Masry S. (2019). The Effect of Preoperative Educational Intervention on Preoperative Anxiety And Postoperative Outcomes In Patients Undergoing Open Cholecystectomy. 17, 78-87.
- Klaiber U, Stephan-Paulsen L, Bruckner T, et al. (2018). Impact of preoperative patient education on the prevention of postoperative complications after major visceral surgery: The cluster randomized controlled PEDUCAT trial. *Trials.* 19.
- Lai, V.K., Lee, A., Leung, P., Chiu, C.H., Ho, K.M, Gomersall, C.D., Joynt, G.M. (2016). Patient and family satisfaction levels in the intensive care unit after elective cardiac surgery: study protocol for a randomised controlled trial of a preoperative patient education intervention. *BMJ Open Access.* 6, 1-8.
- Fındık Ü, Yıldızeli Topçu S. (2012). Cerrahi girişime alınış şeklinin ameliyat öncesi anksiyete düzeyine etkisi. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi.* 22-33.
- Akbaba A ve Mert H. (2021). Yaşamla Ölüm Arasındaki Son Şans: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Yapılan Hastaların Deneyimleri. *Turk J Cardiovasc Nurs* 12(29):163-172. DOI: 10.5543/khd.2021.21-15-23.

Bölüm 61

Timik İnvolyasyon Mekanizmasında Güncel Gelişmeler

Jülide TOZKIR¹

¹Do.Dr.; Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu.
julideduymaz@trakya.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8436-8309

ÖZET

Timus işlevsel, çeşitli ama kendine toleranslı bir T lenfosit repertuarının oluşturulması için mutlak gerekli bir organdır. Timus hematopoitik olan ve olmayan karmaşık bir hücresel popülasyona sahiptir. Timus dokusunun hücresel ve moleküler yapısının karmaşıklığı timus fonksiyonlarına dair mekanizmaların anlaşılmasının önündeki engellerden birisi olmasına rağmen bu farklı hücre tiplerinin her biri timusun mikroçevresine ve fonksiyonel işlevini doğru şekilde yapmasına katkıda bulunur. Timus, fetal yaşam sırasında tamamen işlevsel hale gelir ve yenidoğanlarda zirveye ulaşır. Doğum sonrası ilerleyici bir atrofiye uğrar ve bu da yetişkin bireylerde T-lenfosit oluşumunu önemli ölçüde azaltır.

Timus kütlelerinin ve hücreliliğinin yaşla birlikte azaldığı ve yağ dokusunun arttığı histopatolojik değişikliklere timik involüsyon denir. Timik involusyonda epitel hücrelerden oluşan stromanın yağ dokusuna dönüşmesiyle timus fonksiyonları azalır. Bu sürecin net sonucu, T hücre üretiminin azalması ve üretilen T hücrelerin otreaktif potansiyelinin artmasıdır. T hücre üretiminin belirgin azalması periferik T hücresi çeşitliliğini azaltır. Bu azalmaya bağlı olarak vücuttaki mevcut T hücrelerinin homeostatik genişlemesi söz konusu olur yani hafıza T hücresi miktarı artar.

Timus involüsyonu, bağışıklık sisteminin zayıflamasına, tümörler ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıklara yatkınlığa yol açar. Bu nedenle, bu sürecin karmaşık mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak, immün yaşlanma ile ilişkili hastalıkları daha iyi anlamamıza, önlemimize ve/veya etkili bir terapötik taktik sağlayarak tedavi etmemize yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: timus, timik involüsyon, timik mikroçevre, timik epithelial hücreler, timik stromal hücreler, immün yaşlanma, miRNA

GİRİŞ

Timusun adı, “ruh” anlamına gelen Yunanca θυμός (thumos) kelimesinden türemiştir ve yüzyıllar boyunca ruhun vücudun bu bölümünde bulunduğu inanılmıştır. Timus, T hücrelerinin olgunlaşmasına ve seçimine aracılık eder. T hücreleri adaptif bağışıklık ve merkezi toleransın kurulmasında önemli bir rol oynar. Bu organ, yaşamın erken dönemlerinde dejenere olmaya başlar. Boyut ve işlevsellik yönünden fetal ve perinatal gelişim sırasında maksimuma ulaşan timus, puberte ile kronik ilerleyici bir gerilemeye uğrar. Bunun sonucunda T hücresi üretiminde meydana gelen azalma, yaşa bağlı kanser, enfeksiyon ve otoimmünite insidansı ile ilişkilendirilmiştir (Zdrojewicz, Pachura, & Pachura, 2016). Bu nedenle timus dokusunun yaşa bağlı değişim mekanizmalarının anlaşılması ve aydınlatılması önemlidir.

İnsan timusunun incelenmesi, hem bu dokunun kısa süreli mevcudiyeti nedeniyle, hem de timusun karmaşıklığını inceleyebilecek deneysel tekniklerin sınırlı olması nedeniyle şimdiye kadar yeterince aydınlatılamamıştır. Son birkaç yılda, gelişen tek hücreli RNA dizileme (scRNAseq) teknikleri ve -omic (genomic, transcriptomic, proteomic, metabolomic etc.) çalışmalarıyla, dokunun hem hematopoitik hem de hematopoitik olmayan hücre topluluklarının karmaşıklığı hakkında büyük miktarda yeni bilgiler elde edilmiştir. Timus dokusunu oluşturan çok çeşitli hücre tipleri, timusun işlevini doğru şekilde yapmasına katkıda bulunur. Bu hücre tiplerinin etkileşimleri timusun doğru gelişimi, işlevi ve çeşitli ama kendine toleranslı bir T lenfosit repertuarının oluşturulması için çok önemlidir.

Timusun Anatomik ve Histolojik Yapısı

Memelilerde timus perikardiyal mediastende, kalbin ana damarlarının önünde, kalp tabanının ve aortik arkın ventralinde yer alan epiteliyal lenfoid bir organdır (Haley, 2003). Timus iki ayrı lobdan oluşur. İnce bir bağ dokusu kapsülü, her bir lobu çevreler ve timusu kısmen değişken boyut ve yönelime sahip birbirine bağlı lobüllere bölen septalara yol açar. Lobüller morfolojik olarak korteks ve medüllaya ayrılır. Timik arterler, interlobüler bağ dokusu septalarını takip eder ve organa kortikomedüller bileşkedeki girer. Kortikomedüller arteriyoller, korteks ve medüllaya uzanan kılcal damarlara dallanır. Korteksteeki kılcal damarlar nadiren pencerelidir. Bu, dolaşımdaki antijenik moleküllerin gelişmekte olan kortikal lenfositlere erişimini kısıtlar. Buna karşılık, medüller kılcal damarlar pencerelidir ve dolaşımdaki antijenlere karşı serbestçe geçirendir (Pearse, 2006). Timusun ana hücresel bileşeni, kortikomedüller bileşkedeki kan damarlarından giren, timusta sürekli olarak kolonize olan kemik iliği hematopoitik kök hücrelerinden türetilen, gelişmekte

olan T hücre öncülleridir. Bu erken evre öncül hücrelere timosit denir. Timositler, timik korteks ve medüller doku içerisindeki epitelial hücreler ve stromal hücrelerin oluşturduğu mikroçevre sayesinde T hücresine dönüşür. Hematopoietik kaynaklı diğer hücre türleri de timusta bulunur. Bu hücreler dendritik hücreler (DC), doğal öldürücü hücreler (NK), makrofajlar ve B hücrelerini içerir. Ancak bunlar gelişmekte olan T hücreleri ile karşılaştırıldığında miktar olarak hücrelerin minimal bir kısmını temsil eder (Milicevic & Milicevic, 2004; Park et al., 2020). Timik epitelial hücreler (TEC'ler) ise hematopoietik olmayan stromal hücrelerin en büyük popülasyonunu oluşturur. TEC'ler, aynı endodermal orijini paylaşan ancak farklı rolleri olan ve timus içinde farklı alanlarda yer alan kortikal (cTEC'ler) ve medüller TEC'ler (mTEC'ler) olmak üzere başlıca iki ana alt kümeye ayrılır (Bosticardo & Notarangelo, 2023). Her iki epitelial hücre kümesinin de alt tipleri vardır. Bu alt tipler antijenik ekspresyon, ultrayapısal özellikler ve timik hormonlar olan timulin, timozin, timopoetin ve timik humoral faktörü sentezleme kapasiteleri bakımından farklılıklarına göre sınıflandırılır (Pearse, 2006). Son teknolojik gelişmelerle yapılan tek hücreli transkriptomlardan elde edilen gen ifade imzalarına göre 50'den fazla farklı hücre popülasyonu tanımlanmıştır (Park et al., 2020).

Bu hücresel ortamın oluşturduğu mikroçevre içerisinde gelişim ve seçim sürecini başarıyla tamamlayan T hücreler post-kapiller venüllerin vasküler astarı yoluyla dolaşıma geçer. Timusun efferent lenfatikleri timusa bitişik bir çift lenf düğümüne boşalır. Timusun afferent lenfatikleri yoktur. Timus dokusuna ait sinirler, kapsül ve septa içinde damarları takip eder. Sinir lifleri en fazla kortikomedüller bileşke bulunur (Pearse, 2006). Sinir hücrelerinden timus dokusu içerisine salgılanan nörotransmitterlerin timus fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Chhatar & Lal, 2021).

Timus Fonksiyonu

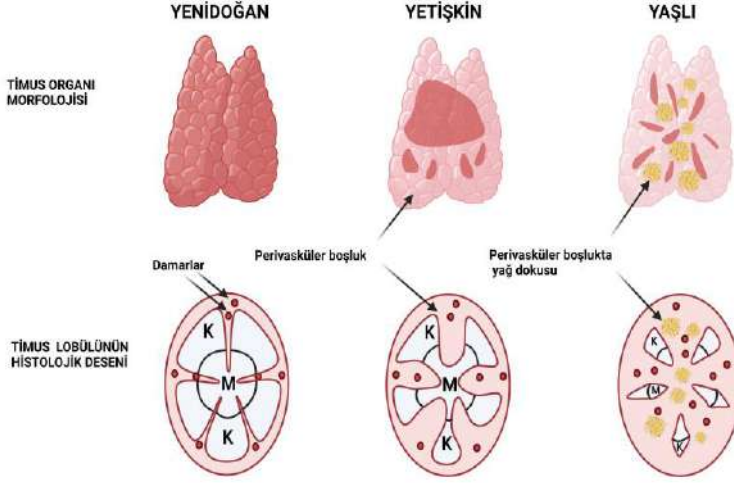
T hücrelerin immün yanıt için fonksiyonları göz önüne alındığında, timus adaptif bağışıklık sisteminin oluşumu ve sürdürülmesinde eşsiz bir öneme sahiptir. Kemik iliğinden kökenlenen ve kan aracılığı ile timusa gelen timositler, timusun destekleyici stromal mikroçevresinin öğretici etkisi altında, bir dizi gelişim aşamasından geçer ve T hücresine dönüşür (Milicevic & Milicevic, 2004). Timusa gelen ve hemapoietik hücrelerden birisine multipotent farklılaşma kapasitesi olan bu öncü hücrelerin, T hücre olarak hayatlarına devam etmeleri noktasındaki karar mekanizması moleküler olarak düzenlenir. Bu farklılaşmada timositlerin kaderi, hücreler üzerinde beliren Notch reseptörleri ve timik dokuda yerleşik dendritik hücreler üzerindeki Notch

ligandlarının etkileşimi ile belirlenir. Notch reseptör-ligand bağlanması sonrası gelişen sinyalizasyonla öncü hücreler T hücre olarak mühürlenir (Silva, Reis, Martins, & Neves, 2021). T hücresi gelişimi sırasında, timositler RAG-I, RAG-II, TdT, IL-7 gibi hücre içi ve dışı kaynaklı birçok faktörün fonksiyonuyla, V, J, D gen segmentleri içerisinde gerçekleşen rekombinasyonlar sayesinde T hücre reseptör geni kazanır. Bu genin ürünü antijenik tanıma yapan dolayısıyla immün yanıtın oluşmasını sağlayan T hücre reseptörüdür (THR). Oluşan T hücrelerinin fonksiyon yapabilmeleri için gerekli olan CD3, CD4, CD8 gibi diğer reseptörlerin ekspresyonları da gelişim sürecinin farklı aşamalarında farklı kombinasyonlarla görülür. Timositler üzerinde özellikle CD4 ve CD8 işaretlerinin birlikte veya tekli olarak varlığı/yokluğu gelişim aşamasının belirlenmesi için kullanılmaktadır. Kemik iliğinden timusa göç eden erken evre timositlerde CD4 ve CD8 işaretleri bulunmamaktadır. Bu evredeki hücreler “çift negatif timositler (double negative (DN) thymocyte)” olarak adlandırılmaktadır. Gelişim evresinin biraz ilerlemesiyle CD4 ve CD8 işaretleri timosit hücre yüzeyinde birlikte belirlemektedir. Bu evredeki hücreler “çift pozitif timositler (double positive (DP) thymocyte)” olarak adlandırılmaktadır. DP evresi de T hücre gelişim süreci içinde erken gelişim aşamalarına dahil edilmektedir. DN ve DP aşamaları RAG-I, RAG-II, TdT gibi enzimlerin aktif olduğu ve THR'nün gen düzenlemesinin yapıldığı aşamalardır. THR'nün kendi MHC moleküllerine bağlanıp bağlanmadığı kontrol edilir. Timositlerin çevresindeki hücreler tarafından sunulan self-peptid:self-MHC komplekslerini tanıyan olgunlaşmamış DP timositler hayatta kalma sinyallerini alır. Kendi antijenleriyle güçlü veya zayıf etkileşime girenler repertuardan çıkarılır. Bu süreç pozitif seçim olarak bilinir. Buna göre cTEC'ler, gelişen timositlerin pozitif seçimine aracılık eder. Seçilen timositler yüzeylerinde sadece CD4 veya sadece CD8 ifade eden “tek pozitif (single positive)” T hücreler haline gelmektedir. CD4 ve CD8 molekülleri T hücrelerine ayrı fonksiyonel özellikler kazandırmaktadır. CD4 T hücreler, “yardımcı T hücreler” olarak adlandırılır. Yardımcı T hücreler immün yanıt mekanizmalarının gelişiminde ve şekillenmesinde kritik öneme sahip hücre grubudur. Antijen türevine özgü farklı immün yanıt mekanizmalarının tetiklenmesi yardımcı T hücre fonksiyonları sayesinde olmaktadır. Tek pozitif (single positive) T hücre gelişiminin diğer kolu olan CD8 T hücreler, sitotoksik T hücrelerdir. Bu hücreler viral enfeksiyonlarda virüsle infekte hücrelere ve tümöral değişikliği olan hücrelere karşı immün yanıt gelişmesinde etkindir. CD8 sitotoksik T hücreler, hedef hücreleri hücre-hücre teması yaparak perforin ve granzim mekanizmasıyla öldürür (Robert, Kunze-Schumacher, Greiff, & Krueger, 2021). Medüllada mTEC'ler, otoimmüniteyi önlemek için kendi antijenlerine reaktif timositlerin

ortadan kaldırılmasına aracılık eder. Bu seçim süreci negatif seçim olarak adlandırılmaktadır. Sonuçta immün yanıt için işlevsel olan ancak kendi dokularına tepki vermeyen T lenfositleri üretilir. Yardımcı T lenfositler dışında timustan üretilen ve CD4 işareti taşıyan bir diğer hücre grubu da merkezi düzenleyici T (Treg) lenfositlerdir. İmmün yanıtların kontrol altına tutulmasına ve sağlıklı dokulara zarar vermesinin önlenmesinde büyük öneme sahip olan timik/merkezi Treg'ler, "forkhead box P3 (FOXP3)" transkripsiyon faktörü eksprese eden ve CD25 işaretini yüzeylerinde yüksek miktarda taşıyan lenfositlerdir (Elfaki et al., 2021). Özetleyecek olursak cTEC'ler T lenfositine dönüşüm taahhüdü, erken timosit farklılaşması, timosit çoğalması ve pozitif seçimden sorumluyken, mTEC'ler merkezi toleransın uygun şekilde gerçekleşmesi ve timik çıkıştan önce timosit olgunlaşmasının son aşamaları için gereklidir (Robert et al., 2021). T lenfositlerin bu karmaşık gelişim, olgunlaşma ve seçim süreçleri, timositlerin timik epitelial hücrelerle olan ilişkileri ve timus mikroçevresi sayesinde gerçekleşir.

Timik İnvolyasyon

Timus boyutu ve işlevi fetal ve perinatal gelişim sırasında maksimuma ulaşır ve daha sonra puberte ile kronik ilerleyici bir gerileme başlar. Normal timik yapının bozulması timus korteksinde ve kortikomedüller bileşkede belirgin bir epitelial hücre kaybıyla kendisini gösterir. Timus parankimasi adipoz doku ile yer değiştirir (Liang, Dong, Zhang, Zhang, & Zhao, 2022). Timik kütle ve hücreliliğinin yaşla birlikte azaldığı bu histopatolojik değişikliklere ve yağ dokusundaki artışa timik involüsyon denir (Haynes, Sempowski, Wells, & Hale, 2000) (Şekil 1). Bu sürecin net sonucu, T lenfosit üretimini azalması ve üretilen T lenfositlerin otoreaktif potansiyelinin artmasıdır. Timik çıktıda saf/naif T lenfositlerinin belirgin azalması periferik T lenfositlerinin çeşitliliğini azaltır. Bu azalmaya bağlı olarak mevcut T lenfositlerinin homeostatik genişlemesi, hafıza T lenfosit artışına yol açar (Surh & Sprent, 2000). Timusta involüsyonla artan yağ dokusu hücrelerinin kökeni tartışmalıdır. Stromada zaten bulunan hücrelerin farklılaşmasıyla mı, yoksa adiposit progenitörlerinin timusa göç etmesi sonucu mu yağ doku gelişmektedir, tam olarak anlaşılamamıştır. Timus involüsyonu, bağışıklık sisteminin zayıflamasına, tümörler ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıklara yatkınlığa yol açar. Bu nedenle, bu sürecin karmaşık mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak, immün yaşlanma ile ilişkili hastalıkları daha iyi anlamamıza, önlememize ve/veya etkili bir terapötik taktik sağlayarak tedavi etmemize yardımcı olacaktır (Hu, Zhang, Jiang, Wang, & Shao, 2021; Liang et al., 2022).



Şekil 1: Timus dokusunda yaşa bağlı timik değişimler.

Yaşla birlikte timus stromasını oluşturan korteks (K) ve medulla (M) azalır, perivasküler boşluklar artar ve dokuda yağ doku birikir.

Şekiller BioRender programı kullanılarak oluşturulmuştur.

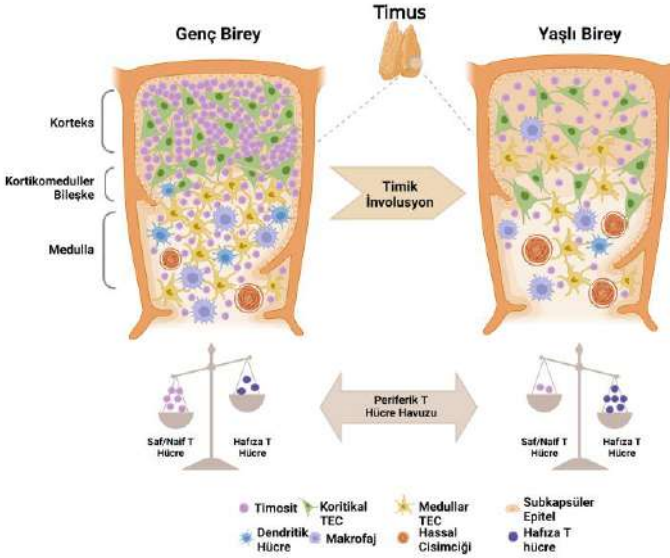
Kaynak: (Haynes et al., 2000)'den değiştirilerek alınmıştır.

Timik İnvolyasyonda Stromal Hücre Değişimleri

Daha önce bahsedildiği üzere gen düzenlemesini ve pozitif/negatif seçim süreçlerini başarıyla tamamlayarak oluşan fonksiyonel T lenfositleri immün sistemin başarısı için çok önemlidir. T lenfosit gelişiminin temelinde yer alan bu seçimler timusun stromal hücreleri ve mikroçevre sayesinde gerçekleşir. Yapılan çalışmalar ile artan kanıtlar timik involusyon mekanizmalarında stromal hücre değişimlerinin önemini ortaya çıkartmaktadır. Timik involusyonun esas olarak yaşa bağlı gelişen timik stromal hücre dejenerasyonundan ve özellikle TEC bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Embriyonik dönemden itibaren TEC'lerin farklılaşmasında ve timusun histolojik yapısının organizasyonunda en önemli etkenlerden birisi olarak "Forkhead box N1 (Foxn1)" proteini gösterilmiştir (Vaidya, Briones Leon, & Blackburn, 2016). Bir transkripsiyon faktörü olan FOXN1, timik organogenez, TEC devamlılığı ve buna bağlı olarak timusun işlevselliğinin sağlanması için ana esastır.

Yaşla birlikte gerçekleşen TEC sayısında azalma, cTEC:mTEC oranında asimetri ve CD4+ SP timosit seçimlerinde önemli olan MHC sınıf II

molekülünü yüksek ifade eden TEC alt kümelerinde düşük stromal dejenerasyona işaret eden önemli belirteçlerdir. TEC alt kümelerinde meydana gelen bu değişimler nedeniyle kortikomedüller bileşkenin sınırı bulanıklaşır ve stromal yapı düzensizleşir. Bu belirteçlere perivasküler boşlukların genişlemesi eşlik eder (Şekil 1 ve Şekil 2). Genişleyen perivasküler boşluklara adipositlerin yerleşmesiyle dokuda epitel hücrelerinden yoksun alanlar ortaya çıkar. Bu alanların miktarı zamanla giderek artar (Chinn, Blackburn, Manley, & Sempowski, 2012). Timusta TEC devamlılığı için en önemli faktörlerden olan FOXN1'in eksilmesi/azalması TEC bozulmasının öncelikli nedenlerinden birisi olarak görülmektedir. Ancak FOXN1 bu sürecin tek oyuncusu değildir. FOXN1 dışında daha pek çok faktörün timik stroma üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Oksidatif strese bağlı hücre kaybı da önemli nedenlerden birisi olarak sayılmaktadır. Transkriptom analizlerinden elde edilen sonuçlar stromal hücrelerde katalaz eksikliği nedeniyle H₂O₂'nin yükseldiğini ve oluşan oksidatif hasar ile hücrelerin atrofiye uğradığını göstermiştir. Antioksidan kapasitenin artırılması bu etkiyi zayıflatmakta ve hücrelerin sağkalımını sağlamaktadır (Griffith et al., 2015).



Şekil 2: Timik involüsyonda timus dokusundaki değişimler*.

Timik epitel hücrelerinin sayısı azalır. Kortikomedüller bileşke belirsiz hale gelir. Saf/Naif T hücre üretimi azalır. Periferik T hücre havuzunda hafıza T hücre sayısı artar. Şekiller BioRender programı kullanılarak oluşturulmuştur. (*Şekildeki hücreler büyüklük ve biçim açısından temsili olarak çizilmiştir.)

Timus involusyonda gerçekleşen dramatik değişikliklerden bir diğeri olan yağ dokusu birikimi özellikle insanlarda belirgindir. Timosit sayıları, timik yağdaki bariz artışlardan önce düşmeye başladığı için timusta artan yağ dokusunun tek başına yaşlanmayla ilişkili timik involüsyona neden olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, yağ hücrelerinden üretilen sitokinler ve sinyal molekülleri timik üretimi etkilemektedir. Elde edilen veriler timustaki yağ dokusu artışı ile timik fonksiyon arasında ters orantı olduğunu göstermektedir. Kalori kısıtlaması gibi nedenlerle yağ dokunun azalması durumunda timik fonksiyonların arttığı gösterilmiştir. Obezitede de timik fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (Yang, Youm, & Dixit, 2009). Bulgular timustaki yağ dokusu artışının timik involusyona mutlaka başlatmadığını, ancak yaşla birlikte artan miktarlarının, yaşın timik fonksiyon üzerindeki etkisini hızlandırdığını ve/veya şiddetlendiğini göstermektedir.

Özet olarak, bu bulgular timik stromanın yaşa bağlı timik involüsyonu düzenlemede anahtar bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu alanda yapılacak daha fazla araştırma hem timik involüsyonun mekanizmalarını aydınlatmak hem de onu iyileştirme stratejileri geliştirmek için yararlı bilgiler sağlayacaktır.

Timik İnvolyonun Metabolik Düzenlenmesi

Birçok hormon timik involüsyona olumlu ya da olumsuz katkıda bulunur. Bu hormonlardan birisi olan büyüme hormonu (GH) ve onun proksimal aracısı İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I (Insulin Like Growth Factor-I; IGF-I), yaşla ilişkili timik involüsyonu önlemede kritik rol oynar. Hipofizektomi ile GH'nin uzaklaştırılması, farelerde ve insanlarda timik involüsyonu hızlandırır. Dolaşımdaki GH seviyeleri yaşlanmayla birlikte düşer ve GH uygulaması farelerde yaşa bağlı timik involüsyonu kısmen iyileştirir (Liang et al., 2022).

Cinsiyet hormonları da timik involüsyonu teşvik edici etmenlerin başında gelmektedir. Bu hormonların üretiminin zirveye ulaştığı puberte timik involüsyonun en hızlı şekilde gerçekleştiği dönemdir (Abramson & Anderson, 2017). Timik involüsyon erkeklerde kadınlardan daha hızlıdır (Hun et al., 2020). Eksojen ve endojen androjenlerin timus üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, androjenlerin timik involüsyon üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğuna işaret eder (Taves & Ashwell, 2022). Androjen sentezinin inhibisyonu veya kastrasyon dramatik timus büyümesine neden olurken, androjenlerle tedavi atrofiye neden olur. Androjen reseptörleri hem timositler hem de TEC'ler tarafından eksprese edilir. Ancak timik involüsyon sürecinde androjenlerin, timositlerden ziyade TEC'ler üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Olsen, Olson, Viselli, Gu, & Kovacs, 2001). TEC'lerdeki androjen reseptörleri aracılığı ile iletilen sinyal, TEC çoğalmasını inhibe eder, timositlerin hayatta kalmasını

ve çoğalmasını destekleyen kemokinler ve sitokinlerin gen ifadesini azaltarak timus involusyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (Taves & Ashwell, 2022).

Gebelikte değişen hormon düzeyleri de timik involusyon için önemlidir. Bunun başlıca nedenlerinden biri timik stromal hücrelerde ifade edilen progesteron reseptörüne progesteron hormonunun bağlanmasıdır (Liang et al., 2022). Hamilelik sırasında artan endojen progesteron seviyesi veya ekzojen progesteron verilmesi gibi durumlar timik involüsyonu güçlü bir şekilde uyarır. Farelerde seçici olarak cTEC'lerin progesteron hormon reseptörünün silinmesi gebeliğe bağlı timik involusyonu önlemiştir (Ahn et al., 2022). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada da, TEC'lerdeki RANK ekspresyonunun timik involusyonda rolü olduğu gösterilmiştir (Paolino et al., 2021).

Timik İnvolyasyonda Mikroçevre Ve Moleküler Düzenlenme

Timik İnvolyasyonun anlaşılabilmesi için mikroçevrenin ve moleküler düzenlenmesinin aydınlatılması gerekmektedir. Ekspresyonu yaşlanmayla kademeli olarak azalan FOXN1'in aşırı ekspresyonunun involusyonu tersine çevirebildiği yapılan çalışmalarla gösterildi. FOXN1 aşırı ekspresyonunun, timik hacmin artmasını, erken T-lenfosit progenitör (ETP'ler) frekansının artmasını, EpCAM⁺ MHC Sınıf II⁺ TEC hücre sayısının yükselmesini sağladığı bildirildi. Bu bulgular FOXN1'in timik involusyonu önlemede kritik rolü olduğunu ve timik yaşlanmanın önemli bir düzenleyicisi olduğunu pekiştirmektedir (Bredenkamp et al., 2014; Rode et al., 2015). FOXN1 ifadesinin artması yönünde yapılacak moleküler düzenlemeler terapötik yaklaşım olarak timik mimarinin korunması için hedef molekül olarak gelecek vadetmektedir.

Timusta yaşlanmayla birlikte zayıflayan bir diğer faktör Wnt sinyal yoludur (Ferrando-Martinez et al., 2015; Kvell et al., 2010). Bu zayıflamanın nedeninin Wnt inhibitörleri nedeniyle olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Yaşlı bireylerden alınan timus örnekleri genç bireylerden alınan örnekler ile karşılaştırıldığında Wnt inhibitörlerinin yaşlı bireylerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (Ferrando-Martinez et al., 2015). Bir Wnt inhibitörü olan Axin'in mTEC'ler ve timus stomasındaki fibroblastlar üzerindeki ifadesinin insanlarda ve farelerde yaşlanmayla arttığı ve Axin'in RNA etkileşimi ile yıkılmasının yaşa bağlı timik dejenerasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (de Roo et al., 2022).

Timik mikroçevrenin hassas ortamını oluşturan önemli etmenlerden birisi de çözünür biyomoleküllerdir. Kritik öneme sahip biyomoleküllerin başında sitokinler ve büyüme faktörleri gelir. Sitokinlerin en iyi bilineni IL-7'dir. Bu sitokin T lenfositlerinin üretimi ve T lenfosit havuzunun homeostazı üzerinde önemli etkilere sahiptir (Nasi et al., 2006). Ancak yaşlanma sırasında üretimi ve

fonksiyonuna dair veriler yetersizdir. IL-7'nin hücrel aktivitesini göstermesi için reseptörüne bağlanması gerekir. IL7R'ü IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 ve IL-21 gibi diğer sitokinlerle ortak bir molekül olan γ c-zincirini içerir. Yüksek miktarlarda IL-7 reseptörünün varlığı, apoptosise neden olan CD95'in azalmasına ve antiapoptotik molekül olan Bcl-2'nin artmasına neden olmaktadır (Khaled & Durum, 2002; Nasi et al., 2006; Okamoto, Douek, McFarland, & Koup, 2002). IL-7'nin reseptörüne bağlanması proapoptotik/antiapoptotik moleküllerin hücre içi seviyelerini etkileyerek, T lenfositlerini glukokortikoidler, yaşamsal sinyallerin azalması ve radyasyon gibi etkenler nedeniyle indüklenen apoptozdan korur. IL-7, THR uyarısı gerekmeksizin CD45RA+ T lenfositlerinde güçlü telomeraz aktivitesi indükleyebilir. Bu etkinin saf/naif T lenfosit repertuarının korunmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Okamoto et al., 2002).

Timik involusyonda etkili olduğu gösterilen bir başka biyomolekül uzun ömürlü ketojenik hormon fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21)'dir. FGF21 gen ifadesi, yaşla birlikte timusta kademeli olarak azalır. Orta yaşlı farelerde bu büyüme faktörünün azalması timus fonksiyon kaybına yol açar ve yaşa bağlı timik involusyonu hızlandırır. FGF21 gen ifadesinin artmasının timik involusyonu azaltabileceği ve yaşa bağlı olarak gelişen hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Ventevogel & Sempowski, 2013).

Farelerle yapılan çalışmalarda timus mikroçevresinde etkili olduğu gösterilen biyomoleküller arasında lösemi inhibe edici faktör (LIF), onkostatin M (OSM), IL-6 ve kök hücre faktörü (SCF) de bulunmaktadır. Bu biyomoleküllerin gen ifadelerindeki değişimlerin timik involüsyon süreci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sempowski et al., 2000). Çalışmalar, bu biyomoleküllerin adipositlerden veya TEC'lerden kaynaklanabileceğine işaret etmektedir (Ventevogel & Sempowski, 2013).

Timusta az miktarda da olsa bulunan makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokin IL-1 β , timik involüsyonun oluşmasına ve artmasına neden olan bir diğer faktördür (Dixit, 2012; Finn et al., 2018). IL-1 β reseptörü öncelikle TEC'lerde ifade edilir. IL-1 β inhibisyonun farelerde yaşa bağlı timik fonksiyon azalmasına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Youm, Horvath, Mangelsdorf, Kliewer, & Dixit, 2016).

Timus dokusu ve fonksiyonları üzerine etkili daha birçok sitokin ve çözünür biyomolekül bulunmaktadır. Bunlar hem timik fonksiyonlarda hem de ilerleyen yaşla birlikte gelişen involusyonda önemli roller üstlenir.

T lenfosit gelişimi karmaşık ve bilinmeyen çok olan bir süreç olarak birçok mikroRNA (miRNA) fonksiyonunu da içerir. miRNA'lar, transkripsiyon sonrası düzenleyiciler olarak işlev gören ve pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte

rolü olan, 19-24 nükleotit uzunluğunda kısa kodlamayan RNA'lardır. Belirli miRNA'lar, bağışıklık sistemi ile ilgili birçok işlevi düzenledikleri için immüno-miR'ler olarak tanımlanmıştır. Timusta eksprese edilenler özel olarak ThymiR'ler şeklinde isimlendirilmiştir (Cron, Guillochon, Kusner, & Le Panse, 2020). miRNA'ların timosit farklılaşması, timik mimari üzerindeki potansiyel etkileri ve özellikle TEC'ler üzerindeki rolü birçok çalışmada incelenmiştir. Timik gelişim ve yaşlanma sırasındaki pek çok fenomen, bilinen protein kodlayan genlerle basit bir şekilde açıklanamamakta, miRNAların bu fenomenlere açıklık getireceği öne sürülmektedir. Yüksek oranda eksprese edilen insan ThymiR'leri, miR-19a, miR-19b, miR-146a, miR-155, miR-181a, miR-181b, miR-192, ve miR-194 olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalar cTEC ve mTEC hücrelerindeki miRNA profillerinin farklı olduğunu göstermektedir (Ucar, Tykocinski, Dooley, Liston, & Kyewski, 2013). miR-181-5p'nin Tümör Büyüme Faktörü-beta (TGF- β) sinyalizasyonunu engelleyerek timik involusyonu önleyebileceğine dair bulgular bulunmaktadır (Cron et al., 2020). miR-181a-5p'nin aksine, miR-125a-5p gen ifadesinin, yaşlı farelerin TEC'lerinde genç farelerin TEC'lerine kıyasla arttığı gösterilmiştir. MiR-125a-5p'nin, FOXN1 ifadesini baskıladığı buna bağlı olarak TEC mimarisinin bozulmasına katkı sağladığı öne sürülmektedir. Timus fonksiyonlarında etkili miRNA'lardan bir tanesi de bağışıklık düzenleyicisi olarak tanımlanan mir29 ailesidir. miR-29 ailesi adaptif immünite için üç merkezi olayda moleküler eşiği belirleyen kritik role sahiptir: I- T lenfositlerinin timik üretimi ve timik involusyon üzerinde kontrol, II-aktivasyon sonrası T lenfosit polarizasyonu ve III- B lenfosit onkojenik transformasyonu. Bu ailenin üyelerinden mir29c'nin RAG1 ile doğrudan etkileşimi olduğu ve RAG1 ile miR-29c arasında negatif korelasyon bulunduğu Kumari ve arkadaşları tarafından CRISPR-Cas9 genom düzenlemesi deneyleri ile gösterilmiştir (Kumari et al., 2021). Timik fonksiyonlar ve involusyon mekanizmalarında görev alan miRNA'lar ve etkili oldukları hücresel düzenler açığa çıkartılması gereken birçok soruyu barındırmaktadır. Gelişen teknoloji ve testler sayesinde gelecekte bu konuya dair birçok gelişme olması beklenmektedir.

SONUÇ

Yaşamın devamlılığında sağlık, sağlığın devamlılığında immün sistem en gerekli ön koşuldur. İmmün yanıtın organizmayı korumak için gerçekleştirdiği reaksiyonların yönlendirici ve belirleyici unsurlarından birisi T hücreleridir. T hücrelerinin üretiminden sorumlu olan timus, sağlığın devamlılığında önemli bir role sahiptir.

Timusun embriyonik dönemde ve yeni doğanlarda fonksiyonel olması, yaşla birlikte küçülmesi ve yağ birikmesi sonucu fonksiyon kaybı göstermesi bu organın uzun süre önemsizmiş gibi göz ardı edilmesine ve hakkında yapılan araştırmaların kısıtlı kalmasına yol açmıştır. Son yıllarda yeni teknikler sayesinde timusun moleküler ve hücresel özellikleri hakkında edinilen yeni bilgiler giderek artmaktadır. Bu kapsamlı araştırmaların sağladığı bilgilerle yeni hücre alt kümeleri belirlenmekte, bu hücre kümeleri arasındaki etkileşimler ve hücrelerin mekansal lokalizasyonuna bağlı fonksiyon farklılıkları ortaya konmaktadır. Bu bilgi birikimi timus mikroçevresinin, fonksiyonlarının ve timik involusyonun daha iyi anlaşılması açısından kritik bilgiler sağlayacaktır. İmmün yaşlanma ile ilişkili ve yaşla insidansı artan hastalıkların tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

REFERANSLAR

- Abramson, J., & Anderson, G. (2017). Thymic Epithelial Cells. *Annu Rev Immunol*, 35, 85-118. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052320
- Ahn, S. H., Nguyen, S. L., Kim, T. H., Jeong, J. W., Arora, R., Lydon, J. P., & Petroff, M. G. (2022). Nuclear Progesterone Receptor Expressed by the Cortical Thymic Epithelial Cells Dictates Thymus Involution in Murine Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 846226. doi:10.3389/fendo.2022.846226
- Bosticardo, M., & Notarangelo, L. D. (2023). Human thymus in health and disease: Recent advances in diagnosis and biology. *Semin Immunol*, 66, 101732. doi:10.1016/j.smim.2023.101732
- Bredenkamp, N., Ulyanchenko, S., O'Neill, K. E., Manley, N. R., Vaidya, H. J., & Blackburn, C. C. (2014). An organized and functional thymus generated from FOXN1-reprogrammed fibroblasts. *Nat Cell Biol*, 16(9), 902-908. doi:10.1038/ncb3023
- Chhatar, S., & Lal, G. (2021). Role of adrenergic receptor signalling in neuroimmune communication. *Curr Res Immunol*, 2, 202-217. doi:10.1016/j.crimmu.2021.11.001
- Chinn, I. K., Blackburn, C. C., Manley, N. R., & Sempowski, G. D. (2012). Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol*, 24(5), 309-320. doi:10.1016/j.smim.2012.04.005
- Cron, M. A., Guillochon, E., Kusner, L., & Le Panse, R. (2020). Role of miRNAs in Normal and Myasthenia Gravis Thymus. *Front Immunol*, 11, 1074. doi:10.3389/fimmu.2020.01074
- de Roo, J. J., Chhatta, A., Garcia-Perez, L., Naber, B. A., Vloemans, S. A., Salvatori, D. C., . . . Staal, F. J. (2022). Axin2/Conductin Is Required for Normal Haematopoiesis and T Lymphopoiesis. *Cells*, 11(17), 2679.
- Dixit, V. D. (2012). *Impact of immune-metabolic interactions on age-related thymic demise and T cell senescence*. Paper presented at the Seminars in immunology.
- Elfaki, Y., Robert, P. A., Binz, C., Falk, C. S., Bruder, D., Prinz, I., . . . Huehn, J. (2021). Influenza A virus-induced thymus atrophy differentially affects dynamics of conventional and regulatory T-cell development in mice. *Eur J Immunol*, 51(5), 1166-1181. doi:10.1002/eji.202048981
- Ferrando-Martinez, S., Ruiz-Mateos, E., Dudakov, J. A., Velardi, E., Grillari, J., Kreil, D. P., . . . Leal, M. (2015). WNT signaling suppression in the senescent human thymus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(3), 273-281. doi:10.1093/gerona/glu030

- Finn, J. D., Smith, A. R., Patel, M. C., Shaw, L., Youniss, M. R., van Heteren, J., . . . Seitzer, J. (2018). A single administration of CRISPR/Cas9 lipid nanoparticles achieves robust and persistent in vivo genome editing. *Cell reports*, 22(9), 2227-2235.
- Griffith, A. V., Venables, T., Shi, J., Farr, A., van Remmen, H., Szveda, L., . . . Petrie, H. T. (2015). Metabolic Damage and Premature Thymus Aging Caused by Stromal Catalase Deficiency. *Cell Rep*, 12(7), 1071-1079. doi:10.1016/j.celrep.2015.07.008
- Haley, P. J. (2003). Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology*, 188(1), 49-71. doi:10.1016/s0300-483x(03)00043-x
- Haynes, B. F., Sempowski, G. D., Wells, A. F., & Hale, L. P. (2000). The human thymus during aging. *Immunol Res*, 22(2-3), 253-261. doi:10.1385/IR:22:2-3:253
- Hu, C., Zhang, K., Jiang, F., Wang, H., & Shao, Q. (2021). Epigenetic modifications in thymic epithelial cells: an evolutionary perspective for thymus atrophy. *Clin Epigenetics*, 13(1), 210. doi:10.1186/s13148-021-01197-0
- Hun, M. L., Wong, K., Gunawan, J. R., Alsharif, A., Quinn, K., & Chidgey, A. P. (2020). Gender Disparity Impacts on Thymus Aging and LHRH Receptor Antagonist-Induced Thymic Reconstitution Following Chemotherapeutic Damage. *Front Immunol*, 11, 302. doi:10.3389/fimmu.2020.00302
- Khaled, A. R., & Durum, S. K. (2002). The role of cytokines in lymphocyte homeostasis. *Biotechniques, Suppl*, 40-45.
- Kumari, R., Roy, U., Desai, S., Nilavar, N. M., Van Nieuwenhuijze, A., Paranjape, A., . . . Raghavan, S. C. (2021). MicroRNA miR-29c regulates RAG1 expression and modulates V(D)J recombination during B cell development. *Cell Rep*, 36(2), 109390. doi:10.1016/j.celrep.2021.109390
- Kvell, K., Varecza, Z., Bartis, D., Hesse, S., Parnell, S., Anderson, G., . . . Pongracz, J. E. (2010). Wnt4 and LAP2alpha as pacemakers of thymic epithelial senescence. *PloS one*, 5(5), e10701. doi:10.1371/journal.pone.0010701
- Liang, Z., Dong, X., Zhang, Z., Zhang, Q., & Zhao, Y. (2022). Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*, 21(8), e13671. doi:10.1111/accel.13671
- Milicevic, N. M., & Milicevic, Z. i. (2004). Thymus cell-cell interactions. *International review of cytology*, 235, 1-53.

- Nasi, M., Troiano, L., Lugli, E., Pinti, M., Ferraresi, R., Monterastelli, E., . . . Cossarizza, A. (2006). Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life. *Aging Cell*, 5(2), 167-175.
- Okamoto, Y., Douek, D. C., McFarland, R. D., & Koup, R. A. (2002). IL-7, the thymus, and naive T cells. *Lymphocyte Activation and Immune Regulation IX: Homeostasis and Lymphocyte Traffic*, 81-90.
- Olsen, N. J., Olson, G., Viselli, S. M., Gu, X., & Kovacs, W. J. (2001). Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development. *Endocrinology*, 142(3), 1278-1283. doi:10.1210/endo.142.3.8032
- Paolino, M., Koglugruber, R., Cronin, S. J. F., Uribesalgo, I., Rauscher, E., Harreiter, J., . . . Penninger, J. M. (2021). RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy. *Nature*, 589(7842), 442-447. doi:10.1038/s41586-020-03071-0
- Park, J. E., Botting, R. A., Dominguez Conde, C., Popescu, D. M., Lavaert, M., Kunz, D. J., . . . Teichmann, S. A. (2020). A cell atlas of human thymic development defines T cell repertoire formation. *Science*, 367(6480). doi:10.1126/science.aay3224
- Pearse, G. (2006). Normal structure, function and histology of the thymus. *Toxicol Pathol*, 34(5), 504-514. doi:10.1080/01926230600865549
- Robert, P. A., Kunze-Schumacher, H., Greiff, V., & Krueger, A. (2021). Modeling the Dynamics of T-Cell Development in the Thymus. *Entropy (Basel)*, 23(4). doi:10.3390/e23040437
- Rode, I., Martins, V. C., Kublbeck, G., Maltry, N., Tessmer, C., & Rodewald, H. R. (2015). Foxn1 Protein Expression in the Developing, Aging, and Regenerating Thymus. *J Immunol*, 195(12), 5678-5687. doi:10.4049/jimmunol.1502010
- Sempowski, G. D., Hale, L. P., Sundy, J. S., Massey, J. M., Koup, R. A., Douek, D. C., . . . Haynes, B. F. (2000). Leukemia inhibitory factor, oncostatin M, IL-6, and stem cell factor mRNA expression in human thymus increases with age and is associated with thymic atrophy. *J Immunol*, 164(4), 2180-2187. doi:10.4049/jimmunol.164.4.2180
- Silva, C. S., Reis, R. L., Martins, A., & Neves, N. M. (2021). Recapitulation of Thymic Function by Tissue Engineering Strategies. *Adv Healthc Mater*, 10(20), e2100773. doi:10.1002/adhm.202100773
- Surh, C. D., & Sprent, J. (2000). Homeostatic T cell proliferation: how far can T cells be activated to self-ligands? *The Journal of experimental medicine*, 192(4), F9-F14.

- Taves, M. D., & Ashwell, J. D. (2022). Effects of sex steroids on thymic epithelium and thymocyte development. *Front Immunol*, *13*, 975858. doi:10.3389/fimmu.2022.975858
- Ucar, O., Tykocinski, L. O., Dooley, J., Liston, A., & Kyewski, B. (2013). An evolutionarily conserved mutual interdependence between Aire and microRNAs in promiscuous gene expression. *European journal of immunology*, *43*(7), 1769-1778.
- Vaidya, H. J., Briones Leon, A., & Blackburn, C. C. (2016). FOXP1 in thymus organogenesis and development. *Eur J Immunol*, *46*(8), 1826-1837. doi:10.1002/eji.201545814
- Ventevogel, M. S., & Sempowski, G. D. (2013). Thymic rejuvenation and aging. *Curr Opin Immunol*, *25*(4), 516-522. doi:10.1016/j.coi.2013.06.002
- Yang, H., Youm, Y. H., & Dixit, V. D. (2009). Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic involution. *J Immunol*, *183*(5), 3040-3052. doi:10.4049/jimmunol.0900562
- Youm, Y.-H., Horvath, T. L., Mangelsdorf, D. J., Kliewer, S. A., & Dixit, V. D. (2016). Prolongevity hormone FGF21 protects against immune senescence by delaying age-related thymic involution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(4), 1026-1031.
- Zdrojewicz, Z., Pachura, E., & Pachura, P. (2016). The thymus: a forgotten, but very important organ. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University*, *25*(2), 369-375.

Bölüm 62

Fekal Mikrobiota Transplantasyonu ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları

Nurcan DÖNMEZ¹

Kemal KAVAKLI²

¹Prof. Dr.: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye
nurcandonmez@selcuk.edu.tr ORCHID NO: 0000-0003-4271-598X

² Vet. Hek. : Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Türkiye kemalkavakliua@gmail.com ORCHID NO: 0009-0003-2152-4890

ÖZET

İnsan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) aynı zamanda fekal bakteriyoterapi olarak da bilinmektedir. İnsanlarda gerçekleştirilen FMT, tekrarlama eğilimi gösteren *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Yapılan araştırmalarda bu yöntemin diğer gastrointestinal hastalıkların yanı sıra gastrointestinal sistemden köken almayan hastalıklarda da kullanımı yaygınlaşmaktadır. Hayvanlar üzerinde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı da olsa günümüzde veteriner hekimlikte de kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

Gastrointestinal sistem içerisinde yer alan mikrobiyota topluluğu oldukça fazla sayıda ve farklı çeşitlilikte mikroorganizmalar barındıran karmaşık bir yapıya sahip olmasının yanı sıra dinamik bir ekosistemdir. Ancak normal fizyolojik koşullar içerisinde gastrointestinal sistemde yer alan mikrobiyota topluluğunda mevcut dinamik dengede, değişen çevresel faktörlere bağlı olarak (çevre, diyet, yaşlanma, nefeksiyonlar, vb) florada bazen kısa süreli bazense uzun süreli ve kalıcı değişimler gözlenebilmektedir.

Özellikle bu faktörler içerisinde yer alan beslenme alışkanlığı mikrobiyota değişimi üzerinde etkili majör faktördür. Gastrointestinal sistemde yer alan mikrobiyota, insan vücudunda yer alan hücre sayısının neredeyse 10 kat daha fazlasıdır. Bu mikrobiyota toplulukları en fazla deri, solunum, gastrointestinal, genital ve üriner sistemde yer almaktadırlar. %70'i ise kolonda bulunan intestinal mikrobiyotanın, organizmada birçok fizyolojik, biyokimyasal ve bağışıklık olaylarda etkin olmasından dolayı dikkatler bağırsak mikrobiyotasına çekilmiştir.

Fekal mikrobiyata transplantasyonu, sağlıklı bir hayvandan alınan dışkının çeşitli işlemlerden geçirilmesinden sonra süspansiyon haline getirilerek hasta hayvanın gastroskopi, jejunoskopi, lavman, endoskopi, veya nazogastrik sonda gibi çeşitli yollar ile hasta olan bir alıcının bağırsak lumenine aktarılması yöntemi ile tedavi olarak tanımlanmaktadır.

Son yıllarda veteriner hekimlikte kullanımı giderek artan ve tedavi seçeneği olarak sunulan FMT uygulaması bu gün yalnızca pet hayvanlarda (kedi ve köpek) değil, çiftlik hayvanı olarak nitelendirilen koyun, keçi ve sığır hastalıklarında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi yöntemi ile hayvanlarda tedavi süresinin kısaltılması ile birlikte reel sektöre de pozitif katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Veteriner Hekimlik, Gastrointestinal Sistem, Fekal Transplantasyon, Disbiyozis

GİRİŞ

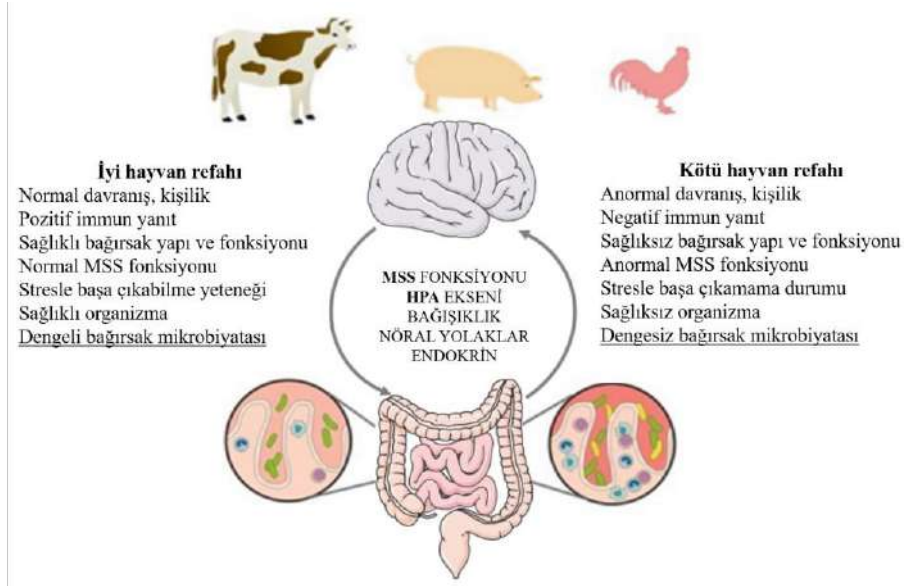
BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

İnsan ve hayvanların bağırsaklarında yaşayan çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Gastrointestinal (GI) sistem, bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi çeşitli mikroplardan oluşan karmaşık bir ekosistemi barındırır. Bu sistem, taksonomiden bahsederken "mikrobiyota", gen içeriği ve işlevinden bahsederken "mikrobiyom" olarak adlandırılır. Bağırsak, jejunum, ileum ve sekum gibi bölümlerden oluşur. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsağın farklı bölümlerindebüyüme dönemlerine (yaşamın erken döneminden erişkinliğe kadar) göre, yoğunluk ve çeşitlilik açısından farklılık arz eder (Yeoman & White, 2014). İnsan ve hayvanlar, büyük ölçüde bağırsakta bulunan karmaşık bir mikrobiyal ekosistem olan bağırsak mikrobiyotası ile karşılıklı bir ilişki içinde bir arada yaşamaktadırlar. Alt GI sistem, çoğunluğu bakterilerden oluşan yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma barındırmaktadır. Bu mikrobiyotada tanımlanan 1000'den fazla bakteri türü bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, konakçı ile simbiyotik bir ilişki içinde yaşar (Mayer, Tillisch, & Gupta, 2015). Örneğin, köpeklerde Clostridiales duodenumda (duodenumda yaşayan mikrobiyal türlerin yaklaşık %40 'ını) ve jejunumda (%39) baskın tür iken, ileumda (%25) ve kolonda da (%26) yüksek oranda bulunmaktadır. Fusobacteriales ve Bacteroidales ise ileumda (%33) ve kolonda (%30) en fazla bulunan bakteri takımlarıdır. Enterobakterilere ince bağırsakta kolondan daha sık rastlanırken, Laktobasiller ise bağırsağın tüm kısımlarında yaygın olarak bulunmaktadır (Huang, Pan, Yang, Bi, & Xiong, 2020).

Bağırsak florası, belirli bir yaşamsal periyotta yaş-genetik (de la Cuesta-Zuluaga et al., 2019) gibi konakçı faktörlere ve beslenme biçimi (David et al., 2014) ile ilaç kullanımı (Vich Vila et al., 2020) gibi çevresel faktörlere yanıt olarak hem içerik hem de aktivite bakımından değişebilen dinamik varlıklardır. Yapılan araştırmalar, bağırsak florasının organizmada bağışıklık sistemi (Zheng, Liwinski, & Elinav, 2020), metabolizma (Dabke, Hendrick, & Devkota, 2019) ve kalp-beyin gibi hayati organların (Collins, Borojevic, Verdu, Huizinga, & Ratcliffe, 2014) gelişimindeki önemini ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotası, organizmaya dışarıdan alınan ve daha sonra vücutta dolaşan çok miktarda kimyasal sinyali algılamak, değiştirmek ve düzenlemek için biyolojik düzenleyici bir filtre görevi görür. Bu görev; otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, bağışıklık sistemini ve birçok metabolik yolu kapsamaktadır (Morais, Schreiber, & Mazmanian, 2021).

Bu nedenle, bağırsak florası, konakçı ile çevrenin kesiştiği noktada canlılığın sağlığını doğrudan etkileyebilme potansiyeline sahiptir. (Lopez & Grinspan, 2016). Mikrobiyotaya bağırsak içerisinde, bazı nörotransmitter maddeleri (γ -

aminobütirik asit (GABA), noradrenalin, dopamin, serotonin (5-hidroksitriptamin (5-HT)), amino asitler (tiramin ve triptofan) ve mikrobiyal metabolitler (kısa zincirli yağ asitleri ve 4-etilfenilsülfat) gibi çeşitli nöroaktif bileşikler üretebilir. Bu metabolitler, konakçı bağışıklık sistemi ile etkileşime girerek, metabolizmayı ve/veya enterik sinir sistemi (ENS)'nin yerel nöronal hücreleri ile doğrudan beyne sinyal gönderen vagus sinirinin afferent yollarını etkilemek için portal dolaşım yoluyla ilerleyebilirler. Bu durum mikrobiyotabağırsak-beyin (MBB) aksı kavramını ortaya çıkarmaktadır (Cryan & Dinan, 2012). MBB aksı, bağırsak bakterileri ile beyin arasında çift yönlü iletişime izin veren ve GI sistem, merkezi sinir sistemi (MSS), mikrobiyal ve çoklu biyolojik sistemlerin homeostazını korumada çok önemli olan bir bağlantı ağını ifade etmektedir (Cryan et al., 2019; Martin, Osadchiy, Kalani, & Mayer, 2018). Bağırsak mikrobiyotası, sinyal moleküllerinin bağırsak lümeninden bağışıklık hücrelerini ve ENS nöronlarının terminal uçlarını içeren lamina propria veya portal dolaşıma geçişini kontrol eden bağırsak bariyer bütünlüğünü de etkileyebilir (Morais et al., 2021).



Şekil 1: Bağırsak Mikrobiyomunun etkileri (Chen, Luo, & Yan, 2021)

Bağırsak mikrobiyotası, sağlığın korunmasında ve aynı zamanda birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Konağı bulaşıcı ajanlara karşı korumak, sıkı bağlantı oluşumu yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonunu arttırmak, konakçıya besin sağlamak ve hücre-hücre etkileşimi (dendritik hücreler, Toll benzeri reseptörler) ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), safra

asitleri (SA), triptofan metabolitleri ve vitaminler gibi mikrobiyal metabolitlerin üretimi yoluyla bağışıklık sistemini modüle etmek en önemli görevleri arasındadır (Gasbarrini & Montalto, 1999; Hooper & Gordon, 2001). Ayrıca bazı bakteriler, bu fonksiyonlarının yanı sıra enteropatojenleri doğrudan öldüren antimikrobiyal maddeler üretirler (Dobson, Cotter, Ross, & Hill, 2012). Bağırsakta üretilen bu ürünlerin ve hücrelerin sistemik iletimi sayesinde bağırsak mikrobiyotasının olumlu etkileri hem lokal olarak hem de çevre organlarda tespit edilebilmektedir. Bu durum bağırsak-beyin, bağırsak-deri ve bağırsak-akciğer eksenlerini içeren bağırsak-organ eksenini olarak adlandırılmaktadır (Żółkiewicz, Marzec, Ruszczyński, & Feleszko, 2020).

Disbiyozis

Bağırsak mikrobiyotaya dengesinin bozulmasına disbiyozis denir. Bağırsak disbiyozu olan bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla bakteri türlerinin çeşitliliğinde, bunların miktarlar ve fonksiyonlarında değişiklikler gözlenir (Ziese & Suchodolski, 2021) Mikrobiyotadaki bu tür değişimler, bağırsak bariyerinin tahrip olmasına yol açarak, patojenlerin translokasyonu ve bozuklukların gelişmesi olasılığını artırır. Bağışıklık sistemi aktive edilebilir ve bu da enflamatuvar reaksiyonların gelişmesine yol açar. Disbiyozun diğer sonuçları arasında bakteriyel metabolitlerin konsantrasyonundaki değişikliklerde yer almaktadır (Levy, Kolodziejczyk, Thaiss, & Elinav, 2017). Bu durum disbiyotik mikrobiyomun konakçı için olumsuz sonuçları olabileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca disbiyozisin obezite, metabolik sendrom veya diabetes mellitus (DM) gibi birçok metabolik hastalıkların ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu da bildirimler arasındadır (Xu et al., 2015).

IBD (inflamatuvar bağırsak hastalığı)'nın, bağırsak disbiyozisi ile ilişkili en yaygın kronik GI sistem hastalıklarından biri olduğu bildirilirken (Xu et al., 2015), Bacteroidetes ve Firmicutes türü mikroorganizma sayısında azalma ile birlikte Actinobacteria ve Proteobacteria sayısında ise artış gözlemlendiği belirtilmektedir (A. E. Jergens & Simpson, 2012). Sekonder safra asitlerinin kaybının köpeklerde disbiyoz gelişimi için önemli bir tetikleyici olduğu kaydedilmektedir (Pilla et al., 2020).

Tablo 1: Disbiyozis tipleri ve sonuçları

Disbiyozis Tipleri	Sonuçları
Anormal bir substratın bağırsak lümeninde depolanması (sindirilmemiş besinler, ilaçlar) (Ziese & Suchodolski, 2021)	Ozmotik/sekresyonlu diyareye neden olan bakteri türlerinde artış (yağ asitlerinin hidroksistearik asitlere, mikofenolat motefil metabolitlerine dönüşümü) (Ziese & Suchodolski, 2021)
Komensal bakteri (<i>C. hiranonis</i>) eksikliğinin neden olduğu uygun mikrobiyom fonksiyonunun bozulması (Levy et al., 2017)	Birincil SA'lardan ikincil SA'lara dönüşüm eksikliğinden kaynaklanan bakteriyel artış (<i>C. difficile</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>E. coli</i>). Antiinflamatuvar mikrobiyal kaynaklı metabolitlerin eksikliği. (Duboc et al., 2013)
Başta ince bağırsak olmak üzere toplam bakteri sayısında artış (Ziese & Suchodolski, 2021)	Ozmotik/sekretuar ishale yol açan mikrobiyal metabolitlerin üretiminin artması. Enflamatuvar reaksiyonların aktivasyonunun artması. (Ziese & Suchodolski, 2021)
Mukozaya yapışık bakterilerde artış (Ziese & Suchodolski, 2021)	Bakterilerin bağırsak mukozasına yapışması, artmış enflamatuvar reaksiyonlara neden olur. (Ziese & Suchodolski, 2021)

HAYVAN SAĞLIĞINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN ÖNEMİ

Hayvanlardan alınan dışkı örneklerinden bakterilere izolasyonlarında okunan metagenomik sıralamanın >%98'i ile bakteriler, bağırsak mikroorganizmalarının en büyük bileşenini oluşturur.(Barry et al., 2012; Swanson et al., 2011). Mantarların ince ve kalın bağırsakta mikrobiyotanın normal bir bileşeni olarak tanımlanmasına karşın sağlık ve hastalığa katkıları tam olarak aydınlatılamamıştır (Foster, Dowd, Stephenson, Steiner, & Suchodolski, 2013; Suchodolski et al., 2008). Bağırsak mikrobiyomu; sağlıklı beslenme, güçlü bağışıklık, enfeksiyon engelleyici, potansiyel patojenleri önleme ve bakteri-konak etkileşim yeteneği sayesinde hayvan sağlığında kritik bir rol oynamaktadır (Takáčová, Bomba, Tóthová, Micháľová, & Turňa, 2022).

Bağırsak mikrobiyomu önemli bir metabolik organ olarak kabul edilmektedir. (Takáčová et al., 2022). Örneğin, bakteriler karbonhidratları epitelyal hücreler için enerji sağlayan, bağırsak motilitesini düzenleyen ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olan kısa zincirli yağ asitlerine fermente edebilmektedirler (Arpaia et al., 2013). Bakteriler tarafından metabolik

faaliyetler sonucu açığa çıkarılan birçok metabolitin organizma için faydalı özellikleri bulunmaktadır. Ör. triptofan amino asidinin bakteriyel bir bozunma ürünü olan indol (Bansal, Alaniz, Wood, & Jayaraman, 2010), bağırsak bakterileri tarafından karaciğer tarafından salgılanan birincil safra asitlerinden sekonder SA'lara dönüştürülür (Hang et al., 2019). Bu bakteriler, SA'lerini pet hayvanlarının kolonunda ikincil SA'lara dönüştürürler (örneğin, litokolik ve deoksikolik asitler). Kolonda oluşan ikincil SA'nın, Clostridium difficile sporlarının germinasyonunu engellemek, birincil safra asitlerindeki artış (disbiyozun bir etkisi) ve bakteri sporlarının germinasyonunu desteklemek gibi birkaç işlevi bulunmaktadır (Ziese & Suchodolski, 2021). Kronik enteropati veya antibiyotik tedavisinden sonra kolondaki sekonder SA'larda bir azalma gözlenmiştir (Blake et al., 2019; Chaitman et al., 2020; Manchester et al., 2019). Buna bağırsaklardaki Clostridium hiranonis miktarındaki azalma neden olur. Bu azalmaya karşılık salgısal ishalin ana etiyojisi olan birincil SA konsantrasyonunun artmasına yol açar (Ziese & Suchodolski, 2021). Bu gibi durumlarda FMT, C. hiranonis'i eski haline getirerek uygun dönüşüme yol açabilir (Chaitman et al., 2020).

Köpekler ve kediler üzerinde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyomu ve/veya işlevindeki değişikliklerin yalnızca GI hastalık ile ilgili olmadığını (Blake et al., 2019; Janeczko et al., 2008) aynı zamanda kronik böbrek hastalığı (KBH) (Summers et al., 2019), kalp hastalığı, (Q. Li, Larouche-Lebel, et al., 2021; Q. Li, Larouche-Lebel, et al., 2021; Seo et al., 2020) nörolojik bozukluklar (Jeffery et al., 2017), diabetes mellitus (Ida Nordang Kieler et al., 2019), ve obezite (Sanchez et al., 2020) ile de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bozuklukların çoğunda altta yatan kesin mekanizmaların hala açığa çıkarılması gerekse de bazı mikrobiyal yolların artık sağlık ve hastalığa katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir Bunun yanı sıra, bağırsak mikrobiyotasının diğer organlarla etkileşime girebileceğini, konakçı ruh sağlığı ve davranışındaki rolü nedeniyle, sadece bağırsağın değil, bunun ötesinde sağlık ve hastalıkta ana etkileyen faktör olabileceği gösterilmiştir (Kubinyi, Bel Rhali, Sándor, Szabó, & Felföldi, 2020).

FEKAL TRANSPLANTASYON

Fekal mikrobiyata transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir vericiden alınan dışkıının çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra süspansiyon haline getirilerek gastroskopi, jejunoskopi, lavman, endoskopi, veya nazogastrik sonda gibi çeşitli yollar ile hasta olan bir alıcının bağırsak lumenine aktarılması yöntemi ile tedavi olarak tanımlanmaktadır (Camarota et al., 2017; Kao et al., 2017; F. Zhang et al., 2018). Bu tedavinin amacı, alıcının bağırsak bileşimini modüle

etmek ve eski haline getirmektir. Şu anda, insanlarda bu tür bakteriyoterapinin kullanılmasının ana endikasyonu, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen tekrarlayan Clostridium Difficile (CDI)'dir (Petrof & Khoruts, 2014). FMT'nin, disbiyoz ile yakından ilişkili hem GI sistem ile ilişkili hem GI ile ilişkili olmayan hastalıkların tedavisinde de yararlı bir etkiye sahip olduğu bulunmaktadır.

Rumen içeriğinin terapötik transferi (transfaunasyon) Avrupa'da 17. yüzyılda uygulanmaya başlanmıştır (DePeters & George, 2014; Klein & Müller, 1941). Bu terapötik denemenin endikasyon alanı sığır ve koyunlarda ruminal asidoz ile atlarda kronik ishaldir. Yeni doğan civcivlerin enterik patojenlere karşı direncini artırmak için de fekal transplantasyon yöntemi kullanılmıştır (Jasmin, Boston, Modesto, & Schaer, 2011; McGovern, 2013; Nurmi & Rantala, 1973). Pet hayvanlarında ise akut ve kronik hastalıklarda FMT'nin yararlı etkilerini açıklayan çok az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu nedenle bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

BAĞIRSAK MİKROBİYATASININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Memelilerde GİS, muazzam ve karmaşık bir kommensal bakteri topluluğuna ev sahipliği yapmaktadır (H.-J. Wu & Wu, 2012). Bu bağırsak mikrobiyotaya topluluğu, konakçı ile birlikte bin yıl boyunca birlikte evrimleşmiştir ve konakçının sindirim, besin üretimi, detoksifikasyon, patojenlere karşı koruma ve bağışıklık sisteminde etkin rol almaktadır (Hill & Artis, 2009). Doğumdan hemen sonra bağırsaklarda mikrobiyal kolonizasyonu başladığı için erken yaşta bağırsak mikrobiyal bileşiminde ve çeşitliliğinde dalgalı değişiklikler olur (Fu, Hu, Erasmus, Johnson, & Cheng, 2022). Yeni doğmuş memelilerde, anne bakterileriyle ilk mikrobiyal karşılaşma, yerel ortamdaki bakterilerle birlikte doğum kanalından geçerken gerçekleşir ve bebeğin bağırsak mikrobiyotaya kompozisyonunun gelişmesine katkıda bulunur (Khoruts, 2016). 6 aylıktan önce antibiyotiklere erken maruz kalma gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen yenidoğan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, bebeklik ve çocukluk döneminde obezite insidansının artmasına katkıda bulunur (Trasande et al., 2013).

Bağırsak mikrobiyotasının organizma üzerine etki mekanizması henüz net olarak belirlenmemiştir. Fakat yapılan çalışmalarda moleküler düzeyde kalbi, beyni, karaciğeri ve diğer organları etkilediği açıkça belirlenmiştir. Hastalarda FMT tedavisi ile bakteri türleri çeşitliliğinde önemli bir artış ve mikrobiyal profillerde sağlıklı donörlerininkilere doğru iyileşme gerçekleşir (C. R. Kelly et al., 2015; Khoruts & Sadowsky, 2016). Transfer edilen mikrobiyotaya bakteriyosinler salgılayarak zararlı etkenlerin büyümesi için koşulları zorlaştırır

(C. R. Kelly et al., 2015). Bu mekanizma, aslında ikincil safra asitlerinin prevalansının birincil safra asitlerine göre restorasyonunda etkindir (C. R. Kelly et al., 2015; Khoruts & Sadowsky, 2016). Primer safra asitlerinin spor çimlenmesini uyardığı, ikincil safra asitlerinin ise spor çimlenmesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (Suchodolski, 2016). Sekonder safra asitlerinin ise yüksek konsantrasyonunun, zararlı etkenin besinler için rekabet etmesine ve büyümesi için elverişsiz bir ortama yol açtığı bildirilmektedir (C. R. Kelly et al., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının nakledilen dışkı ile modülasyonunun, kommensal bakteriler (gastro intestinal sistemde sindirilemeyen besinleri parçalayarak vücuda yararlı hale getirmede görevli) tarafından sitrik asit kullanımında bir artışa yol açar Bu kullanım, C. difficile için karbonhidrat enerji kaynağının eksikliği ile sonuçlanır (Ng et al., 2013). Nakledilen dışkı materyali münin salgılayarak bağırsak bariyerinin bütünlüğünün yeniden sağlanmasına katkıda bulunmaktadır (Khoruts & Sadowsky, 2016). Ayrıca, fekal maddenin uygulanması, mukozal immün yanıtı modüle etmek ve bütirat üreten bakteri türlerinin üretimine bağlı inflamatuvar yanıtı azaltmak için gereklidir (Khoruts & Sadowsky, 2016; M. Quraishi, Shaheen, Oo, & Iqbal, 2020; Zuo et al., 2018)

İmmün sistem üzerine etkisi

Bağışıklık sistemi, istilacı patojenlerin ortadan kaldırılması ile sağlıklı kendi dokusuna toleransın sürdürülmesi arasında ince bir denge sağlayarak vücudun sağlıklı kalmasında hayati bir rol oynamaktadır (H.-J. Wu & Wu, 2012). Memeli konakçının mukozal yüzeylerinin erken yaşamda kolonizasyon ile tanışması, konağın bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Yenidoğanların mekonyumundaki bakterilerin varlığının ortaya konulmasından sonra mikrobiyota kolonizasyonunun doğumdan önce başladığı bildirilmektedir. (Moles et al., 2013) Bugüne kadar yapılan çoğu çalışma, rahimde meydana gelen yeniden üretilebilir bir mikrobiyal kolonizasyona dikkat çekmekte ve doğumdan sonra genel olarak kolonizasyonun en büyük payının esas olarak annenin mikrobiyotasından kaynaklandığına inanılmaktadır (Zheng et al., 2020). Bağışıklık sisteminin olgunlaşması, ilk üç ila beş yaşında meydana gelen bağırsak mikrobiyotasının "gelişimi" ile aynı zamana denk gelir. (Gensollen & Blumberg, 2017) Böylece bağırsak bakterileri hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın gelişiminde etkin rol oynamaktadırlar (Bauer, Horowitz, Levenson, & Popper, 1963; Bauer, Paronetto, Burns, & Einheber, 1966; Crabbe, Bazin, Eyssen, & Heremans, 1968). Ayrıca, yapılan çalışmalarla bağırsak mikrobiyotasının etkisinin hematopoezde etkili kemik iliği de dahil olmak üzere merkezi lenfoid dokuların yanı sıra periferik bölgelere de uzandığı

belirtilmektedir. (Behera, Ison, Tyagi, & Tyagi, 2020; Khosravi et al., 2014; Rios-Arce et al., 2020; Sun et al., 2020)

Bağırsak epitel hücreleri, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ayrılmaz bir bileşenidir ve hem pasif hem de aktif mekanizmalar kullanarak kısa zincirli yağ asitlerinin tanımlanması ve alınması yoluyla bağırsak mikroçevresini etkilemektedir (Yoo, Groer, Dutra, Sarkar, & McSkimming, 2020)Bağırsak mikrobiyotası ve antimikrobiyal peptidler arasında bir etkileşim vardır. Çalışmalar, antimikrobiyal peptit üretiminin germ free (GF) farelerinde önemli ölçüde düşük olduğunu, dalak, timus ve lenf düğümlerindeki lenfoid dokularda kusurlar olduğunu göstermektedir.(Bauer et al., 1963; Bauer et al., 1966; G. D. Wu et al., 2016) Bağırsak mikrobiyotası spesifik bağışıklık hücrelerini ve araçlarını da etkilemektedir. Örneğin, bir çalışmada, GF farelerinin, bağırsağı spesifik bakterilerle yeniden doldurduktan sonra kontrol farelerinininkine benzer seviyelere genişleyen IgA salgılayan plazma hücrelerinden yoksun olduğu gösterilmiştir. (Crabbe et al., 1968)

Bağırsak mikrobiyotası ile bir organizmanın doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasındaki dinamik etkileşimler, bağırsak homeostazını korumada ve inflamasyonu önlemede önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, alınan besinlerdeki proteinleri ve kompleks karbonhidratları metabolize eder, vitaminleri sentezler ve bağırsak epiteli ile bağışıklık hücreleri arasındaki çapraz etkileşime neden olan çok sayıda metabolik ürün açığa çıkarır. Bir savunma mekanizması olarak, bağırsak epitel hücreleri, mikrobiyotayı konakçı bağışıklık hücrelerinden ayırmak ve bağırsak geçirgenliğini azaltmak için bir mukozal bariyer üretir. Bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bağışıklık sistemi arasındaki bozulmuş bir etkileşim, potansiyel olarak patojenik gram-negatif bakterilerin ve bunlarla ilişkili metabolik değişikliklerin artmasına, epitel bariyerinin bozulmasına ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir. Bağırsak disbiyozu, veya bağırsak mikrobiyal bileşimindeki negatif değişiklikler de bağışıklık tepkilerini düzensizleştirerek inflamasyona, oksidatif strese ve insülin direncine neden olabilir. Zamanla, kronik disbiyoz ve bakterilerin ve metabolik ürünlerinin mukozal bariyer boyunca translokasyonu, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmün hastalık ve çeşitli kanserlerin prevalansını artırabilir (Yoo et al., 2020).

Mukozal immünolojik homeostazın sürdürülmesi, milyarlarca yararlı mikrop ile nadir, patojenik istilacılar arasında ayırım yapılmasını gerektiren muazzam bir görevdir. Bağırsak homeostazı, *Firmicutes* ve *Bifidobacteriaceae'nin* zorunlu anaerobik üyelerinin baskınlığı ile karakterize edilirken, fakültatif

anaerobik *Enterobacteriaceae*'nin genişlemesi bağırsak disbiyozunun ortak bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Yoo et al., 2020).

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Normal koşullar altında, bağırsak epitel hücreleri, sıkı bağlantı komplekslerini birbirine bağlayarak patojenik bakteri istilasına karşı aktif olarak savunma yapmak için fiziksel bir bariyer oluşturur (K. Zhang, Hornef, & Dupont, 2015). Bununla birlikte, mevcut yoğun hayvancılık sistemlerinden kaynaklanan çeşitli stres kaynakları, mukoza epitel mikroyapılarına zarar verebilir ve bağırsakların toksinlere ve patojenlere karşı geçirgenliğini artırarak, tavuklar da dahil olmak üzere çiftlik hayvanlarında patofizyolojik bir sendrom olan "sızdıran bağırsak" ile sonuçlanabilir. (Buffie & Pamer, 2013). Sonuç olarak, hasarlı bağırsak bariyeri, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin kan dolaşımına salınmasını artırarak HPA ekseninin aktivasyonu (Dinan & Cryan, 2012; Polansky et al., 2016) ve artan bulaşıcı hastalıklara duyarlılık (Rychlik, 2020) ile sistemik enflamasyona neden olur. (Kerac et al., 2009)

Beşeri tıpta FMT, çoğu zaman patojenik veya koşullu patojenik mikroorganizmaların aktivitesinden kaynaklanan gastrointestinal hastalıkların tedavisi için, bağırsak florasının yok olduğu durumlarda ortaya çıkan ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen sürekli tekrarlayan dirençli CDI tedavisi sırasında kullanılır (Van Nood et al., 2013). Son bildirimlere göre, tekrarlayan ve dirençli CDI tedavisi için FMT uygulamasının, vankomisin veya metronidazol kullanılan antibiyotik tedavisinden daha hızlı ve daha etkili olduğu ve ağır hastalarda mortaliteyi azalttığını bildirilmiştir (Borody, Eslick, & Clancy, 2019). Ayrıca FMT'nin ülseratif kolit hastalığı için de umut verici bir tedavi olabildiği bildirilmektedir (Ding et al., 2019). Aktif ülseratif koliti olan hastalarda fekal mikrobiyota naklinin uzun vadeli güvenliliği ve etkililiği ile ilgili klinik çalışmalarda; ishalde, hematokelyada, dışkı skorunda (dışkı sıklığı, rektal kanama ve hekimin genel dışkı değerlendirmesi) iyileşmeler olduğu bulunmuştur (Zhou et al., 2019).

Ayrıca primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda FMT'nin, karaciğer biyokimyasını ve bağırsak mikrobiyom çeşitliliğini iyileştirdiği görülmüştür. FMT sonrası total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalın fosfataz, gama glutamil transferaz, total safra asitleri, kolik asit, deoksikolik asit ve kenodeoksikolik asit düzeylerinde azalma izlendiği bildirilmiştir (Allegretti et al., 2019; Zhou et al., 2019). Benzer şekilde, hepatik ensefalopati ratlarda FMT kullanımı, bağırsak mukozal bariyer hasarını azalttığı ve hepatik nekrozu önlediği ayrıca ratların

davranışlarında, öğrenmelerinde ve hafıza işlevlerinde iyileşme fark edildiği bildirilmiştir (W.-W. Wang et al., 2017).

Sinir Sistemine Etkisi

Doğumdan sonra anneden aktarılan belirgin mikrobiyal flora, beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörler nedeniyle değişir. Bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik aktivitelerde mikrobiyotanın rolü çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Ayrıca, kritik immün sinyalleme yanıt olarak bağırsak mikroplarındaki değişiklikler, enflamatuar barsak hastalığı, otoimmün hastalık ve çeşitli kanser türleri gibi bağırsak ve distal organlardaki hastalıkların gelişimine etki etmektedir.

Beyin ve bağırsak arasındaki iletişim, toplu olarak beyin-bağırsak eksenini olarak adlandırılan bir yol ağı boyunca gerçekleşir. Bağırsak-beyin eksenini olarak bilinen çift yönlü bir nörohumoral iletişim sistemi, konakçı bağırsak ve beyin aktivitelerinin bütünleştirilmesinde etkindir (Mayer et al., 2015). Beyin bağırsağı eksenini; MSS, ENS, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları ile nöroendokrin ve nöroimmün yollarla birlikte bağırsak mikrobiyotasını kapsamaktadır (Colins ve ark. 2012). Bağırsak mikrobiyotasını, aşağıdaki belirtilen yollar aracılığıyla beyne sinyal gönderebilmektedir;

- İmmün aktivitenin düzenlenmesi,
- Propiyonat, bütirat ve asetat gibi gazların üretimi yoluyla;
- Dolaşıma girebilen ve kan beyin bariyerini geçebilen nörotransmitterlerin üretimi;
- Triptofanı modüle ederek metabolizma ve aşağı akış metabolitleri, serotonin, kinürenik asit ve kinolinik asit.

Nöronal ve spinal yollar, özellikle vagus sinirinin afferent sinyal yollarını, bağırsak mikrobiyotasının beyin işlevi ve davranışı üzerindeki etkisine aracılık etmede kritik öneme sahiptir (Cani, Everard, & Duparc, 2013). MSS'nin olgunlaşması ve gelişimi hem iç hem de dış faktörler tarafından düzenlenmektedir. Çoğunlukla mikroptan ari veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, spesifik mikrobiyotanın MSS fiziolojisini ve nörokimyasını etkileyebileceğini göstermektedir (Smith, 2015). Yine bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık, dolaşım ve nöral yollar dikkate alındığında MSS'nin gelişimini ve homeostazını modüle ettiği ortaya konulmuştur (Tremlett, Bauer, Appel-Cresswell, Finlay, & Waubant, 2017).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) insanlarda ve diğer hayvanlarda patofizyolojik homeostazı işlevsel olarak

düzenleyen HPA eksenini ile etkileşime girdiğini öne sürdü (López, Chalmers, Little, & Watson, 1998). Serotonin (5-HT), bir nörotransmitter olarak, besin emilimine, akıl sağlığına, strese ve bağışıklık tepkilerine aracılık etmede rol oynar (Ahern, 2011; Herr, Bode, & Duerschmied, 2017; Hestermann, Temel, Blokland, & Lim, 2014). Bununla birlikte, bağırsaktan türetilen 5-HT ile stresin neden olduğu bağırsak disfonksiyonu arasındaki spesifik ilişki halen devam eden bir tartışma konusudur (Dong et al., 2017)

HAYVAN SAĞLIĞINDA FEKAL TRANSPLANTASYON UYGULAMA ALANLARI

FMT iki gruba ayrılır; birincisi, herhangi bir tedaviden önce toplanan hastanın kendi dışkısının kullanıldığı otolog nakildir. Bu tür dışkı transferi, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sırasında antibiyotik kullanımıyla yok edilen mikrobiyotanın kompozisyonunu eski haline getirmek için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (DeFilipp, Hohmann, Jenq, & Chen, 2019; Ramai, Zakhia, Ofosu, Ofori, & Reddy, 2019). İkinci grup ise, akraba olan veya olmayan sağlıklı bir donörün dışkı örneğinin kullanımını içeren allojenik FMT olarak tanımlanmaktadır (Taur et al., 2018).

İnsan hekimliğinde dışkı donörleri, bulaşıcı veya diğer hastalıkların yayılmasını önlemek için birçok tarama prosedürlerine tabi tutulan sağlıklı gönüllülerdir. Donör iki şekilde seçilebilir; hastanın aile üyeleri veya evrensel donörler (Allegretti et al., 2018; K. O. Kim, Schwartz, Lin, Chiorean, & Gluck, 2019). Evrensel donörler, muayeneden sonra dışkı sağlayabilen, genç ve normal vücut kitle indeksine sahip sağlıklı gönüllüleri içerir (K. O. Kim & Gluck, 2019). Potansiyel bağışçılara diyet alışkanlıkları, son ilaç kullanım öyküsü (antimikrobiyaller, kortikosteroidler, proton pompası inhibitörleri, kemoterapi ilaçları) ve hastalık öyküsü (diyabet, kanser, obezite, alerji, gastrointestinal, otoimmün, kardiyovasküler veya psikiyatrik bozukluklar) sorulur (Bibbò et al., 2020; B. J. Kelly & Tebas, 2018)

Doğal yaşamda bazı hayvan türleri içgüdüsel olarak eşitli nedenlerle zarar gören mikrobiyotasını düzeltmek için koprofaji yolunu (kendi dışkısını yeme) kullanarak tekrar florasını iyileştirmeye çalışmaktadır. Veteriner hekimlikte de hayvanların çoğu hastalıklarının tedavisinde FMT uygulamaları bir seçenek olarak çok eskiden beridir kullanılmaktadır (Ufuklar) . FMT uygulamasının sadece sindirim sistemini düzeltmekle kalmadığı ve bu tedavi yönetiminin çok daha fazla etki alanı olduğu düşünülmektedir. Nitekim bu konuda yapılan bir çalışmada bir köpekte bozulan bağırsak mikrobiyotasının FMT ile tedavi sonucu iyileştirildiğinde hayvanda mevcut bazı davranış problemlerinin, saldırganlığın,

cilt problemlerinin ve koprofaji gibi anormal belirtilerinde tedavi sonucu kaybolduğunu belirtilmektedir

Köpek tedavisinde, köpek donörleri için tarama protokolleri üzerine çok fazla çalışma yoktur. Chaitman ve Gaschen, FMT için kullanılan dışkıının alıcı için güvenli ve optimum kalitede olmasını sağlamak için genel tarama kriterlerini belirlemişlerdir. (Chaitman & Gaschen, 2021b). Bu seçim kriterleri aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Oral FMT'de naklin kalın bağırsağa ulaşması için birkaç saat gerekir ve organizmaların mide ve ince bağırsak boyunca hayatta kalması bazen muhtemel olmayabilir. Daha şiddetli vakalar ve distal ince bağırsak veya kolon tutulumunun klinik belirtileri olan hastalarda doğrudan rektal uygulama gerekebilir. İnfüze edilen fekal materyal, yeterli mukozal teması ve donör mikrobiyotasının artırmak için bağırsak yolunda mümkün olduğu kadar uzun süre kalmalıdır. Bağırsak hareketliliğini yavaşlatan ilaçlar, sindirim sistemi içindeki infüzyon süresini uzatmaya yardımcı olabilir, ancak hastanın ishal için bulaşıcı bir nedeni varsa önerilmemektedir. Potansiyel yan etkiler olarak enfeksiyöz ajanların doğrudan patojen bulaştırması veya kilo alımı gösterilebilir (Alang & Kelly, 2015).

Saldırıcılık gibi davranış anormallikleri en sık, bağırsak mikrobiyal bileşimindeki dengesizliği gösteren anksiyete bozuklukları sergileyen zihinsel olarak stresli köpeklerde gözlenir (J. R. Kelly et al., 2016; Kirchoff, Udell, & Sharpton, 2019), deprese sıçanlardan alınan dışkı mikrobiyotasının sağlıklı sıçanların bağırsak yoluna nakledilmesi ile ilgili araştırmalarında, sıçanların anksiyete benzeri davranışlar gösterdiği (J. R. Kelly et al., 2016), bunun da zihinsel stresin bağırsak mikrobiyotası yoluyla iletilebileceği şeklinde yorumlamaktadırlar.

Yine *Lactobacillus spp.*'un stresli farelerde sosyal iletişimi geliştirebildiği (Bharwani, Mian, Surette, Bienenstock, & Forsythe, 2017) ve *Bacteroides spp.* bazı bakteriyel metabolitlerin restorasyonu ile farelerde anksiyete benzeri davranışları iyileştirebileceği de bildirimler arasındadır (Hsiao et al., 2013). Bu nedenle köpeklerde anormal davranışların tedavisinde ve önlenmesinde bağırsak mikrobiyotası bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Ancak tedavide kullanılacak donörün doğru seçilmesi gerekmektedir.

Çiftlik Hayvanlarında Fekal Transplantasyon

Uzun yıllardır veteriner hekimler, özellikle geviş getiren hayvanlarda sağlığı iyileştirmek için sağlıklı hayvanlardan hasta hayvanlara mikrobiyal toplulukların transferini kullandılar. Geviş getiren hayvanlar için yararlı mikroorganizmalar, enerjiyi metabolize etme, fonksiyonel bir bağırsak

bariyerini sürdürme, konağı patojenlere karşı savunma ve doğal ve adaptif immünolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Bäumler & Sperandio, 2016; Natividad & Verdu, 2013; Nogal, Valdes, & Menni, 2021; Round & Mazmanian, 2009)

Her bir bireylerin taksonomik bileşimleri farklıdır. Böylece sağlıklı mikrobiyotayı tanımlamak zordur fakat disbiyozda mikrobiyotaya çeşitliliğinin azaldığı kabul edilmektedir (Kriss, Hazleton, Nusbacher, Martin, & Lozupone, 2018). Disbiyoz, fizyolojiyi bozabilir ve çeşitli hastalıkların prognozunu etkileyebilir (Kho & Lal, 2018). Sağlıklı donörlerin dışkısı karmaşık ve değişken olabilsede, FMT'nin GI ve GI dışı hastalıklar için etkili bir tedavi olduğu ve disbiyotik mikrobiyotayı stabilize ettiği kabul edilmektedir (Brandt & Aroniadis, 2013). Çiftlik hayvanlarında FMT, alıcının mikrobiyal bileşimini değiştirmek ve sağlık açısından fayda sağlamak amacıyla antibiyotik tedavisine bir alternatif olarak gösterilmektedir (Orenstein, Griesbach, & DiBaise, 2013). Sağlıklı donörlerin dışkısı karmaşık ve değişken olabilsede, veteriner hekimlikte FMT, öncelikle sığırların dışkısı yerine rumen içeriği ile oral transfaunasyon şeklinde gerçekleştirilmiştir (DePeters & George, 2014).

Rosa ve ark. yenidoğan süt buzağlarında yetişkin bir donörden alınan FMT'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında yenidoğan buzağlarda büyüme, gelişme ve süttten kesme prosedürlerinin neden olduğu stresi hafifletme için fayda sağlayabileceğini öne sürmektedirler (Rosa, Trevisi, & Osorio, 2018). Ayrıca, son zamanlarda buzağlarda FMT kullanımının ishali iyileştirdiği ve muhtemelen büyüme performansına etki ettiği bildirilmektedir (H. S. Kim et al., 2021).

Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan ishal ile karakterize GI hastalıklar, süttten kesilmeden önceki buzağlarda en sık görülen hastalıktır (Cho & Yoon, 2014). Buzağı ishalinin altında rotavirüs, koronavirüs, Cryptosporidium, Salmonella veya Escherichia coli gibi spesifik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar bulunsada, sağlıklı bir mikrobiyotanın teşvik edilmesi hem GI hastalıkların önleme hem de tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. (Slanzon et al., 2022).

Probiyotiklerin kullanımı ishal insidansını önleme ve antibiyotiklere alternatif bir tedavi olarak ortaya çıkmış ve genç buzağlarda büyüme oranlarını artırma potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir (Donovan, Franklin, Chase, & Hippen, 2002; Timmerman et al., 2005). Bununla birlikte, probiyotik ürünlerin etkinliği çalışmalar arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır (Uyeno, Shigemori, & Shimosato, 2015).

Mikrobiyal suşlar, eğer ilgili türler zaten mevcutsa, yeni bir ortama aşılama olasılığı daha yüksektir, bu da bireyselleştirilmiş mikrobiyal bazlı ürünlerin

tasarlanmasında bir rol olduğunu düşündürür (S. S. Li et al., 2016). Bu nedenle çiftliğe özel, pratik olarak üretilebilen bir ürün geliştirmek önemlidir.

Kümes Hayvanlarında Fekal Transplantasyon

Büyük ölçekli ticari kümes hayvanı üretim çiftliklerinde yetiştirilen tavuklar, aşırı kalabalık, gürültü ve besin yoksunluğu gibi çeşitli stres faktörleriyle karşılaşabilir. (Cheng, Freire, & Pajor, 2004; Matur et al., 2015) Bu risk faktörleri, GI sistemdeki patofizyolojik değişiklikleri tetikler (Konturek, Brzozowski, & Konturek, 2011) ve nöroendokrin ve bağışıklık fonksiyonlarını bozar. (Gensollen, Iyer, Kasper, & Blumberg, 2016) Bu da kümes hayvanlarının yem verimliliğinin düşmesine, sağlık durumunun kötüleşmesine ve ekonomik kayıplara neden olur. (Y. Li, Song, Kerr, & Moeser, 2017)

Tavuklarda bağırsak mikrobiyal çeşitliliği genellikle yaşa bağlı gerçekleşir (Rychlik, 2020). Bir civciv büyüme döngüsü sırasında, devam eden çevresel maruziyetler sürekli olarak bağırsak mikrobiyal topluluğunu değiştirir ve nihayetinde yetişkinliğe erişildiğinde nispeten daha stabil bir mikrobiyota oluşturur (Videvall et al., 2019). Bağırsak mikrobiyotası yavru kuşlarda doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenik enfeksiyonlara veya çevresel stresörlerin neden olduğu iltihaplanmaya karşı koruma sağlayan ilk savunma hattını oluşturur (Bar-Shira & Friedman, 2006). Yetişkinlikte bağırsak mikrobiyotası hem antikor ağırlıklı hem de hücresel bağışıklık tepkilerini aktive ederek bağışıklık hücrelerinin toplanmasını etkiler (Broom & Kogut, 2018; Dempsey, Vaidya, & Cheng, 2003).

HPA ekseninin hiperaktivasyonu genellikle çoklu stres koşulları altında görülür ve nihai bileşik olarak kortikosteron, stimülasyonun ardından kısa bir süre içinde adrenal bezlerden salınır (Peirce & Alviña, 2019). Bununla birlikte, yumurtadan yeni çıkmış civcivlerde HPA eksenini daha az geliştirmiştir (Frankiensztajn, Elliott, & Koren, 2020). Horozlarda strese bağlı hormonal tepkileri değerlendirmek için kritik bir zaman noktası olan yaklaşık 16 haftalık oldukları zamandır (cinsel olarak olgunluğa 16 haftalıkken erişirler). Horozlardaki cinsel hormonlardan biri olan testosteron, sırasıyla hipofiz ve hipotalamustan salınan hem gonadotropin hem de gonadotropin salgılayan hormonların düzenlenmesi testisler tarafından sentezlenir (Ulloa-Aguirre & Timossi, 2000). HPA ekseninin aktivasyonu genellikle hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin inhibe edici bir tepkisine neden olarak testosteron seviyesinin düşmesine neden olur (Tsutsui, Ubuka, Bentley, & Kriegsfeld, 2012). Tavuklarda stresle ilişkili hormon, kortikosteron ve H/L oranı gibi stres göstergelerindeki değişiklikler sırasıyla akut ve kronik stres belirteçleri olarak kabul edilmiştir (Cheng, Dillworth, Singleton, Chen, & Muirt, 2001; Gross &

Siegel, 1988; Kunz-Ebrecht, Mohamed-Ali, Feldman, Kirschbaum, & Steptoe, 2003). Kuş türlerinde adrenal bez ağırlığındaki değişiklik, kronik bir stres göstergesi olarak kabul edilmiştir (Cheng, Singleton, & Muir, 2003; Harvey, Phillips, Rees, & Hall, 1984). Genel olarak, daha ağır adrenal bez ağırlığına sahip kuşlar, strese yanıt olarak daha fazla adrenal aktiviteye sahiptir. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar önerebilir farklı donörlerden alınan fekal içeriklerin, alıcı kuşların stresten sorumlu olma kabiliyetini farklı şekilde etkilediği.

Pet Hayvanlarında Fekal Transplantasyon

Araştırmalara göre, sağlıklı bir donör köpekten alınan fekal mikroorganizmaların alıcı köpeğin bağırsak yoluna aktarılması olarak tanımlanan FMT'nin, disbiyozlu bağırsağın mikrobiyal dengesini düzeltmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Sugita et al., 2019).

KEDİ ve KÖPEKLERDE FEKAL TRANSPLANTASYON VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Genel olarak, küçük hayvan tıbbında FMT'nin etkisini açıklayan çok sayıda rapor yoktur (Burton, O'Connor, Ericsson, & Franklin, 2016; Chaitman & Gaschen, 2021b), dışkı inokulumunun oral uygulamasıyla yavrularda süttten kesme sonrası ishali önlemeye çalıştı. Bu durumda, hiçbir klinik iyileşme fark edilmedi (Burton et al., 2016). Başka bir çalışmada araştırmacılar, FMT ile standart tedavinin bir kombinasyonunu kullanarak parvovirüs enfeksiyonu olan yavru köpeklerin sağkalımını artırmaya çalıştılar. Bu deneme, sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmede, ancak hastanede kalış süresi daha kısaydı ve diyarenin çözülmesi iki güne indirildi (Pereira et al., 2018)

Chaitman ve ark. komplike ve bulaşıcı olmayan ishali olan köpeklerde metronidazolün 7 günlük oral uygulamasını (15 mg/kg q 12 sa), lavman yoluyla dışkı materyali uygulamasıyla karşılaştıran bir çalışma gerçekleştirdi. Her iki grupta da bir haftalık tedaviden sonra dışkı kıvamında düzelme olmasına rağmen, yalnızca FMT ile tedavi edilen hastalarda 28. günde daha sert dışkı görüldü. Fekal disbiyoz, metronidazol alan hastaların çoğunda iyileşme göstermezken, FMT ve metronidazol ile tedavi edilen köpeklerin çoğunda bir hafta sonra normale döndü (AlShawaqfeh et al., 2017; Chaitman et al., 2020). Sadece FMT ile tedavi edilen köpeklerde *C. hiranonis* ve *Faecalibacterium* gibi faydalı bakterilerin dışkı bakteri çeşitliliğinde bir artış ve *E. coli*'de bir azalma fark edildi (Pilla et al., 2020). Dirençli İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBD)'den muzdarip kaniş ile ilgili bir vaka raporu, kronik hastalıklar durumunda bile FMT'nin olumlu etkisini doğruladı. Bu köpek lavman yoluyla dokuz kez FMT

aldı. 6 aylık bir sürenin ardından, köpeğin Klinik IBD Aktivite İndeksi ve dışkı kıvamı düzeldi (Niina et al., 2019). Başka bir çalışmada, kronik kolit ve pozitif *C.Difficile* dışkı kültürü olan 8 aylık bir Fransız buldozer içindi. Bu köpeğe tek bir oral doz FMT verildi. Dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamı 2 ila 3 gün sonra önemli ölçüde düzeldi. En az 6 ay nüks gözlenmedi (Pereira et al., 2018) Chaitman ve arkadaşlarına göre, akut ishali olan köpeklerde tek bir FMT'nin uygulanması çok başarılı bulunmuştur (Chaitman et al., 2020). Antibiyotik yerine FMT'nin kullanılması, daha düşük mikrobiyal çeşitlilik, spesifik bakteri taksonlarındaki değişiklikler, mikrobiyata sayıları ve metabolik kayma gibi olumsuz sonuçların önlenmesine yol açar (Chaitman & Gaschen, 2021a; Chaitman et al., 2020). Bir FMT ayrıca kronik enteropatiler veya ekzokrin pankreas yetmezliği gibi kronik hastalıkları olan köpekler için bir tedavi olarak umut verici sonuçlar göstermiştir. Bazı vakalarda, bir dışkı nakli uygulandıktan birkaç gün sonra iyileşmeyi genellikle nüksler takip eder. Bu nedenle, çoğu durumda çok sayıda FMT gerekli olabilir (Chaitman et al., 2020). Günümüzde, küçük hayvan pratiğinde, bir FMT, disbiyoz ile ilişkili akut ve kronik hastalıklarda sağlığı iyileştirme potansiyeline sahiptir. Kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma olduğu için daha fazla araştırmayı gerektirmektedir

Obezite köpeklerde önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir ve metabolik anormalliklerle ilişkilidir (Montoya-Alonso et al., 2017). Bağırsak mikrobiyomlarının rolü göz önüne alındığında, obeziteli köpekler için, vücut kondisyon skoru düşük bir köpeğin dışkı maddesini seçmek ve bunu kilo kaybı için bir tedavi aracı olarak kullanmak güvenli ve ekonomik bir yaklaşımdır olacaktır.

Tablo3: Köpeklerde FMT uygulaması

Yazar Yıl	Hastalık	Köpek Sayısı	FMT Sıklığı	Uygulama Şekli	Klinik Etkisi	Dışkı Mikrobiyotası Üzerindeki Etkiler
Burton ve ark. 2016 (Burton et al., 2016)	Sütten kesme sonrası ishal	11 FMT 12 Kontrol	Günde 1 kez 5 gün uygulanmıştır	Oral	FMT ve Kontrol grubu yavrularının arasında dışkı kıvamında fark yoktur.	Yavruların bağırsak mikrobiyomu çok değişkendir ve donör mikrobiyomu ile benzerlik gözlenmemiştir.
Botter ve ark. 2017	Tedaviye dirençli IBD	1 yıldan uzun süredir şiddetli IBD'si olan 16 yetişkin köpek	Oral tedavi grubuna 48-72 saatte bir FMT uygulanmıştır	9 köpek endoskopi + oral 7 köpek oral	Genel olarak köpek kronik enteropati aktivite indeksi azaldı fakat eşzamanlı yapılan tedaviler değerlendirmeyi zorlaştırmıştır.	Değişim yoktur.
Pereira ve ark. 2018 (Pereira et al., 2018)	Parvovirüs enfeksiyonu	33 geleneksel tedavi yapılan köpek 33 geleneksel tedaviye ek FMT uygulanan köpek	İlk 5. ve 12. Saatte uygulandı. Ardından her 48 saatte bir uygulanmıştır.	Endoskopi	Ölüm oranında fark yoktur, FMT köpeklerinde ishal daha hızlı düzelmiştir ve hospiltasyon süresi kısalmıştır.	Değişim yoktur.
Sugita ve ark. 2019 (Sugita et al., 2019)	4 aylık süre içerisinde aralıklı olarak kalın bağırsak	8 aylık Fransız Bulldog		Oral	Dışkı kıvamı ve dışkılama sıklığı 2-3 gün içinde normalleşmiştir. 190 gün boyunca CD	Değişim yoktur.

	ishali (<i>Clostridium difficile</i> pozitif)				veya ishalde tekrarlama olmamıştır.	
Chitman ve ark. 2020	Komplike olmayan akut ishal (14 günden kısa süre)		11 köpeğe tek bir FMT verildi, 7 köpeğe 7 gün boyunca 12 saatte bir 15 mg/kg metronidazol verildi.	Endoskopi	Her iki tedavi için 7. ve 28. Günlerde daha iyi dışkı gözlenmiştir. 28. günde FMT uygulanan dışkı metronidazolde n daha iyi durumdadır.	FMT uygulanan köpeklerin fekal disbiyozis endeksleri 7. ve 28. günlerde metronidazole göre daha sağlıklı durumdadır
Diniz ve ark. 2021	Kronik (tekrarlayan) kalın bağırsak ishali	4 yaşında dişi golden retriever	Kolonoskopi yoluyla alınan FMT	Kolonoskopi	Dışkıda CD tespit edilmemiştir.	Değişim yoktur.
Gal ve ark. 2021	Köpek akut hemrojik ishal sendromu	3-12 yaş arası 8 köpek	Kolonoskopi yoluyla alınan FMT	Kolonoskopi	FMT alıcıları ile tedavi görmüş kontroller arasında klinik semptomlarında anlamlı fark yoktur.	Mikrobiyata çeşitliliği artmıştır. <i>Eubacterium bifforme</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Prevotella copri</i> gibi kısa zincirli yağ asidi üreticileri azalmıştır.

FMT'nin klinik yanıtında donör dışkı içeriğinin, alıcının bağırsak mikrobiyom bileşimin de önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür (Kootte et al., 2017; Vrieze et al., 2012). Aynı zamanda, insan ve fare çalışmaları antibiyotik ön tedavisinin FMT etkinliğini artırdığını göstermiştir. (Ji et al., 2017; Keshteli, Millan, & Madsen, 2017). FMT öncesi antibiyotik tedavisi köpeklerde hiç çalışılmamıştır. Ancak son zamanlarda ortaya çıkan kanıtlar, hayvanlarda antibiyotik kullanımının birçok yan etkisi olduğunu öne sürmüştür.

Bu nedenle köpeklerde ön tedavi olarak antibiyotiğin kullanılması önerilmemektedir. Laksatifler, alıcı bağırsak mikrobiyotasından arınmak için alternatif bir seçenektir ve antibiyotik tedavisinden daha güvenli olduğundan insan FMT tedavilerinde giderek daha fazla popülerlik kazanmaktadır. Bir çalışma, 40 mL/kg polietilen glikolün (PEG 4000) insan deneklerde etkili bağırsak temizliği sağladığını göstermiştir (Fang, Song, Liu, & Wang, 2021) Başka bir yakın tarihli çalışma, 20 dakikalık aralıklarla oral gastrik sondalarla uygulanan 425 g/L PEG'nin, farelerde art arda dört uygulamadan sonra bağırsağı boşaltabildiğini ve bağırsak mikrobiyotasını %90 oranında azaltabildiğini bildirmiştir (Wrzosek et al., 2018). Yapılan çalışmalara ek olarak, 8 mg/kg PEG'nin mide tüpü uygulamasının köpeklerde bağırsak temizliği için etkili olduğunu bildirmiştir (A. Jergens et al., 2010). Sonuç olarak, köpeklerde bağırsak mikrobiyotalarını temizlemeden başarılı bir FMT tedavisi elde etmek oldukça mümkün olsa da (Kerem, 2022; Sugita et al., 2019), veteriner hekimlerin alıcı köpeklere PEG gibi laksatiflerle önceden tedavi etmeleri tavsiye edilir. FMT için dondurularak kurutulmuş dışkı kapsülleri insan hastalar için yaygın kullanıma sahiptir (Hecker et al., 2016; Ida N Kieler et al., 2017; Tian et al., 2015) köpekler için ise tek bir araştırma vardır (Kerem, 2022).

FEKAL MİKROBİYATA TRANSPLANTASYON UYGULAMASI

1998 yılına kadar retensiyon lavmanı FMT uygulamaları için en uygun teknikti (Bakken et al., 2011). Ancak sonra nazogastrik tüp (Aas, Gessert, & Bakken, 2003), kolonoskopi (Persky & Brandt, 2000) ve kendi kendine uygulanabilen lavman gibi alternatif yöntemler kullanıldı (Silverman, Davis, & Pillai, 2010). Görüş birliğine göre Clostridium Difficile enfeksiyonlarında dışkı lavmanı yerine kolonoskopi tercih edilir. Çünkü lavmanlar sadece dalak fleksürüne ulaşır (Persky & Brandt, 2000). Kolonoskopi ise tüm kolon ve ileuma ulaşabilir (Brandt & Reddy, 2011).

Donör Seçimi

Donör seçiminde standartlara uyma zorunluluğu yoktur (Di Bella, Drapeau, García-Almodóvar, & Petrosillo, 2013). Dolayısıyla donörler eş, akraba, arkadaş ya da herhangi sağlıklı bir birey olarak seçilebilir. Seçilen donör, olası enfeksiyöz aktarımından korunmak adına belli sağlık taramalarından geçmelidir (Brandt & Aroniadis, 2013). Donör, geçmiş ve güncel hastalık tablosu, seksüel davranışlar ve dışkılama alışkanlığı açısından sorgulanmalıdır. Aynı zamanda son 3 ayda kullandığı antimikrobiyal tedavi, herhangi bir alerji varlığı, immunosupresif ilaç kullanımı, kemoterapi öyküsü, kronik ishal, kabızlık, kolektoral polip veya kanser, obezite atopi olup olmadığı sorgulanır (Guo,

Harstall, Louie, Veldhuyzen van Zanten, & Dieleman, 2012; Landy et al., 2011; Rohlke & Stollman, 2012).

FMT Numunesi Hazırlama

Transplantasyon öncesi, hastanın hazırlığı kadar uygulanacak numunenin hazırlığı da önem arz eder. İşlemden önceki 2-3 güne kadar antibiyotik kullanılabilir fakat işlemde 1 gün önce antibiyotik kullanımı durdurulmalıdır (Aroniadis & Brandt, 2013). Alınan donör dışkı örneği ilk 8 saate kadar kullanılmalıdır fakat önceden alınan donmuş dışkı örnekleri de taze örnekler kadar başarı oranına sahiptir (Hamilton, Weingarden, Sadowsky, & Khoruts, 2012). Kullanılan dışkı miktarı değişiklik gösterebilir fakat son yıllarda yapılan çalışmalara göre hasta bireylerde (insan) 50 g'dan az dışkı kullanıldığında hastalığın nüks oranı 4 kat daha fazladır (Gough, Shaikh, & Manges, 2011). Verilecek dışkı örneği için kullanılan en yaygın yöntem bakteriyosit olmayan sodyum klorürle hazırlanmaktadır. Ancak dışkı örneği su ve süt, yoğurt vb. bazı seyrelticilerle de hazırlansa çözünürlük veya nüks oranlarını etkilemediği görülmüştür. (Gough et al., 2011). Kullanılacak dışkı örneği bir kolonoskopun enjekte edilebilecek kıvama gelene kadar seyreltici ile karıştırılır. Büyük partikülleri uzaklaştırmak için gazlı bez veya ince bir süzgeçten süzülür. FMT için kullanılacak süspansiyonun hacmi 200 ml veya 500 ml arasında olabilir. Hacim büyüdükçe sonuçlarının daha iyiye gittiği görülmektedir (Gough et al., 2011).

Alıcı Hazırlığı

Fekal metaryal kolonoskopi ile uygulanacaksa, alıcının mikrobiyotadan arınması için bağırsak temizliği yapılır. Böylece donör mikrobiyotası, alıcı bağırsağında daha iyi kolonize olabilir. Bazı çalışmalara göre bağırsak temizliği yapılması için birkaç gün önceden antimikrobiyal tedavi yapılmıştır (Angelberger et al., 2013).



Şekil 3: Pratikte lavmanın kedilere uygulanışı

Fekal Metaryalin Uygulanması

Fekal metaryal kolonoskopi, rektal tüp veya enema şeklinde alt gastrointestinal yolla uygulanabileceği gibi, nazogastrik sonda ve endoskopi aracılığıyla üst gastrointestinal sistemden uygulaabilir. Kolonoskopi ile yapılan FMT genellikle güvenlidir, iyi tolere edilir ve uygulaması kolaydır. Ancak ciddi kolit veya distansiyon olması durumunda yüksek performans riski olabilir bu nedenle hastalar iyi seçilmelidir (Choi & Cho, 2016). Böyle vakalarda enema ile uygulama alternatif bir uygulama yolu olabilir fakat 2-3 gün ara ile işlem tekrarı gerekebilir. Üst gastrointestinal sistem yol aracılığıyla uygulama yapılabilir. Kolay ve riski azdır fakat bu durum kusma veya aspirasyon riski oluşturabilir (Choi & Cho, 2016).



Şekil 4: Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu Uygulanışı

FEKAL MİKROBİYATA TRANSPLANTASYON UYGULAMASININ YAN ETKİLERİ

FMT nihayetinde biyolojik bir ilaçtır dolayısıyla tüm ilaçlar ve tıbbi tedaviler gibi yan etkileri de vardır. FMT'den sonra en sık görülen yan etkiler genellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan rahatsızlıklardır. Bu yan etkilere örnek olarak; mide rahatsızlıkları, kramplar, kabızlık, şişkinlik, geğirme, mide bulantısı, kusma, ishal, dışkıda kan, disbiyoz, sıcaklık ölçümü gibi sayılabilir (Baxter & Colville, 2016; Dailey, Turse, Dağlılar, & Tahan, 2019; J.-W. Wang et al., 2019). Organizmadaki bu yan etkiler, canlı mikroorganizmaların ve bunların metabolitlerinin vücuda verilmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Neyse ki, bu yan etkiler hızla ortadan kalkar ve hastaların sağlığı için daha büyük bir tehdit oluşturmaz.

Tablo 4: Fekal Mikrobiyata Transplantasyonu Uygulamasının Yan Etkileri

Yan Etkiler	Kaynakça
Abdominal rahatsızlık, abdominal kramplar, kabızlık, gaz, şişkinlik, geğirme, abdominal şişlik, mide bulantısı, kusma, ishal, dışkıda kan, disbiyoz, ateş	(Baxter & Colville, 2016; Dailey et al., 2019; J.-W. Wang et al., 2019)
Patojenik mikroorganizmaların kontaminasyonu (çoklu ilaç uygulamasına dirençli organizmalar, mantarlar, parazitler, virüsler vb.)	(Baxter & Colville, 2016; DeFilipp, Bloom, et al., 2019; Quera, Espinoza, Estay, & Rivera, 2014)
Kronik hastalıkların indüksiyonu (diyabet, Parkinson, kanser, metabolik sendrom vb.)	(Alang & Kelly, 2015; Sampson et al., 2016; Yu, Wei, & Ni, 2018)
Uygulama sırasında meydana gelen mekanik hasarlar (fiziksel yaralanma, bağırsak delinmesi)	(Baxter & Colville, 2016; Mattila et al., 2012)
Endoskopi veya kolonoskopi sırasında sedasyon ilaçlarından kaynaklanan komplikasyonlar	(Dailey et al., 2019; Vindigni & Surawicz, 2017)
Ölüm (esas olarak bağışıklığın zayıflaması, süper bakteri enfeksiyonu, sepsis, pnömoni nedeniyle kronik hastalıkların alevlenmesi veya hafiflemesi nedeniyle)	(Hefazi et al., 2017; M. N. Quraishi et al., 2017; J.-W. Wang et al., 2019)

REFERANSLAR

- Aas, J., Gessert, C. E., & Bakken, J. S. (2003). Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clinical infectious diseases*, 36(5), 580-585.
- Ahern, G. P. (2011). 5-HT and the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 11(1), 29-33.
- Alang, N., & Kelly, C. R. (2015). *Weight gain after fecal microbiota transplantation*. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
- Allegretti, J. R., Kassam, Z., Carrellas, M., Mullish, B. H., Marchesi, J. R., Pechlivanis, A., . . . Pratt, D. S. (2019). Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: a pilot clinical trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 114(7), 1071-1079.
- Allegretti, J. R., Kassam, Z., Osman, M., Budree, S., Fischer, M., & Kelly, C. R. (2018). The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *Gastrointestinal endoscopy*, 87(1), 18-29.
- AlShawaqfeh, M., Wajid, B., Minamoto, Y., Markel, M., Lidbury, J., Steiner, J., . . . Suchodolski, J. (2017). A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiology Ecology*, 93(11), fix136.
- Angelberger, S., Reinisch, W., Makrithatis, A., Lichtenberger, C., Dejaco, C., Papay, P., . . . Berry, D. (2013). Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 108(10), 1620-1630.
- Aroniadis, O. C., & Brandt, L. J. (2013). Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Current opinion in gastroenterology*, 29(1), 79-84.
- Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., Van Der Veeken, J., Deroos, P., . . . Coffey, P. J. (2013). Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504(7480), 451-455.
- Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., . . . Martinelli, L. P. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 9(12), 1044-1049.
- Bansal, T., Alaniz, R. C., Wood, T. K., & Jayaraman, A. (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and

- attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of the national academy of sciences*, 107(1), 228-233.
- Bar-Shira, E., & Friedman, A. (2006). Development and adaptations of innate immunity in the gastrointestinal tract of the newly hatched chick. *Developmental & Comparative Immunology*, 30(10), 930-941.
- Barry, K. A., Middelbos, I. S., Vester Boler, B. M., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Henrissat, B., . . . Swanson, K. S. (2012). Effects of dietary fiber on the feline gastrointestinal metagenome. *Journal of proteome research*, 11(12), 5924-5933.
- Bauer, H., Horowitz, R. E., Levenson, S. M., & Popper, H. (1963). The response of the lymphatic tissue to the microbial flora. Studies on germfree mice. *The American journal of pathology*, 42(4), 471.
- Bauer, H., Paronetto, F., Burns, W. A., & Einheber, A. (1966). The enhancing effect of the microbial flora on macrophage function and the immune response: a study in germfree mice. *The Journal of experimental medicine*, 123(6), 1013-1024.
- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85-93.
- Baxter, M., & Colville, A. (2016). Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 92(2), 117-127.
- Behera, J., Ison, J., Tyagi, S. C., & Tyagi, N. (2020). The role of gut microbiota in bone homeostasis. *Bone*, 135, 115317.
- Bharwani, A., Mian, M. F., Surette, M. G., Bienenstock, J., & Forsythe, P. (2017). Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC medicine*, 15(1), 1-14.
- Bibbò, S., Settanni, C. R., Porcari, S., Bocchino, E., Ianiro, G., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2020). Fecal microbiota transplantation: screening and selection to choose the optimal donor. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1757.
- Blake, A. B., Guard, B. C., Honneffer, J. B., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2019). Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease. *PloS one*, 14(10), e0224454.
- Borody, T. J., Eslick, G. D., & Clancy, R. L. (2019). Fecal microbiota transplantation as a new therapy: from *Clostridioides difficile* infection to inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and colon cancer. *Current opinion in pharmacology*, 49, 43-51.

- Brandt, L. J., & Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*, 78(2), 240-249.
- Brandt, L. J., & Reddy, S. S. (2011). Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical gastroenterology*, 45, S159-S167.
- Broom, L. J., & Kogut, M. H. (2018). The role of the gut microbiome in shaping the immune system of chickens. *Veterinary immunology and immunopathology*, 204, 44-51.
- Buffie, C. G., & Pamer, E. G. (2013). Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 13(11), 790-801.
- Burton, E. N., O'Connor, E., Ericsson, A. C., & Franklin, C. L. (2016). Evaluation of fecal microbiota transfer as treatment for postweaning diarrhea in research-colony puppies. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 55(5), 582-587.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., . . . Hart, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4), 569-580.
- Cani, P. D., Everard, A., & Duparc, T. (2013). Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current opinion in pharmacology*, 13(6), 935-940.
- Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021a). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 51(1), 219-233.
- Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021b). Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 219-233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.012>
- Chaitman, J., Ziese, A.-L., Pilla, R., Minamoto, Y., Blake, A. B., Guard, B. C., . . . Unterer, S. (2020). Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole. *Frontiers in veterinary science*, 7, 192.
- Chen, S., Luo, S., & Yan, C. (2021). Gut microbiota implications for health and welfare in farm animals: A review. *Animals*, 12(1), 93.
- Cheng, H. W., Dillworth, G., Singleton, P., Chen, Y., & Muir, W. (2001). Effects of group selection for productivity and longevity on blood concentrations of serotonin, catecholamines, and corticosterone of laying hens. *Poultry science*, 80(9), 1278-1285.

- Cheng, H. W., Freire, R., & Pajor, E. (2004). Endotoxin stress responses in chickens from different genetic lines. 1. Sickness, behavioral, and physical responses. *Poultry science*, 83(5), 707-715.
- Cheng, H. W., Singleton, P., & Muir, W. (2003). Social stress in laying hens: differential effect of stress on plasma dopamine concentrations and adrenal function in genetically selected chickens. *Poultry science*, 82(2), 192-198.
- Cho, Y.-i., & Yoon, K.-J. (2014). An overview of calf diarrhea-infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of veterinary science*, 15(1), 1-17.
- Choi, H. H., & Cho, Y.-S. (2016). Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clinical endoscopy*, 49(3), 257-265.
- Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E., Huizinga, J., & Ratcliffe, E. (2014). Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(1), 98-107.
- Crabbe, P., Bazin, H., Eyssen, H., & Heremans, J. (1968). The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut. *International archives of allergy and immunology*, 34(4), 362-375.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 13(10), 701-712.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., . . . Golubeva, A. V. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.
- Dabke, K., Hendrick, G., & Devkota, S. (2019). The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4050-4057.
- Dailey, F. E., Turse, E. P., Dagle, E., & Tahan, V. (2019). The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current opinion in pharmacology*, 49, 29-33.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., . . . Fischbach, M. A. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- de la Cuesta-Zuluaga, J., Kelley, S. T., Chen, Y., Escobar, J. S., Mueller, N. T., Ley, R. E., . . . Knight, R. (2019). Age-and sex-dependent patterns of gut microbial diversity in human adults. *Msystems*, 4(4), e00261-00219.

- DeFilipp, Z., Bloom, P. P., Torres Soto, M., Mansour, M. K., Sater, M. R., Huntley, M. H., . . . Hohmann, E. L. (2019). Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *New England Journal of Medicine*, *381*(21), 2043-2050.
- DeFilipp, Z., Hohmann, E., Jenq, R. R., & Chen, Y.-B. (2019). Fecal microbiota transplantation: restoring the injured microbiome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *25*(1), e17-e22.
- Dempsey, P., Vaidya, S., & Cheng, G. (2003). The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *60*, 2604-2621.
- DePeters, E., & George, L. (2014). Rumen transfaunation. *Immunology letters*, *162*(2), 69-76.
- Di Bella, S., Drapeau, C., García-Almodóvar, E., & Petrosillo, N. (2013). Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infectious disease reports*, *5*(2), e13.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(9), 1369-1378.
- Ding, X., Li, Q., Li, P., Zhang, T., Cui, B., Ji, G., . . . Zhang, F. (2019). Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis. *Drug safety*, *42*, 869-880.
- Dobson, A., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2012). Bacteriocin production: a probiotic trait? *Applied and environmental microbiology*, *78*(1), 1-6.
- Dong, Y., Han, Y., Wang, Z., Qin, Z., Yang, C., Cao, J., & Chen, Y. (2017). Role of serotonin on the intestinal mucosal immune response to stress-induced diarrhea in weaning mice. *BMC gastroenterology*, *17*, 1-10.
- Donovan, D., Franklin, S., Chase, C., & Hippen, A. (2002). Growth and health of Holstein calves fed milk replacers supplemented with antibiotics or Enteroguard. *Journal of Dairy Science*, *85*(4), 947-950.
- Duboc, H., Rajca, S., Rainteau, D., Benarous, D., Maubert, M.-A., Quervain, E., . . . Despras, G. (2013). Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, *62*(4), 531-539.
- Fang, S., Song, Y., Liu, Y., & Wang, L. (2021). Randomized clinical trial: efficacy and tolerability of two different split dose of low-volume polyethylene glycol electrolytes for bowel preparation before

- colonoscopy in hospitalized children. *Pediatric Research*, 90(1), 171-175.
- Foster, M. L., Dowd, S. E., Stephenson, C., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2013). Characterization of the fungal microbiome (mycobiome) in fecal samples from dogs. *Veterinary medicine international*, 2013.
- Frankiensztajn, L. M., Elliott, E., & Koren, O. (2020). The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current opinion in neurobiology*, 62, 76-82.
- Fu, Y., Hu, J., Erasmus, M. A., Johnson, T. A., & Cheng, H.-w. (2022). Effects of early-life cecal microbiota transplantation from divergently selected inbred chicken lines on growth, gut serotonin, and immune parameters in recipient chickens. *Poultry science*, 101(7), 101925. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101925>
- Gasbarrini, G., & Montalto, M. (1999). Structure and function of tight junctions. Role in intestinal barrier. *Italian journal of gastroenterology and hepatology*, 31(6), 481-488.
- Gensollen, T., & Blumberg, R. S. (2017). Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *Journal of allergy and clinical immunology*, 139(4), 1084-1091.
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539-544.
- Gough, E., Shaikh, H., & Manges, A. R. (2011). Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases*, 53(10), 994-1002.
- Gross, W., & Siegel, P. (1988). Environment-genetic influences on immunocompetence. *Journal of Animal Science*, 66(8), 2091-2094.
- Guo, B., Harstall, C., Louie, T., Veldhuyzen van Zanten, S., & Dieleman, L. (2012). Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(8), 865-875.
- Hamilton, M. J., Weingarden, A. R., Sadowsky, M. J., & Khoruts, A. (2012). Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for Recurrent *Clostridium difficile* infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 107(5), 761-767.
- Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., . . . Wu, L. (2019). Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*, 576(7785), 143-148.

- Harvey, S., Phillips, J., Rees, A., & Hall, T. (1984). Stress and adrenal function. *Journal of Experimental Zoology*, 232(3), 633-645.
- Hecker, M. T., Obrenovich, M. E., Cadnum, J. L., Jencson, A. L., Jain, A. K., Ho, E., & Donskey, C. J. (2016). *Fecal microbiota transplantation by freeze-dried oral capsules for recurrent Clostridium difficile infection*. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
- Hefazi, M., Patnaik, M. M., Hogan, W. J., Litzow, M. R., Pardi, D. S., & Khanna, S. (2017). *Safety and efficacy of fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection in patients with cancer treated with cytotoxic chemotherapy: a single-institution retrospective case series*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Herr, N., Bode, C., & Duerschmied, D. (2017). The effects of serotonin in immune cells. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 4, 48.
- Hestermann, D., Temel, Y., Blokland, A., & Lim, L. W. (2014). Acute serotonergic treatment changes the relation between anxiety and HPA-axis functioning and periaqueductal gray activation. *Behavioural brain research*, 273, 155-165.
- Hill, D. A., & Artis, D. (2009). Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annual review of immunology*, 28, 623-667.
- Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292(5519), 1115-1118.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., . . . Petrosino, J. F. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463.
- Huang, Z., Pan, Z., Yang, R., Bi, Y., & Xiong, X. (2020). The canine gastrointestinal microbiota: early studies and research frontiers. *Gut Microbes*, 11(4), 635-654.
- Janeczko, S., Atwater, D., Bogel, E., Greiter-Wilke, A., Gerold, A., Baumgart, M., . . . Goldstein, R. (2008). The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary microbiology*, 128(1-2), 178-193.
- Jasmin, B. H., Boston, R. C., Modesto, R. B., & Schaer, T. P. (2011). Perioperative ruminal pH changes in domestic sheep (*Ovis aries*) housed in a biomedical research setting. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(1), 27-32.
- Jeffery, N. D., Barker, A. K., Alcott, C. J., Levine, J. M., Meren, I., Wengert, J., . . . Suchodolski, J. S. (2017). The association of specific constituents of

- the fecal microbiota with immune-mediated brain disease in dogs. *PLoS one*, 12(1), e0170589.
- Jergens, A., Crandell, J., Morrison, J., Deitz, K., Pressel, M., Ackermann, M., . . . Evans, R. (2010). Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *Journal of veterinary internal medicine*, 24(2), 269-277.
- Jergens, A. E., & Simpson, K. W. (2012). Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 4(4), 1404-1419.
- Ji, S. K., Yan, H., Jiang, T., Guo, C. Y., Liu, J. J., Dong, S. Z., . . . Li, S. L. (2017). Preparing the gut with antibiotics enhances gut microbiota reprogramming efficiency by promoting xenomicrobiota colonization. *Frontiers in microbiology*, 8, 1208.
- Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G. G., . . . Xu, H. (2017). Effect of oral capsule-vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(20), 1985-1993.
- Kelly, B. J., & Tebas, P. (2018). Clinical practice and infrastructure review of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Chest*, 153(1), 266-277.
- Kelly, C. R., Kahn, S., Kashyap, P., Laine, L., Rubin, D., Atreja, A., . . . Wu, G. (2015). Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*, 149(1), 223-237.
- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., . . . Moloney, G. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of psychiatric research*, 82, 109-118.
- Kerac, M., Bunn, J., Seal, A., Thindwa, M., Tomkins, A., Sadler, K., . . . Collins, S. (2009). Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. *The Lancet*, 374(9684), 136-144.
- Kerem, U. (2022). Fecal microbiota transplantation capsule therapy via oral route for combatting atopic dermatitis in dogs. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 69(2), 211-219.
- Keshteli, A., Millan, B., & Madsen, K. (2017). Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal immunology*, 10(2), 565-566.

- Kho, Z. Y., & Lal, S. K. (2018). The human gut microbiome—a potential controller of wellness and disease. *Frontiers in microbiology*, 1835.
- Khoruts, A. (2016). First microbial encounters. *Nature medicine*, 22(3), 231-232.
- Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 13(9), 508-516.
- Khosravi, A., Yáñez, A., Price, J. G., Chow, A., Merad, M., Goodridge, H. S., & Mazmanian, S. K. (2014). Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell host & microbe*, 15(3), 374-381.
- Kieler, I. N., Osto, M., Hugentobler, L., Puetz, L., Gilbert, M. T. P., Hansen, T., . . . Lutz, T. A. (2019). Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
- Kieler, I. N., Shamzir Kamal, S., Vitger, A. D., Nielsen, D. S., Lauridsen, C., & Bjornvad, C. R. (2017). Gut microbiota composition may relate to weight loss rate in obese pet dogs. *Veterinary medicine and science*, 3(4), 252-262.
- Kim, H. S., Whon, T. W., Sung, H., Jeong, Y.-S., Jung, E. S., Shin, N.-R., . . . Lee, C. H. (2021). Longitudinal evaluation of fecal microbiota transplantation for ameliorating calf diarrhea and improving growth performance. *Nature communications*, 12(1), 1-16.
- Kim, K. O., & Gluck, M. (2019). Fecal microbiota transplantation: an update on clinical practice. *Clinical endoscopy*, 52(2), 137-143.
- Kim, K. O., Schwartz, M. A., Lin, O. S., Chiorean, M. V., & Gluck, M. (2019). Reducing cost and complexity of fecal microbiota transplantation using universal donors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Advances in Therapy*, 36(8), 2052-2061.
- Kirchoff, N. S., Udell, M. A., & Sharpton, T. J. (2019). The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dogs (*Canis familiaris*). *PeerJ*, 7, e6103.
- Klein, W., & Müller, R. (1941). Das Eiweißminimum, die zymogene Symbiose und die Erzeugung von Mikrobeneiweiß im Pansen aus Stickstoffverbindungen nicht eiweißartiger Natur: (Ein Beitrag zur Biologie des Wiederkäuers.) VIII. Mitt. *Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie*, 48(3), 255-276.
- Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Konturek, S. (2011). Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*, 62(6), 591-599.

- Kootte, R. S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L. P., Hartstra, A. V., Udayappan, S. D., . . . Holst, J. J. (2017). Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metabolism*, 26(4), 611-619. e616.
- Kriss, M., Hazleton, K. Z., Nusbacher, N. M., Martin, C. G., & Lozupone, C. A. (2018). Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Current opinion in microbiology*, 44, 34-40.
- Kubinyi, E., Bel Rhali, S., Sándor, S., Szabó, A., & Felföldi, T. (2020). Gut microbiome composition is associated with age and memory performance in pet dogs. *Animals*, 10(9), 1488.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P. J., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, behavior, and immunity*, 17(5), 373-383.
- Landy, J., Al-Hassi, H., McLaughlin, S. D., Walker, A. W., Ciclitira, P., Nicholls, R., . . . Hart, A. (2011). faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(4), 409-415.
- Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 219-232.
- Li, Q., Larouche-Lebel, É., Loughran, K. A., Huh, T. P., Suchodolski, J. S., & Oyama, M. A. (2021). Gut dysbiosis and its associations with gut microbiota-derived metabolites in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Msystems*, 6(2), e00111-00121.
- Li, Q., Larouche-Lebel, É., Loughran, K. A., Huh, T. P., Suchodolski, J. S., & Oyama, M. A. (2021). Metabolomics analysis reveals deranged energy metabolism and amino acid metabolic reprogramming in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of the American Heart Association*, 10(9), e018923.
- Li, S. S., Zhu, A., Benes, V., Costea, P. I., Hercog, R., Hildebrand, F., . . . Voigt, A. Y. (2016). Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science*, 352(6285), 586-589.
- Li, Y., Song, Z., Kerr, K. A., & Moeser, A. J. (2017). Chronic social stress in pigs impairs intestinal barrier and nutrient transporter function, and alters neuro-immune mediator and receptor expression. *Plos one*, 12(2), e0171617.
- Lopez, J., & Grinspan, A. (2016). Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*, 12(6), 374.

- López, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y., & Watson, S. J. (1998). Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological psychiatry*, 43(8), 547-573.
- Manchester, A. C., Webb, C. B., Blake, A. B., Sarwar, F., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2019). Long-term impact of tylosin on fecal microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(6), 2605-2617.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148.
- Mattila, E., Uusitalo-Seppälä, R., Wuorela, M., Lehtola, L., Nurmi, H., Ristikankare, M., . . . Mattila, P. S. (2012). Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 142(3), 490-496.
- Matur, E., Eraslan, E., Akyazi, I., Ekiz, E. E., Eseceli, H., Ketten, M., . . . Bala, D. A. (2015). The effect of furnished cages on the immune response of laying hens under social stress. *Poultry science*, 94(12), 2853-2862.
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 926-938.
- McGovern, K. (2013). Approach to the adult horse with chronic diarrhoea. *Livestock*, 18(5), 189-194.
- Moles, L., Gomez, M., Heilig, H., Bustos, G., Fuentes, S., de Vos, W., . . . Jimenez, E. (2013). Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *Plos one*, 8(6), e66986.
- Montoya-Alonso, J. A., Bautista-Castaño, I., Peña, C., Suárez, L., Juste, M. C., & Tvarijonaviciute, A. (2017). Prevalence of canine obesity, obesity-related metabolic dysfunction, and relationship with owner obesity in an obesogenic region of Spain. *Frontiers in veterinary science*, 4, 59.
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241-255.
- Natividad, J. M., & Verdu, E. F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*, 69(1), 42-51.
- Ng, K. M., Ferreyra, J. A., Higginbottom, S. K., Lynch, J. B., Kashyap, P. C., Gopinath, S., . . . Monack, D. M. (2013). Microbiota-liberated host sugars

- facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature*, 502(7469), 96-99.
- Niina, A., Kibe, R., Suzuki, R., Yuchi, Y., Teshima, T., Matsumoto, H., . . . Koyama, H. (2019). Improvement in clinical symptoms and fecal microbiome after fecal microbiota transplantation in a dog with inflammatory bowel disease. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 10, 197.
- Nogal, A., Valdes, A. M., & Menni, C. (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*, 13(1), 1897212.
- Nurmi, E., & Rantala, M. (1973). New aspects of Salmonella infection in broiler production. *Nature*, 241(5386), 210-211.
- Orenstein, R., Griesbach, C. L., & DiBaise, J. K. (2013). Moving fecal microbiota transplantation into the mainstream. *Nutrition in Clinical Practice*, 28(5), 589-598.
- Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of neuroscience research*, 97(10), 1223-1241.
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(2), 707-711.
- Persky, S. E., & Brandt, L. J. (2000). Treatment of Recurrent Clostridium Difficile-Associated Diarrhea by Administration of Donated Stool Directly Through A Colonoscope. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 95(11), 3283-3285.
- Petrof, E. O., & Khoruts, A. (2014). From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*, 146(6), 1573-1582.
- Pilla, R., Gaschen, F. P., Barr, J. W., Olson, E., Honneffer, J., Guard, B. C., . . . AlShawaqfeh, M. K. (2020). Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(5), 1853-1866.
- Polansky, O., Sekelova, Z., Faldynova, M., Sebkova, A., Sisak, F., & Rychlik, I. (2016). Important metabolic pathways and biological processes expressed by chicken cecal microbiota. *Applied and environmental microbiology*, 82(5), 1569-1576.
- Quera, R., Espinoza, R., Estay, C., & Rivera, D. (2014). Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's

- disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(3), 252-253.
- Quraishi, M., Shaheen, W., Oo, Y., & Iqbal, T. (2020). Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 199(1), 24-38.
- Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhala, N. a., Moore, D., Price, M., Sharma, N., & Iqbal, T. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 46(5), 479-493.
- Ramai, D., Zakhia, K., Ofosu, A., Ofori, E., & Reddy, M. (2019). Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Annals of gastroenterology*, 32(1), 30.
- Rios-Arce, N. D., Schepper, J. D., Dagenais, A., Schaefer, L., Daly-Seiler, C. S., Gardinier, J. D., . . . Parameswaran, N. (2020). Post-antibiotic gut dysbiosis-induced trabecular bone loss is dependent on lymphocytes. *Bone*, 134, 115269.
- Rohlke, F., & Stollman, N. (2012). Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(6), 403-420.
- Rosa, F., Trevisi, E., & Osorio, J. S. (2018). On-farm selection of adult fecal microbiome for transplantation into neonatal dairy calves as an enhancer for growth and development.
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313-323.
- Rychlik, I. (2020). Composition and function of chicken gut microbiota. *Animals*, 10(1), 103.
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., . . . Gradinaru, V. (2016). Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480. e1412.
- Sanchez, S. B., Pilla, R., Sarawichitr, B., Gramenzi, A., Marsilio, F., Steiner, J. M., . . . Suchodolski, J. S. (2020). Fecal microbiota in client-owned obese dogs changes after weight loss with a high-fiber-high-protein diet. *PeerJ*, 8, e9706.

- Seo, J., Matthewman, L., Xia, D., Wilshaw, J., Chang, Y.-M., & Connolly, D. J. (2020). The gut microbiome in dogs with congestive heart failure: a pilot study. *Scientific reports*, *10*(1), 1-9.
- Silverman, M. S., Davis, I., & Pillai, D. R. (2010). Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clinical gastroenterology and hepatology*, *8*(5), 471-473.
- Slanzon, G. S., Ridenhour, B. J., Parrish, L. M., Trombetta, S. C., Moore, D. A., Sischo, W. M., & McConnel, C. S. (2022). Effects of a farm-specific fecal microbial transplant (FMT) product on clinical outcomes and fecal microbiome composition in preweaned dairy calves. *Plos one*, *17*(10), e0276638.
- Smith, P. A. (2015). The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*, *526*(7573), 312-314.
- Suchodolski, J. S. (2016). Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, *215*, 30-37.
- Suchodolski, J. S., Morris, E. K., Allenspach, K., Jergens, A. E., Harmoinen, J. A., Westermarck, E., & Steiner, J. M. (2008). Prevalence and identification of fungal DNA in the small intestine of healthy dogs and dogs with chronic enteropathies. *Veterinary microbiology*, *132*(3-4), 379-388.
- Sugita, K., Yanuma, N., Ohno, H., Takahashi, K., Kawano, K., Morita, H., & Ohmori, K. (2019). Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a dog: a case report. *BMC veterinary research*, *15*(1), 1-4.
- Summers, S. C., Quimby, J. M., Isaiah, A., Suchodolski, J. S., Lunghofer, P. J., & Gustafson, D. L. (2019). The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, *33*(2), 662-669.
- Sun, L., Rollins, D., Qi, Y., Fredericks, J., Mansell, T. J., Jergens, A., . . . Wang, Q. (2020). TNF α regulates intestinal organoids from mice with both defined and conventional microbiota. *International journal of biological macromolecules*, *164*, 548-556.
- Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Barry, K. A., . . . Coutinho, P. M. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME journal*, *5*(4), 639-649.
- Takáčová, M., Bomba, A., Tóthová, C., Michál'ová, A., & Turňa, H. (2022). Any Future for Faecal Microbiota Transplantation as a Novel Strategy for

- Gut Microbiota Modulation in Human and Veterinary Medicine? *Life*, 12(5), 723.
- Taur, Y., Coyte, K., Schluter, J., Robilotti, E., Figueroa, C., Gjonbalaj, M., . . . Gyaltsen, Y. (2018). Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Science translational medicine*, 10(460), eaap9489.
- Tian, H., Ding, C., Gong, J., Wei, Y., McFarland, L. V., & Li, N. (2015). Freeze-dried, capsulized fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(6), 537-538.
- Timmerman, H. M., Mulder, L., Everts, H., Van Espen, D., Van Der Wal, E., Klaassen, G., . . . Beynen, A. (2005). Health and growth of veal calves fed milk replacers with or without probiotics. *Journal of Dairy Science*, 88(6), 2154-2165.
- Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Corwin, E., Cox, L., & Blaser, M. (2013). Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International Journal of Obesity*, 37(1), 16-23.
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Annals of neurology*, 81(3), 369-382.
- Tsutsui, K., Ubuka, T., Bentley, G. E., & Kriegsfeld, L. J. (2012). Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. *General and comparative endocrinology*, 177(3), 305-314.
- Ufuklar, A. Y. Sağlık Bilimleri.
- Ulloa-Aguirre, A., & Timossi, C. (2000). Biochemical and functional aspects of gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Reproductive BioMedicine Online*, 1(2), 48-62.
- Uyeno, Y., Shigemori, S., & Shimosato, T. (2015). Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. *Microbes and environments*, ME14176.
- Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., . . . Tijssen, J. G. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407-415.
- Vich Vila, A., Collij, V., Sanna, S., Sinha, T., Imhann, F., Bourgonje, A. R., . . . Fu, J. (2020). Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature communications*, 11(1), 1-11.

- Videvall, E., Song, S. J., Bensch, H. M., Strandh, M., Engelbrecht, A., Serfontein, N., . . . Knight, R. (2019). Major shifts in gut microbiota during development and its relationship to growth in ostriches. *Molecular Ecology*, 28(10), 2653-2667.
- Vindigni, S. M., & Surawicz, C. M. (2017). Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology Clinics*, 46(1), 171-185.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F., . . . Oozeer, R. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-916. e917.
- Wang, J.-W., Kuo, C.-H., Kuo, F.-C., Wang, Y.-K., Hsu, W.-H., Yu, F.-J., . . . Wu, D.-C. (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S23-S31.
- Wang, W.-W., Zhang, Y., Huang, X.-B., You, N., Zheng, L., & Li, J. (2017). Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World Journal of Gastroenterology*, 23(38), 6983.
- Wrzosek, L., Ciocan, D., Borentain, P., Spatz, M., Puchois, V., Hugot, C., . . . Cassard, A.-M. (2018). Transplantation of human microbiota into conventional mice durably reshapes the gut microbiota. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- Wu, G. D., Compher, C., Chen, E. Z., Smith, S. A., Shah, R. D., Bittinger, K., . . . Gilroy, E. (2016). Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 65(1), 63-72.
- Wu, H.-J., & Wu, E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut microbes*, 3(1), 4-14.
- Xu, M.-Q., Cao, H.-L., Wang, W.-Q., Wang, S., Cao, X.-C., Yan, F., & Wang, B.-M. (2015). Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(1), 102.
- Yeoman, C. J., & White, B. A. (2014). Gastrointestinal tract microbiota and probiotics in production animals. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 2(1), 469-486.
- Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587.

- Yu, L. C.-H., Wei, S.-C., & Ni, Y.-H. (2018). Impact of microbiota in colorectal carcinogenesis: lessons from experimental models. *Intestinal research*, 16(3), 346.
- Zhang, F., Cui, B., He, X., Nie, Y., Wu, K., & Fan, D. (2018). Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein & cell*, 9(5), 462-473.
- Zhang, K., Hornef, M. W., & Dupont, A. (2015). The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cellular microbiology*, 17(11), 1561-1569.
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, 30(6), 492-506.
- Zhou, J., Zhou, Z., Ji, P., Ma, M., Guo, J., & Jiang, S. (2019). Effect of fecal microbiota transplantation on experimental colitis in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(4), 2581-2586.
- Ziese, A.-L., & Suchodolski, J. S. (2021). Impact of changes in gastrointestinal microbiota in canine and feline digestive diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 51(1), 155-169.
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189.
- Zuo, T., Wong, S. H., Lam, K., Lui, R., Cheung, K., Tang, W., . . . Wu, J. C. (2018). Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*, 67(4), 634-643.

Bölüm 63

Bakteriyel İletişim

Selçuk KAYA¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Quorum sensing, bakterilerin salgıladıkları kimyasal maddeler aracılığı ile birbirleri ile haberleşmeleri ve iletişim kurmalarıdır. Biyoloji açısından ise, bir bakteri topluluğunda birey sayısı belli bir düzeye ulaştığında ortaya çıkan özel bir tip hücrelerarası iletişim anlamına gelir. Qs, hücre yoğunluğuna bağımlı gen ekspresyonunun kontrolü olarak açıklanabilir. Bu tür iletişimin temeli, bakteri hücresinin otoindükleyici olarak işlev gören bazı sinyal molekülleri sentezleyerek çevresinde bulunan aynı türden diğer bakterilerin sayısını/yoğunluğunu izlemesine dayanmaktadır.

Qs sistemi temel olarak gram negatif bakterilerde bir çift regülatör protein ve bir otoindücerden, gram pozitif bakterilerde ise bir prekürsör peptid, ondan oluşan otoindücer peptid, hücre membranında otoindücer peptidi algılayan histidin kinaz reseptöründen oluşur. Farklı mikroorganizma türlerinin genellikle farklı qs molekülleri kullandıkları bilinmektedir. Bu nedenle farklı qs moleküllerini kullanan mikroorganizmalar da birbirleri ile anlaşamamaktadır. Sinyal molekülleri “açıl homoserin lakton (ahl)”, “otoindücer peptidler” ve “otoindücer 2” bileşikleri başta olmak üzere birkaç farklı sınıfta incelenmektedir.

P. aeruginosa ve quorum sensing *P. aeruginosa*'nın hücre dışına salgıladığı birçok virülans etmeninin kontrolü ve biyofilm oluşumunun; birbiri ile ilişkili “las” ve “rhl” olarak tanımlanan iki qs sistemi ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Bu sistemler; biyofilm oluşumu, elastaz (lasa ve las b), alkalen proteaz, hidrojen siyanid, ekzotoksin a, piyosiyenin, lektin, rhamnolipid, sigma etmen, ve süperoksit dismutaz başta olmak üzere çeşitli virülans etmenlerinin üretimini kontrol etmektedir.

Qs inhibitörleri; Laboratuvar şartlarında, qs sistemi, sinyal moleküllerinin alımını etkili bir şekilde engelleyen, yeni bir sınıf antimikrobiyal ilaç geliştirmek için yeni bir hedeftir. Hem doğal hem de sentetik orijinli kimyasal kütüphanelerle, tanımlanmış olan birkaç qs inhibitör bileşenlerinin, hayvanların akciğerlerinde meydana gelmiş olan enfeksiyonu yok ettiği ispat edilmiştir. Azitromisin sinyal moleküllerini kodlayan genin transkripsiyonunu %80 oranında düşürmekte, bunun sonucunda sinyal moleküllerinin sentezi yaklaşık %90 oranında inhibe olmaktadır. Üzerinde çalışılan diğer bir qs inhibitörü, deniz otundan elde edilen bir bileşiktir. Deniz otunun biyolojik olarak aktif halojenize furanon ürettiği ve bu furanonun bitki yüzeyinde yer aldığı zaman gerek prokaryotların gerekse ökaryotların bitki yüzeyinde kolonize olamadıkları gözlemlenmiştir.

Giriş

Quorum sensing: bakterilerin salgıladıkları kimyasal maddeler aracılığı ile birbirleri ile haberleşmeleri ve iletişim kurmalarıdır. Qs sözcük olarak bir oturma veya toplantı için gerekli olan en az birey sayısının bir araya gelmesi anlamına gelmektedir. Biyoloji açısından ise, bir bakteri topluluğunda birey sayısı belli bir düzeye ulaştığında ortaya çıkan özel bir tip hücrelerarası iletişim anlamına gelir (Bjamsholt ve ark.2007; Boşgelmez-Tınaz ve ark. 2005). Qs, hücre yoğunluğuna bağımlı gen ekspresyonunun kontrolü olarak açıklanabilir (De Kievit ve ark, 2000). Bu tür iletişimin temeli, bakteri hücresinin otoindükleyici olarak işlev gören bazı sinyal molekülleri sentezleyerek çevresinde bulunan aynı türden diğer bakterilerin sayısını/yoğunluğunu izlemesine dayanmaktadır (Taga ve ark. 2003). Belli bir ortamdaki otoindükleyici yoğunluğu, o ortamda bulunan bakteri sayısı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bir bakterinin ortamdaki otoindükleyici miktarını “hissetmesi” ortamdaki diğer bakterilerin sayısı hakkında fikir sahibi olmasını sağlamaktadır. Otoindükleyicilere karşı bakterinin gen ekspresyonunu değiştirerek yanıt vermesi, bir bakteri topluluğu içinde her bir hücrenin bir diğeri ile koordine bir biçimde davranması sonucunu doğurmaktadır (Akova M, 2005). Qs moleküllerinin “otoindükleyici” (autoinducer) (a₁) olarak da ifade edilmelerinin nedeni, üretildikleri hücrenin metabolizması üzerinde düzenleyici etki göstermeleridir (Camara ve ark 2002). Qs sisteminde kilit rol otoinducer'e aittir. Hücre içinde sentezlenen otoinducer ekstrasellüler ortama salınır. Bu otoinducer komşu hücre membranındaki reseptörlerce algılanır. Bu algılanma ise hücre içinde gen transkripsiyonuna kadar giden bir sinyal iletisini başlatır. Oluşan gen ekspresyonu ile de, hücre topluluğu ortak bir yanıt geliştirmiş olur. Qs gerçekleşmesi için ekstrasellüler ortamdaki otoinducer'in yeterli düzeye ulaşması gerekir. Bunun için de hücre sayısının artarak popülasyonda belli bir yoğunlaşma sağlanması gereklidir. Hücre sayısı yeterli yoğunluğa ulaşmadan qs gerçekleşmez. Qs sistemi temel olarak gram negatif bakterilerde bir çift regülatör protein ve bir otoinducerden, gram pozitif bakterilerde ise bir prekürsör peptid, ondan oluşan otoinducer peptid, hücre membranında autoinducer peptidi algılayan histidin kinaz reseptöründen oluşur (Schaber ve rak. 2004). Farklı mikroorganizma türlerinin genellikle farklı qs molekülleri kullandıkları bilinmektedir. Bu nedenle farklı qs moleküllerini kullanan mikroorganizmalar da birbirleri ile anlaşamamaktadır. Sinyal molekülleri “açıl homoserin lakton (ahl)”, “autoinducer peptidler” ve “autoinducer 2” bileşikleri başta olmak üzere birkaç farklı sınıfta incelenmektedir. Her bir sınıf içerisinde yan zincir uzunluk farklılığı gibi küçük değişiklikler söz konusudur. Bazı mikroorganizmalar ise birden fazla farklı qs molekülü kullanmaktadır (Raffa ve ark. 2005). Gram negatif basillerde otoindüksiyon (örneğin, homoserin laktonlar) ilgili luxI kimyasal reaksiyon

ürünleri aracılığıyla sentezlenir, salınır ve sonra bakteri ve bağlarla reseptöre doğru başka bir hücreye hücrenel elementle (luxr) cevap verir. Gram pozitif basillerde aıp'dir. Ayrıca bağa doğru bakteri dış yüzeye yayılır ardışık olarak fosforilasyon etkinleştirir, transkripsiyonal değişim başlatılır ve amino asitler ya da kısa peptidler dışarıya bırakılır. Gram negatif ve gram pozitif bakterilerin her ikisinde de taşıyıcı luxs/lsr'dir. Otoindüksiyon (örneğin, furanonlar) sentezlenir (örneğin, luxs ile ilgili kimyasal reaksiyon ürünleri aracılığıyla) salınır ve bakteri ayrıca (örneğin, lsr taşıyıcısı aracılığıyla) yeniden kaydeder ve genlerin düzenlenmesini yapar (Raffa ve ark. 2005; Schaber ve rak. 2004).

P. aeruginosa ve quorum sensing

P. aeruginosa'nın hücre dışına salgıladığı birçok virulans etmeninin kontrolü ve biyofilm oluşumunun; birbiri ile ilişkili "las" ve "rhl" olarak tanımlanan iki qs sistemi ile kontrol edildiği gösterilmiştir (Önal ve ark. 2005; Costerton JW.1999). Bu sistemler; biyofilm oluşumu, elastaz (lasa ve las b), alkalen proteaz, hidrojen siyanid, ekzotokzin a, piyosiyenin, lektin, rhamnolipid, sigma etmen, ve süperoksid dismutaz başta olmak üzere çeşitli virulans etmenlerinin üretimini kontrol etmektedir (Murray ve ark. 2007)). las b elastazın yapımını düzenleyen ve bu nedenle de "las sistemi" olarak adlandırılan birincil sistem; las 1 (3-oxo-c12 - hsl- 1, uzun zincirli ahl sentezinden sorumlu a1 sentaz geni) ve las r ("transcriptional activator" proteini kodlayan gen) genlerinden oluşmaktadır. Bu sistem biyofilm oluşumunu ve las b elastaz, las a proteaz, ekzotokzin a gibi diğer ekstrasellüler virulans etmenlerinin en uygun düzeyde üretimini kontrol eder (Landry ve ark 2006; Baskın H ,2006). İkincil qs sistemi olan "rhl sistem" ise; rhl 1 (c4 - hsl, a1 sentaz geni, kısa zincirli ahl) ve rhl r ("transcriptional activator" proteini kodlayan gen)' den oluşur. Rhl ab operonunun (operon: yönetici dna bölgesi) yapımını kontrol eden bu sistemin, rhamnolipid üretimi için gerekli olan "rhamnosyltransferase" enziminin sentezlemesini düzenlemesinin yanı sıra, las b elastaz, las a proteaz, piyosiyenin, siyanid ve alkalen proteazın üretimini de düzenlediği bilinmektedir (Hogardt ve ark.2004). P.aeruginosa'nın patogenezinde rolü olan virulans faktörleri elastaz, alkali proteaz, lasa proteaz, fosfolipaz c, ekzotoksin a, ramnolipid ve piyosiyenin üretimini ve biyofilm oluşumu qs ile bağlantılıdır (Rumbaugh ve ark. 2000). Qs sisteminin p.aeruginosa virulansındaki fonksiyonel önemi in vivo hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda açıkça gösterilmiştir (Bazire ve ark. 2005). Son yıllarda qscr olarak isimlendirilen üçüncü luxr homoloğu saptanmıştır. Bu sistemin lası ve rhl'nın transkripsiyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Qscr, çeşitli virulans faktörlerinin üretimini düzenlenmesinde oldukça önemlidir fakat bu düzenlenme las ve rhl sistemlerinin her ikisinin ekspresyonunun kontrolüyle meydana gelmektedir

(Hogardt ve ark.2004). Qs moleküllerinin saptanmasında ahl varlığını inceleyen fenotipik (enzimatik) metodların yanı sıra las ve rhl genlerinin saptanmasında polimerase chain reaction (pcr) temelli moleküler yöntemler kullanılmaktadır (Cabrol ve ark. 2003; Çetin ve ark 2009; Singh ve ark. 2006).

Qs inhibitörleri

P.aeruginosa'da qs sistemi tarafından düzenlenen gen ifadesi, bu bakterinin antimikrobiallere karşı toleransına ve biyofilm oluşumuna katkıda bulunur. Laboratuvar şartlarında, qs sistemi, sinyal moleküllerinin alımını etkili bir şekilde engelleyen, yeni bir sınıf antimikrobiyal ilaç geliştirmek için yeni bir hedeftir. Hem doğal hem de sentetik orijinli kimyasal kütüphanelerle, tanımlanmış olan birkaç qs inhibitör bileşenlerinin, hayvanların akciğerlerinde meydana gelmiş olan enfeksiyonu yok ettiği ispat edilmiştir. Buna ilaveten, bakteriyel qs sinyal moleküllerini inaktive eden birkaç enzim tanımlanmıştır. Bu inaktivasyonun birkaç modelde, bitki patojenlerinin qs kaynaklı virülensi bloke ettiği de bulunmuştur (Rasmusen ve Givskov 2006; Rasmusen ve Givskov 2006b). Qs sistemini inhibe eden bileşiklerin bazı özelliklerinin olması önemlidir. Qs' i engelleyen ideal bir bileşiğin, virülans genlerinin ekspresyonunda önemli düşüşe neden olan ve düşük moleküler ağırlığa sahip moleküller olması gerekir. Bu inhibitörlerin hem ökaryotik konaklarda hem de bakterilerde toksik yan etkilerinin olmaması gerekir. Ayrıca qs inhibitörlerinin yüksek organizasyonlu konaklara dayanıklı ve kimyasal olarak da kararlı olmalıdır. Bu konuda yapılan araştırmaların başlıca amacı, sinyal molekülünün sentezini inhibe ederek konsantrasyonunu düşürmek veya sinyal molekülünün hedef genlerin ekspresyonunu aktive etmesini önlemek olarak sayılabilir. Makrolid grubunda yer alan azitromisin qs inhibitörü olduğu belirlenmiştir ((Rasmusen Givskov 2006b). Bu ajan, 50s ribozomal alt üniteye bağlanarak polipeptid uzamasını bloke eder ve bunun sonucunda protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Azitromisin özellikle Mycoplasma, Legionella ve Chlamydia türleri ile meydana gelen pulmoner enfeksiyonların tedavisinde ya da penisiline alerjisi olan hastalarda gram pozitif bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olup, bu antibiyotiğin antipseudomonal tedavideki yeri yok denecek kadar azdır. Ancak deneysel çalışmalar, uzun süreli azitromisin tedavisinin kistik fibrozisli hastalarda yararı olabileceği yönündedir. Yapılan in-vitro çalışmalar azitromisinin, P.aeruginosa'da elastaz ve rhamnolipid sentezini inhibe ettiğini göstermiştir (Tateda ve ark. 2001). Ayrıca azitromisin sinyal moleküllerini kodlayan genin transkripsiyonunu %80 oranında düşürmekte, bunun sonucunda sinyal moleküllerinin sentezi yaklaşık %90 oranında inhibe olmaktadır. Dolayısıyla makrolid kullanımının, sinyal molekül sentezini inhibe ederek kısmen de olsa doku hasarını önleyebileceği düşünülmektedir

(Tateda ve ark. 1996). Bu bulguyu desteklemek amacıyla yapılan çok merkezli bir klinik çalışmada, 15 altı yaş üzerinde ve bir seneden daha uzun süre *P. Aeruginosa* ile kolonize olan kistik fibrozis'li hastalarda haftada üç gün altı ay boyunca uygulanan azitromisin tedavisinden sonra plasebo grubuna göre hasta grubunda enfeksiyonun şiddetinin azaldığı, pulmoner fonksiyonların iyileştiği ve kilo alımının belirgin ölçüde arttığı saptanmıştır (Saiman ve ark. 2003). Üzerinde çalışılan diğer bir qs inhibitörü, deniz otundan elde edilen bir bileşiktir. Deniz otunun biyolojik olarak aktif halojenize furanon ürettiği ve bu furanonun bitki yüzeyinde yer aldığı zaman gerek prokaryotların gerekse ökaryotların bitki yüzeyinde kolonize olamadıkları gözlemlenmiştir. Bu bileşenlerin gram negatif bakterilerde ahl kaynaklı çevreyi algılamayı engellediği bulunmuştur. Örneğin; çekil 7' de a ve b ile gösterilen bileşenlerin, *s. Liquefaciens*' te kayma hareketini engellediği ni ve ark. Tarafından bildirilmiştir (Ni ve ark. 2009). Halojenize furanon bileşikleri dacheng ren ve ark. *E. coli*' de doğal furanon olan 4-bromo-5- (bromometilen)-3-butil-2' nin, kayma ve biyofilm formasyonu üzerine etkilerini çalışmışlardır. Kayma hareketi ve biyofilm formasyonunun engellenmesinin moleküler temelini göstermek için *V. fischerfnin* mutant suşlarında, furanonların otouyarıcı 1 ve otouyarıcı 11 üzerine inhibitör etkisini test etmişlerdir. Bu doğal furanonların belirli miktarlarının *V. fischeri* ve *E. coli*'de otouyarıcı 1 ve otouyarıcı 11 yoluyla qs' i engellediğini bulmuşlardır (Ren ve ark. 2001). Manefield ve ark. *E. carotovora*'da yaptıkları çalışmada selülaz, proteaz ve karbapenem üretimi üzerine deniz algi olan *D. pulchra*'dan elde edilmiş olan halojenlenmiş furanonların etkilerini test etmişlerdir. Karbapenem ve ekzoenzim üretiminin düzenlenme mekanizmalarındaki farklılıklara rağmen alga ait metabolitler tarafından engellendiğini bulmuşlardır. Karbapenem üretiminin furanona bağlı engellenmesi, *carabcdefgh* operonun, 3-oxo-c6-hsl'ye bağlı ifadesindeki kesintiler sonucu olduğunu göstermiştir ((Manefield ve ark. 2001). Smith ve ark. *P. aeruginosa*'da transkripsiyon aktivatör proteini olan lasr'yi etkinleştirme yeteneğine sahip, yeni bir agonist olan 3-oxo-c12-(2-aminosikloheksanol)'yi keşfetmişlerdir (Smith ve ark. 2003). Qs aktivatör proteinleri olan lasr ve rhir'1 tekrar araştırmışlar ve her iki proteinin homoserin laktona bağlanma yerlerinin aynı olduğunu bulmuşlardır. Fakat bu proteinlerin farklı yapısal motiflere sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu antagonistlerin virülens faktörleri ve biyofilm oluşumunu azalttığını yani qs'i inhibe ettiğini göstermişlerdir (Juhas ve ark. 2004). Juhas ve ark. virülensi ve qs'i düzenleyen dördüncü bir luxı homoloğu dizayn ettiklerini rapor etmişlerdir. Ahl sinyal molekülünün üretimini engelleyen vqsr geninin inaktivasyonu, virülens faktörlerin üretimini ve bir nematodun enfeksiyon modelinde *p. Aeruginosa*'nın patojenitesini azalttığını göstermiştir. Vqsr'nin *C. elegans* üzerinde virülens etkisine sahip olduğu bulunmuştur (Hentzer ve ark. 2003a). Biyofilm oluşturan bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerin hemen hepsinin

fayda sağlamadığı bilinmektedir. C-30'un biyofilm üzerine etkisini araştırmak üzere, p. Aeruginosa ile oluşturulan biyofilme c-30 uygulandığında biyofilmin sağlam yapısının bozulduğu belirlenmiştir (Hentzer ve ark. 2003b). Kistik fibrozisli hastalarda sıklıkla kullanılan tobramisin c-30 furanonu ile birlikte biyofilm üzerine olan etkileşimi araştırılmış ve c-30 ile tobramisin birlikte kullanılmasıyla tobramisin biyofilm içine rahatlıkla girebildiği ve bakterilerin %5-10'unu canlı bırakacak şekilde biyofilm oluşturan bakteriler üzerine inhibisyon yaptığı saptanmıştır (Hentzer ve ark. 2003a). C-30 ile muamele edilmemiş biyofilme tobramisin uygulandığında ise, tobramisin sadece biyofilmin yüzeyinde yer alan hücreler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Yapılan in-vitro deneylerden sonra c-30'un etkinliği in-vivo koşullarda çalışılmıştır. P. aeruginosa ile nazal yoldan enfekte edilen farelere intravenöz yolla c-30 furanonu verildiğinde, c-30'un kan akımı ile akciğer dokularına penetre olabildiği, bakteri içine girebildiği ve qs sistemi tarafından kontrol edilen virülans genlerinin ekspresyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Sentetik halojenize furanon olan c-30'un özellikleri özetle, qs sisteminin ekspresyonunu inhibe etmek, antibiyotiklere dirençli biyofilm oluşumunu engellemek ve fare modelinde akciğerlerde enfektif bakterinin persistansına engel olmaktır (Hentzer ve ark. 2003a). Ayrıca sentetik bir furanon olan c-30'un P. aeruginosa'daki qs' i ahl sinyali ile yarışa girerek inhibe ettiği fare modelinde akciğerlerde bakterinin persistansına engel olduğu gösterilmiştir (Hentzer ve ark. 2003b). Qs inhibitörleri, bitki ve mantar gibi kaynaklardan izole edilebilir. Mantar ve bitkilerin, qs'i inhibe eden bileşenleri üreterek, bu bakterilerin hastalık oluşturmalarını, kolonize olmalarını ve bulaşmalarını azalttıkları görülmüştür (Rasmusen ve Givskov 2006; Rasmusen ve Givskov 2006b). Choo ve ark. Vanilya özütüyle yaptıkları çalışma ile C. violaceum'da pigment üretimini engellediğini bulmuşlardır (Choo ve ark. 2006). Genelde vanilya olarak bilinen vanilla planifolia andrews baharat ve çeşni olarak kullanılır. Bu çalışmada vanilya ekstraktının bazı asitler, esterler, fenoller ve hidrokarbonlar içerdiği belirlenmiştir. Ana bileşenlerinin hiçbirisinin furanon türevleri ve doğal uyarıcılarla yapısal benzerliği olmadığı saptanmıştır. İzole edilen bileşikler toksik furanon bileşiklerinden farklı olduğu için güvenle kullanılabileceği insanlar için büyük bir avantaj sağlamıştır. Sarımsak ekstraktını kullanarak P. aeruginosa'da qs sistemini engelleyen bir grup araştırmacı, vanilya ekstraktının da bu bakterideki qs sistemini engelleyici aktivitesiyle ilgili çalışmaktadır. Başka çalışmalarla da C. violaceum cv026'da lotus corniculatu (gazalboynuzu) bitkisinin qs sistemini engelleyici aktivitesi olduğu rapor edilmiştir (Bjarnsholt ve ark 2005).

Kaynakça

- Akova M. Bakteriler arası iletişimin engellenmesi: Umud vadeden yeni bir antibakteriyel tedavi yaklaşımı. ANKEM 2005;19:126-128.
- Baskın H. Mikroorganizmalarda kimyasal temelli sosyomikrobiyoloji: “Quorum sensing” (Çoğunluğu algılama). Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006;36(2):111- 115.
- Bazire A, Dheilly A, Diab F, Morin D, Jebbar M, Haras D, Dufour A. Osmotic stress and phosphate limitation alter production of cell-to-cell signal molecules and rhamnolipid biosurfactant by *Pseudomonas aeruginosa*. FEMS Microbiol Lett 2005;253:125-131.
- Bjarnsholt T, Givskov M. The role of quorum sensing in the pathogenicity of the cunning aggressor *Pseudomonas aeruginosa*. Anal Bioanal Chem 2007;387(2):409-414.
- Bjarnsholt T, Jensen PØ, Rasmussen TB, Christophersen L, Calum H, Hentzer M, Hougen HP, Rygaard J, Moser J, Eberl L, Høiby N, Givskov M. Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. Microbiology 2005;151: 3873- 3880.
- Boşgelmez-Tınaz G, Ulusoy S, Arıdoğan B, Eroğlu F, Kaya S. N-butanoyl-L-homoserine lactone (BHL) deficient *Pseudomonas aeruginosa* isolates from an intensive care unit. Microbiological Research, 2005;160:399-403
- Cabrol S, Olliver A, Pier GB, Andremont A, Ruimy R. Transcription of quorum sensing system genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 2003;185:7222-7230.
- Camara M, Williams P, Hardman A. Controlling infection by tuning in and turning down the volume of bacterial small-laiik. Lancet Infect Dis 2002;2:667-676.
- Costerton JW. Introduction to biofilm. Int J Antimicrob Agents 1999;11(3-4):217- 21.
- Çetin ES, Tetik T, Kaya S, Arıdoğan BC. Investigation of metallo-beta-lactamase production in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates with four different phenotypic methods. Turkish Journal of Infection 2009;23:51-55.
- De Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. Infect Immun 2000;68:4839-4849.
- Hentzer M, Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. J Clin Invest 2003;112:1300-1307.
- Hentzer M, Wu H, Andersen JB, Riedel K, Rasmussen TB, Bagge N, Kumar N, Schembri MA, Song Z, Kristoffersen P, Manefield M, Costerton JW,

- Molin S, Eberl L, Steinberg P, Kjelleberg S, Høiby N, Givskov M. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J* 2003;22:3803-3815.
- Hogardt M, Roeder M, Schreff AM, Eberl L, Heesemann J. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* *exoS* is controlled by quorum sensing and RpoS. *Microbiology* 2004;150:843-851.
- Juhas M, Wiehlmann L, Huber B, Jordan D, Lauber J, Salunkhe P, Limpert AS, von Götz F, Steinmetz I, Eberl L, Tümmler B. Global regulation of quorum sensing and virulence by VqsR in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 2004;150:831-841.
- Landry RM, An D, Hupp JT, Singh PK, Parsek MR. Mucin-*Pseudomonas aeruginosa* interactions promote biofilm formation and antibiotic resistance. *Mol Microbiol* 2006;59(1):142-51.
- Manefield M, Welch M, Givskov M, Salmond GPC, Kjelleberg S. Halogenated furanones from the red alga, *Delisea pulchra*, inhibit carbapenem antibiotic synthesis and exoenzyme virulence factor production in the phytopathogen *Erwinia carotovora*. *FEMS Microbiol Lett* 2001;205:131-138.
- Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(1):83-8.
- Ni N, Li M, Wang J, Wang B. Inhibitors and Antagonists of Bacterial Quorum Sensing. *Med Res Rev* 2009;29:65-124.
- Önal S, Aridogan BC, Gönen İ, Tas T, Kaya S. Virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical samples and role of quorum sensing signal molecules in the pathogenesis of the disease. *Acta Med. Mediterr* 2015; 31: 851-856
- Raffa RB, Iannuzzo JR, Levine DR, Saeid KK, Schwartz RC, Sucic NT, Terleckyi OD, Young JM. Bacterial communication (“Quorum Sensing”) via ligands and receptors: a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:417-423.
- Rasmussen TB, Givskov M. Quorum sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol* 2006;296:149-161.
- Rasmussen T, Givskov M. Quorum sensing inhibitors: a bargain of effects. *Microbiology* 2006;152:895-904.
- Ren D, Sims JJ, Wood TK. Inhibition of biofilm formation and swarming of *Escherichia coli* by (5Z)-4-bromo-5 (bromomethylene)-3- butyl-2(5H)-furanone. *Environ Microbiol* 2001;3(11):731-736.

- Rumbaugh KP, Griswold JA, Hamood AN. The role of quorum sensing in the in vivo virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect* 2000;2:1721-1731.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-1756.
- Schaber JA, Carty NL, McDonald NA, Graham ED, Cheluvappa R, Griswold JA, Hamood AN. Analysis of quorum sensing deficient clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2004;53:841-853.
- Singh MP, Greenstein M. A simple, rapid, sensitive method detecting homoserine lactone (HSL) related compounds in microbial extracts. *J Microbiol Methods* 2006;65:32-37.
- Smith KM, Bu Y, Suga H. Induction and Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing by Synthetic Autoinducer Analogs. *Chem Biol* 2003;10:81-89.
- Taga ME, Bassler BL. Chemical communication among bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14549-14554.
- Tateda K, Comte R, Pechere J, Köhler T, Yamaguchi K. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1930-1933.
- Tateda K, Matsumoto N, Huruya N, Nagashima T. Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides: Exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2271- 2275.

Bölüm 64

Böbrek Hastalıkları Semptomlarının Analizi

Ayşe TOPUZ¹

İbrahim TOPUZ²

1Öğr. Gör.; Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Diyaliz Programı aysetpz_001@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-6049-8611

2 Öğr. Gör.; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü.
ibrahim.topuz@ksbu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0540-2095

ÖZET

Canlı organizmada üriner sistemin fonksiyonları hayati öneme sahiptir. Başta böbrekler ve böbreklere ilişkin birçok rahatsızlıkta risk faktörü olarak görülebilen üriner sisteme ait problemler veya patolojiler her yaş grubunda farklı şikayetlerle sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle sağlık tanılması uygulamaları içerisinde hem alt hem de üst üriner sisteminin özelliklerine dair semptomlar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Üriner sisteme ait hastalıkların başlangıcı ve seyri esnasında bireyler bel ağrısı, sık idrara çıkma, dizüri, anüri, oligüri, poliüri, noktüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, idrarda renk değişikliği, üremik semptomlar ve batında kitle hissetmesi gibi şikayetler ile sağlık kuruluşlarına başvurabilmektedir. Ayrıca hastalarda proteinüri, sıvı-elektrolit metabolizması ile ilgili bozukluklar, asit-baz metabolizması bozuklukları ve piyüri gibi bulgular da izlenebilmektedir. Bu derlemede üriner sisteme ait rahatsızlıklarda görülebilen ağrı, idrar volümü ve içeriği ile ilgili değişiklikler, disfonksiyonel miksiyon bozuklukları, obstrüktif semptomlar, üremik semptomlar ile ödem, hipertansiyon gibi birtakım olası semptomlara ve hemşirelik yönetimine ilişkin bilgi verilmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem, böbrek, semptom analizi, hemşirelik

ABSTRACT

The functions of the urinary system in a living organism are of vital importance. Problems or pathologies related to the urinary system, which can be seen as risk factors especially in kidney-related issues, frequently present with various complaints across all age groups. Therefore, within healthcare diagnostic practices, symptoms related to both the lower and upper urinary system characteristics should be thoroughly evaluated. Individuals can seek medical care due to complaints such as lower back pain, frequent urination, dysuria, anuria, oliguria, polyuria, nocturia, hematuria, edema, hypertension, change in urine color, uremic symptoms, and feeling of abdominal mass during the onset and course of urinary system-related diseases. Additionally, findings such as proteinuria, disturbances in fluid-electrolyte metabolism, acid-base metabolism disorders, and pyuria can also be observed in patients. This review aims to provide information about possible symptoms, such as pain, changes in urine volume and content, dysfunctional micturition disorders, obstructive symptoms, uremic symptoms, edema, and hypertension, which can occur in urinary system-related conditions, and to provide insights into nursing management.

Keywords: Urinary system, kidney, symptom analysis, nursing

GİRİŞ

Böbrek hastalıkları, dünya çapında bir nevi salgın düzeyinde ciddi halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 verilerine göre tüm dünyada yetişkinlerin ortalama %10 kadarının bir tür böbrek hasarı deneyimlediği ön görülmektedir. Ayrıca böbrek rahatsızlığı gelişen bireylerde mortalite ve morbidite hızlarının mevcut nüfusa oranla 10 ila 30 kat yüksek olduğu bildirilmektedir. Türkiye’de evresine bakılmaksızın kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı %15,7 olarak saptanmıştır (1). Başka bir deyişle ülkemizde yaklaşık 9 milyon civarında kronik böbrek hastası olduğu ve her altı-yedi yetişkinden birinin farklı evrelerde böbrek hastalığının olduğu bildirilmektedir. (1). Toplumumuzda böbrek rahatsızlıklarının farkındalık düzeyi ise %2 olarak bildirilmektedir (2). Günümüzde bu prevalansın her geçen gün artıyor olması, yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemesi, mortalite ve morbiditesinin kayda değer olması, farkındalığın yetersiz olması ve özellikle maliyeti bakımından renal replasman tedavilerinde güçlükler yaşanıyor olması gibi sebeplerle toplumsal yükü arttırmaktadır. Ancak, böbrek hastalıkları başta olmak üzere üriner sistem hastalıkları zamanında fark edilebildiğinde önlenilebilir ve ilerlemesi geciktirilebilir hastalıklar arasındadır (1-3).

ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN OLASI SEMPTOMLAR

İdrarı meydana getiren böbrekler ve bu idrarın vücut dışına atılımını sağlayan bir kanal sistemi olan üriner sisteme ait hastalıklarının başlangıcında ve seyri esnasında hasta bel ağrısı, sık idrara çıkma, dizüri, anüri, oligüri, poliüri, noktüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, idrarda renk değişikliği, üremik semptomlar ve batında kitle hissetmesi gibi şikayetler ile sağlık kuruluşlarına başvurabilmektedir. Ayrıca böbrek hastalıklarında proteinüri, sıvı-elektrolit metabolizması bozuklukları, asit-baz metabolizması bozuklukları ve piyüri (mikroskopta büyük büyütmede ≥ 10 beyaz küre olması) de izlenebilmektedir (3-10). Bu derlemede üriner sisteme ait rahatsızlıklarda görülebilen ağrı, idrar volümü ve içeriği ile ilgili değişiklikler, disfonksiyonel miksiyon bozuklukları, obstrüktif semptomlar, üremik semptomlar ile ödem, hipertansiyon gibi birtakım olası semptomlar ve bunlara yönelik hemşirelik bakımına değinilmiştir.

1. Ağrı ile İlgili Görülen Değişiklikler

Boşaltım sistemi ile ilişkili ortaya çıkan ağrı tikanıklığa ya da inflamasyona bağlı sekonder olarak deneyimlenir. Üriner sistemde karşılaşılan ağrının şiddeti çoğu zaman ağrının ani bir şekilde gelişip gelişmediğine bağlıdır. Bu anlamda,

boşaltım sistemi ile ilişkili deneyimlenen ağrılar genellikle yansıyan ve lokal özellikte karşımıza çıkmaktadır. Bilhassa lokal ağrılar özellikle kronik vakalarda barizdir. Patolojik organın bulunduğu noktada veya etrafında algılanabilir. Böbreklerle ilgili rahatsızlıklarda kosto-vertebral açıda ve lomber segmentte lokalize ağrı mevcuttur. Genellikle patolojik organın özelliği ile ilişkili olarak ortaya çıkan yansıyan ağrılar ise akut vakalarda bir semptom olarak karşılaşılmaktadır. Yansıyan ağrılar belli bir mesafeden algılanabilir. Üreterin üst taraflarında ortaya çıkan taş ile ilişkili olarak üreter kolik ağrısı gelişmekteyken aynı zamanda yine o taraftaki testise de şiddetli bir biçimde yansır ve hissedilir (3-6).

Renal Kolik Ağrısı; Kas yapısındaki tüp şeklindeki organların obstrüksiyonu ve harabiyeti nedeniyle ortaya çıkan kasılma (spazm) özelliğindeki ani başlangıçlı ağrılara kolik ağrı denilmektedir (4,7). Üreteral bir tıkanıklığın ardından lümen içi basınç artar ve mukozada biten sinir uçlarını kasarak aktive eder ve kolik ağrıya yol açar. İdrar yolundaki düz kas lifleri kasılarak lümenlere yerleşen taş aşağıya doğru itmeye çalışır. Üreter taş lümende tam obstrüksiyon yapacak genişlikte ise ya da stenozdan kaynaklı olarak ilerleyemiyorsa, üreter kas lifleri gerilir. Uzun süreli devam eden izotonik kasılmalar nedeniyle laktik asit seviyesi artarak hızlı-tıp C ve yavaş-tıp A sinir liflerini aktive eder. Bu implus T11-L1 spinal kord düzeyine kadar aktarılır ve merkezi sinir sisteminin üst alanlarına kadar dağılır. Bu ağrı üriner sistem ile benzer sinir dağılımına sahip olan genitoüriner ve gastrointestinal sistem organları tarafından da algılanabilmektedir (6-8).

Üretral Ağrı; Üreter ağrı genellikle kısa süreli tıkanmalara bağlı olarak gelişmektedir. Kostavertebral alandan itibaren erkeklerde mesane, skrotum ve testise kadar, kadınlarda ise uretradan meatusa kadar ağrı hissi olmaktadır (4,6,9,10).

Mesane Ağrısı; Mesanedeki ağrı mesanenin idrarla aşırı gerilmesine ve idrar retansiyonuna veya iltihabi olaylara bağlı olarak gelişmektedir. Aşırı gerilmeye bağlı olarak suprapubik bölgede, şiddetli lokal ağrıya neden olur. Künt ağrı ise; sürekli miksiyon gereksiniminde artma ve mesane dolu olduğunda ağrı oluşur. Sıkışma duygusu, miksiyondan sonra ağrı görülmesi, ağrılı idrar yapmayla birlikte görülür (7,9,10).

2. İdrar Volümü İle İlgili Görülen Değişiklikler

İdrarla Uzaklaştırılan Sıvı Miktarını Değiştiren Faktörler:

1. Tubüler Ozmolar Klirens (Ozmotik Diürez); Tubüllerden erimiş haldeki solütlerin (glikoz, üre gibi) emilim düzeyi su emilimini doğrudan etkiler. Ne

kadar solüt emilirse veya uzaklaştırılırsa suyun da emilimi ve atılımı o kadar artmaktadır (8).

2. Kanın Kolloid Ozmotik Basıncı; Bu basınç düzeyi yükselirse glomerül filtrasyon düşer aynı zamanda tübüllerde absorpsiyon artar. Renal sempatik implus artarsa glomerül arteriollerin lümeni küçülür ve glomerül içi basınç azalır. GFH düşer ve düşük GFH' a bağlı da idrar volümü azalır. Sempatik uyarı zayıflarsa aksine afferent arteriyolde basınç artar ve çapı genişler. Dolayısıyla da idrar volümü artar (8).

3. Arter Basıncının Artması; Arter basıncının azalmasıyla idrar miktarı azalmaktadır, artmasıyla da yükselmektedir. Örneğin arter basıncı 100 mmHg' den 60 mmHg' ye azalır idrar miktarı fazla düşer. İdrarın miktarının çoğalmasını etkileyen diğer bir etmen de arter basıncının yükselmesi glomerül basıncının yükselmesine ve süzüntünün artmasına sebep olduğu gibi aynı zaman da peritübüler kapiller basıncını artarak absorpsiyonun düşmesine neden olur. Ancak eğer ki hipertansiyon kronik hale dönüşürse belirli bir düzeyden sonra idrar miktarı düşmemektedir. Vazopressin yetersizliği ya da fazlalığı tübüllerden sıvının absorpsiyonu üzerinde etkili son bir etmendir. Bu hormon salınımı artarsa absorpsiyon artar ve idrar volümü düşer. Garip bir şekilde hormondaki bu yükseliş bir zaman sonra tesirini kaybeder ve idrar tekrar çıkmaya başlar (8).

Anüri ve Oligüri; GFH' ın düşmesi, üriner obstrüksiyonlar, Na ve su atılımının bozulması gibi birtakım faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5,8,11,12).

Nöktüri; Gece yatarken idrara çıkan bir kişi eğer çok sıvı tüketmediyse, diüretik ilaçlar almıyorsa genellikle sabaha kadar idrar için uyanmaz. Çünkü nefronun 2/3' ü gece dinlenme halinde olmaktadır, ayrıca ADH salgısı gece arttığı için gece idrara çıkma bu şekilde engellenmektedir. Kalp yetmezlikleri, kronik üremi, hipertansiyon, boşaltım sistemindeki iltihabi ya da fiziksel olayların bulunması (taş, sistit gibi), alkol ve diüretik kullanımında gece birkaç kez idrara çıkılabilir (8,11). Poliüri yapan, ödem oluşturan etmenler, mesane kapasitesinin azalması, inflamasyon ve iritasyona yol açan etmenler, KBY ve mesanenin boşaltılamaması ile ilgili durumlar nöktüriye neden olmaktadır (13). Bireyde üremik belirtiler ile birlikte nöktüri de varsa kronik problemler düşünülmelidir (5,12,14).

Pollaküri; Genel olarak alt boşaltım sistemine ait hastalıklarda (üretrit, sistit, prostatit, alt üreter taşları gibi) karşılaşılan bir semptomdur (8). Kapasitesi yaklaşık olarak 400 ml olan mesanenin fonksiyonel kapasitesini azaltan rezidüel idrar sık idrara çıkmaya neden olmaktadır. Mukoza, submukoza ve kas tabakası enflamasyonlarında ve obstrüksiyon durumunda mesane kapasitesi düşmektedir. Yine taş veya yabancı cisim varlığı, idrar pH' ında ciddi yükselmeler ve azalmalar mesaneyi tahriş ederek pollaküriye yol açmaktadır (9,15). Bu azalma ile beraber

hafif bir distansiyonda ağrı meydana gelmekte ve enflamatuvar ödem ile ilişkili olarak mesane volümünün daralmasına yol açmaktadır. Mesane normal şartlardaysa miksiyon geciktirilebilmektedir. Sistit durumunda mesanenin kapasitesinde düşme ve buna bağlı olarak distansiyon şiddetli bir ağrıya yol açarak birey idrarını boşaltmak için hazır değilse bile kontrolsüz bir biçimde idrar yapabilmektedir (5,12,15).

Dizüri; Enfeksiyon, tıkanıklık, üreterlerde darlık gibi etmenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle üretrit, sistit, prostatit, mesane tümörleri ve taşlardan kaynaklı olmaktadır (5,8,11).

Ozmotik Poliüri; Günlük 3 litreden daha fazla idrar atılması poliüri olarak tanımlanmaktadır. Alınan ve çıkarılan sıvı dengesi olduğu zaman tehlikeli değildir. Bilinci yerinde olan hastaların çoğu su içerek bu kaybı yerine koyarlar. Poliüriye neden olan bazı önemli problemler olarak madde diüzezi yapan sebepler (mannitol, glikozüri ...), psikojenik polidipsi ve metabolik ya da nefrojenik diyabetes insipitus sayılabilir (16). Nefrolojide görülen büyük poliürilerde (günlük 10-15 litre) mutlaka ADH ile ilgili olabileceği akla getirilmelidir. ADH hipofizden yetersiz salgılanıyorsa hipofizer (santral), ADH olsa bile tübüllerde bir anormallikten dolayı yanıt alınamıyorsa nefrojenik diyabetes insipitus olarak tanımlanmaktadır (5,8).

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan bireylerde, nefron başına düşen solüt miktarı artmıştır ancak KBY' de işlevsel nefron sayısı düştüğü için poliüri değil noktüri ile fazla karşılaşılır. Diğer yandan ise birtakım tübüler hastalıklarda (kistik problemler, gut nefropatisi, kısmi obstrüktif üropati, analjezik nefropatisi...) böbrekten NaCl kaybı ile poliüri görülebilir (16).

3. İdrar İçeriği ile İlgili Görülen Değişiklikler

Pnömatüri; İdrar ile birlikte havanın çıkışının görülmesi olarak ifade edilmektedir. Üretral kateterizasyon ya da üreter enstrümantasyon yapılmayan bireylerde bağırsak ile idrar kesesi arasında fistül gelişmesiyle meydana gelmektedir. Sigmoid kolon kanseri, divertikülit ve crohn hastalığı en çok görülen vezikoenteral fistül sebepleridir (17,18).

Hematüri; Genellikle taş, tümör, enfeksiyon, glomerüller nedenler, tüberkülozlar neden olmaktadır (8). Genitoüriner bölge tümörleri, böbrek tüberkülozu, travmalar, aşırı egzersiz, hemofili, lösemi, orak hücreli anemi, romatizmal ateş, akut glomerülonefritlerde görülmektedir (5,10).

Proteinüri; Sağlıklı bir idrarda protein bulunmamalıdır. Günde 30 mg'ın altında elzem miktarda protein atılması gözle görülmeyen olağan bir kayıptır. Obezite proteinüri için bilhassa erkeklerde diyabet ve hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörüdür (8). KBY, nefrotik sendrom, zorlayıcı fiziksel aktivite, ciddi

kalp yetmezliği, multipl miyelom, diyabetik nefropati, sıcak çarpması gibi olgular da proteinin gelişmesindeki olası nedenlerdendir (5,10).

Erişkinlerde 24 saatlik idrarda 3.5 g/gün/1.73m²'nin üzerinde protein olması olarak tanımlanan proteinüri glomerüler bazal membran katmanlarından (GBM) herhangi birinde yaşanan patolojilere bağlı ortaya çıkmaktadır (5). Elektronegativite bozulduğu zaman öncelikle negatif yüklü iyonlar ile birlikte proteinlerin idrar ile atılımının bloke edildiği mekanizma tamamıyla işlevini kaybeder. Bu durumda proteinlerin bowman kapsülüne ve tübüllere ilerlemesine sebep olur. Tübüllere gelen bu proteinler bu alanda inflamasyon meydana gelmesine yol açarak tübüler hasarı oluştururlar. Ayrıca proteinüri intraglomeruler basınç artışına yol açarak glomerüler hasarı da oluştururlar. Bu durum tedavi edilmezse ilerleyen yıllarda KBY için ciddi bir etiyolojidir (5).

Bulanıklık/ Berraklık; Taze idrar berraktır. Fosfatüri, boşaltım sistemi enfeksiyonları (idrara yolu enfeksiyonları gibi), şilüri (lenfatik sistem ile üriner sistem arasında anormal ilişkiye bağlı beyaz idrar), lipidüri, hiperürükozüri hiperokzalüri idrarın bulanık olmasına yol açan problemlerdir (18).

Piyüri; İdrarda içeriğinde 5'in üzerinde lökosit varlığının olmasıdır. İdrar kötü kokulu ve bulanık bir özelliكتedir. Boşaltım sistemi enfeksiyonları (idrara yolu enfeksiyonları gibi) piyürinin en sık nedenlerinden biridir (10,15,17).

4. Disfonksiyonel Miksiyon Bozuklukları

Üriner inkontinans, bireyde hijyenik, sosyal problemlere yol açan, nicel olarak bulgulanabilen, kontrolsüz bir şekilde idrar kaçırma. Alt boşaltım sisteminde ortaya çıkabilen fonksiyon bozukluklarında görülen kayda değer bir bulgudur. Kontinans ise bireyin istediği yerde ve istediği zamanda idrarını kontrollü olarak yapmasıdır. Üretra içi basıncının mesane basıncından daha fazla olmasıyla oluşur. İntraüretral basınç, mesane boynu, pelvik taban kaslarının istirahat tonüsü ve kuvveti, üretranın internal ve eksternal sfinkterleri sağlar. (10). Akut ve kronik olmak üzere iki tür üriner inkontinans ile karşılaşılabilir. Akut inkontinanslar, boşaltım sistemine ilişkin enfeksiyonlar, ilaçlar ile birtakım akut hastalıklar, konstipasyon ile ilişkili fekal basınca bağlı ortaya çıkmaktadır. Kronik inkontinanslar ise beş kategoride toplanmaktadır:

Stres İnkontinansı; Karın içi basıncını arttıran hıçırma, öksürme gibi çeşitli aktiviteler esnasında meydana gelmektedir. Abdomen içi basınç, üretra dayanıklılığını aştığı zaman küçük volümlü ve anlık olarak yaşanabilmektedir. Menopoz sonrasındaki kadınlarda anterior vajinal desteğin yetersizliği, pelvik dokulardaki kas zayıflıkları ve multidoğumlara bağlı olarak ortaya çıkar. Prostatektomi sonrasında erkeklerde de ortaya çıkabilmektedir (10,12,17).

Sıkışma Tipi (Urge) İnkontinans; Özellikle mesane ve üreter alt kısmı taşları, üriner sistem enfeksiyonlarında daha sık yaşanmaktadır (9,18). Urgency varlığında, birey ani miksiyon gereksinimini kısa bir süre yönetebilmekte ancak çoğu zaman tuvalete varıncaya kadar az volümlerde idrar kaçırma meydana gelebilmektedir. Bunun sebebi mesanenin işlevsel kapasitesinin ve çapının ya da hacminin azalmasına bağlıdır. Dizüri, pollaküri ve urgency genellikle birlikte görülmektedir (9,13,16,18). Her iki cinsiyette, en çok da yaşlılarda görülmektedir (10,17).

Miks Tip İnkontinans; Birden fazla inkontinans tipinin bir arada olduğu, öksürme, hapşırma ya da ıkınma ve efor sonrası yaşanan idrar kaçırmadır. Prostat büyümesinde çok sık görülmektedir (10,17).

Taşma (Overflow) İnkontinans; Çoğunlukla kronik üriner retansiyon ve artık idrar volümünün artması ile ilişkilidir. Bu bireylerde mesane tam olarak boşalmaz. Bu inkontinansa maruz kalan bireylerde bu bulgu yavaş yavaş ve uzun zaman içerisinde geliştiği için başlangıçlarda hemen hissedilmeyebilir. Bu sebeple tüm inkontinans olgularında miksiyon sonrası artık idrar hesaplanmalıdır (10,17).

Fonksiyonel İnkontinans; Bireylerin istem dışı tuvalete yetişememesi nedeniyle gelişmektedir. Demans, depresyon, hareket kısıtlılığı, ilaçlara bağlı ortaya çıkabilmektedir (10).

Enürezis; Enürezis genel olarak idrar kaçırma tanımlamakla birlikte kişinin gece uyku sırasında iken idrar kaçırmaması durumunu tanımlamaktadır (19). Santral sinir sisteminin fonksiyonel olarak gelişimi ile ilgili olarak mesane yönetimi çoğunlukla 5 yaşlarında kazanılmaktadır (10,17).

Enürezis patofizyolojisinde temelde 3 faktör göz önünde bulundurulmaktadır:

1. Uyanma bozukluğu,
2. Şiddetli detrusor aktivitesi ve azalmış idrar kesesi kapasitesi,
3. Nokturnal poliüri (18,20).

Kalıtımsal veya kalıtımsal olmayan enürezislerin %15-25'i ile genellikle mesanenin az boşalması, idrar yolu enfeksiyonları, parazitler, nörojenik mesane, poliüri, KBY, üriner alanda enfeksiyonlar, stres, idrarın konsantre edilme kapasitesinin bozulması, alt üriner bölgelerde obstrüksiyona yol açan hastalıklar, erkeklerde üretra posterior valvülerinde ve kadınlarda üretra distalinde darlık gibi vakalarda karşılaşılmaktadır. Islanma gündüz vakitlerinde de yaşanıyor ve çeşitli üriner semptomlarla beraberse detaylı bir şekilde ürolojik tetkikler yapılmalıdır. Erişkin bireylerde enürezis organik nedeni bulunamayan noktüriden kaynaklanabilmektedir (10,12,17,18).

5. Obstrüktif Semptomlar

İkınma (Straining), Aralıklı akım (Intermittency), yavaş akım, mesanenin tam boşaltılamaması hissi, terminal damlama ve tutukluk (Hesitancy) şeklinde görülebilen değişiklikler obstrüktif semptomlara bağlı olarak ortaya çıkabilen semptomlardır. Obstrüktif bulgular genellikle mesane çıkış obstrüksiyonu, mesane basıncında artma ve idrar akım hızında azalmaya bağlı ortaya çıkmaktadır (10,17).

6. Üremik Semptomlar

Protein olmayan üre, kreatinin, ürik asit ve birtakım azotlu artıklar protein katabolizmasının son ürünleri olarak bilinmektedir ve bunların hemen hemen hepsi ise vücuttan böbrekler yolu ile uzaklaştırılmaktadır. KBY' de işlevsel nefronlar ne kadar çok azalmışsa bu metabolitler o kadar uzaklaştırılmamakta ve kanda yükselmektedir (8,21,22).

KBY' nin vücut sıvılarına etkisi iki faktörle ilişkilidir:

1. Su ve gıda tüketim düzeyi
2. Böbrek fonksiyondaki bozukluğun şiddeti

Tam bir böbrek yetmezliği olan bir hastanın aynı miktarda vücuda besin ve su aldığı varsayıldığında hücre dışı sıvıdaki birtakım solütlerin ortalama yoğunlukları anormal değerlerde seyretmektedir. Bu tablonun yol açtığı etkiler ise şöyledir:

1. Tuz ve suyun tutulması nedeniyle ödem,
2. Normal asidik ürünleri organizmadan uzaklaştıran böbreklerdeki yetmezliğe bağlı asidoz,
3. Organizmanın protein yıkım ürünlerini uzaklaştıramamasına bağlı başta üre, kreatinin, ürik asit gibi azotlu maddelerin yüksek konsantrasyonu,
4. Yine atılımı böbreklerden olan sülfatlar, fenoller, guanidin bazları, potasyumlar, fosfatlar gibi diğer solütlerin de artmış konsantrasyonu

Vücut sıvılarındaki artmış üre yoğunluklarından kaynaklı olarak vücutta gelişen bu durum üremi olarak ifade edilmektedir (21,22).

Bütün organizmanın veya sistemlerin hemen hemen hepsi üremiden etkilenmektedir. Bu nedenle üremi ensefalopati, bulantı-kusma, cilt sorunları iştahsızlık, anemi, konsantrasyon bozuklukları, kemik problemleri, kilo kaybı, plevral sıvı, kaşıntı, ekimoz, purpura, halsizlik, yorgunluk, perikardit, depresyon gibi etki ettiği organa özgü birçok farklı belirtiler gelişebilmektedir (8,10,13,17,21,22)

Asidoz; Sağlıklı bir böbreğe sahip bir organizmada günlük olarak en az 50-80 mmol oluşan asit böbrekler ile uzaklaştırılmaktadır. Vücut sıvılarında bulunan tamponlar normalde hücre dışı sıvıdaki H⁺ iyon miktarında hayati tehlikeye yol açmaksızın 500-1000 mmol metabolik asidi tamponlamaktadırlar. Ayrıca kemiklerde bulunan fosfat bileşikleri de ek olarak birkaç bin mmol H⁺ iyonunu tamponlamaktadırlar. Fakat bu tamponlama kapasitesi tükendiği zaman plazma pH seviyesi aniden azalarak hastanın komaya girmesine yol açmaktadır. pH seviyesi 6.8' in aşağısında olduğunda ise ölüm meydana gelmektedir (21,22).

Anemi; Anemi KBY' li vakaların tamamında ortaya çıkan bir tablodur. Sebebi ise kemik iliğini aktive ederek eritrosit yapımına katkı sağlayan eritropoetinin böbreklerden üretiminin yetersiz olmasıdır (21,22).

Osteomalazi; KBY vakalarında yıllar geçtikçe kemik içeriklerinin emilmeye devam etmesiyle ve zayıflamasıyla gelişen osteomalazinin en önemli iki patofizyolojik sebebi bilinmektedir:

1. D vitamini iki kademeli bir işlem ile değişime uğrar. İlk olarak karaciğerde daha sonra da böbreklerde, barsaklardan Ca absorpsiyonunu artırmak amacıyla D vitamininin aktif formu olan 1.25 dihidroksikolekalsiferola dönüşmesi gerekmektedir. Bu anlamda böbreklerde gelişen önemli derecedeki hasar plazmada bulunan aktif D vitamini seviyesini fazlaca azaltır ve dolayısıyla da Ca' nın barsaklardan emilimi ve kemiklere kalsiyum sağlayabilme kapasitesi azalmaktadır.

2. KBY' de kemiklerdeki mineral bozuklukları ya da kayıplarının kayda değer diğer sebebi ise, GFH' ın düşmesi ile ilgili olarak kandaki fosfat yoğunluğu artmaktadır. Fosfat seviyesindeki bu yükseliş kanda fosfatın Ca ile bağlanmasını arttırarak kandaki serbest halde bulunan Ca miktarını düşürmektedir. Dolayısıyla da PTH salgılanması aktive olduğu için sekonder hiperparatiroidizm kemiklerden Ca' nın kemiklerden kana geçişini arttırarak kemiklerde mineral kayıplarını meydana getirmektedir (21,22).

3.

7. Diğer Semptomlar

Ödem; Hücre içi sıvı artışı olarak tanımlanmaktadır. Ödem klinik bir bulgu olarak yansımadan önce açıklanamayan kilo artışı, ayakkabı, yüzük veya kıyafetlerin sıkması, yüzde şişkinlik, ciltte gerginlik, abdomen çevresinin genişlemesi gibi işaretler verir. Özellikle alt ekstremitelerde tibiadan gode muayenesi yapılarak değerlendirilmektedir. Nedenleri lokal veya genel olarak iki grupta ele alınmaktadır (8,13).

Lokal nedenler; Venöz ya da lenfatik obstrüksiyonlara bağlı olarak bir veya iki ekstremitede görülebilmektedir (5,8,12).

Genel nedenler; Na ve H₂O' nun böbreklerden atılımının azalması ile ilgilidir. Nefrotik sendrom, parankimal böbrek hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, sirozlarda görülmektedir.

Bir ödemin nefrolojik bir vaka ile ilgili olup olmadığı idrarda protein varlığına bakılarak ayırt edilmektedir. Proteinürisiz ödem yapabilecek bir glomerül hastalığı bulunmamaktadır. Renal ödem nefritik veya nefrotik türde olmaktadır. Nefritik ödemde ödem çok değildir. Özellikle tibia etrafında ve göz kapaklarında mevcuttur. Nefrotik ödem ise, yaygın üç-beş adet gode saptanabilen beyaz, yumuşak ve parlak bir ödemdir. Kalp ve karaciğer yetmezliği olgularında gizli veya belirgin alt ekstremitte varisleri, tromboflebitler, hipotiroidizm, elefantiyazis ayırıcı tanıda ilk akla gelecek diğer hastalıklardır. Kalp ödemleri daha sert ve siyanotik (sağ kalp yetmezliği), hastanın sırt üstü yatmasına engel olan genellikle kalp semptomları olan ödemlerdir. Karaciğer ödemlerinde assit ön plandadır ve karaciğer yetmezliğinin diğer bulguları vardır. Hem karaciğer hem de kalp yetmezliklerinde nefrotik seviyede olmayan ve staza bağlı fonksiyonel hafif proteinüriler bulunmaktadır (5,8,12,13).

Ödemin Ortaya Çıkmasında Rol Oynayan Patolojik Mekanizmalar:

1. Kılcal damar geçirgenliğinin artması (Alerjik ödem)
2. Natriüretik hormonun böbrekler üzerinden Na itrahi kapasitesindeki eksikliği (Primer renal defekt)
3. Kandaki onkotik basınç değerinin aşağı seviyeye inmesi (Nefrotik sendrom)
4. Dokulardaki basıncın azalması (Yaşlılardaki ödem)
5. Lenfatik tıkanıklık (Tümör, iltihap gibi)
6. Kapiller hidrostatik basıncının yükselmesi (Akut nefritler, kalp yetmezliği)
7. Prekapiller sfinkterlerin baskılanması (Enfeksiyon, sıcaklık, kimyasal etmenler, darbeler, histamin) (8).

Özellikle protein ve su hücre içine doğru geçtikçe plazma volümünde düşmeye neden olmaktadır. Bu şartlardaki böbreklerin yanıtı ise kanama sonrası cevaba benzer şekilde olmaktadır. Şöyle ki böbrekler plazma volümünü tekrar normale getirebilmek için tuz ve suyu tutmaktadır. Fakat plazmadaki sıvının çoğu da hücre içine girmeye devam ettiği için sonuçta ödem derecesinin artmasına sebep olmaktadır (21).

Nefrolojide karşılaşılan ödemin en başta gelen klinik tablolarından biri olan nefrotik sendromda glomerülün artmış permeabilitesi dolayısıyla glomerüler kapillerden süzüntü ve idrar içerisine çok fazla miktarda protein sızıntısı gerçekleşir. Günlük idrarla ortalama 30-50 gram plazma proteini kaybedilip plazma protein yoğunluğu normalin 1/3'ünden çok daha fazla azalabilmektedir.

Plazma protein yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak kandaki kolloid ozmotik basınç seviyesi düşmektedir. Gelişen bu durum da organizmanın her yerinde bulunan kapillerden farklı dokulara yüksek miktarda sıvının geçmesine neden olur. Bu nedenle de ödem meydana gelerek kan volümünün de düşmesine neden olmaktadır (21).

Nefrotik sendromda böbreklerle Na tutulması kandan hücre içi sıvıya doğru protein ve sıvı sızıntısının uyardığı (örneğin RAAS ve muhtemelen sempatik sinir sistemi gibi) birtakım Na tutucu mekanizmaların devreye girmesini de gerektiren çok yönlü sistemler aracılığıyla meydana gelmektedir. Böbrekler Na ve su tutulmasını kan volümü normal seviyelere gelinceye dek devam ettirir. Fakat çok yüksek miktarlarda Na ile su tutulması kandaki protein yoğunluğunu daha çok seyrelterek vücut dokuları içerisine de o kadar çok sıvı geçmesine yol açar. Böylece eğer plazma proteinlerinin idame tedavi sağlanmazsa hücre dışında çok ciddi ödem artıncaya kadar böbreklerde ağır derecede sıvı kazanımını meydana gelmeye devam edecektir (21).

KBY vakalarındaki durum da bu şekildedir. Su ve tuz atılımı sağlanmadığı için, hem de kanın osmolaritesi azaldığı için ödem gelişmektedir (21).

Karında Kitle; Büyümüş böbrekler karında kitle olarak palpe edilebilir. Böbreklerde kitle her yaşta izlenebilir ancak ilk 10 yaş ile 40 yaş üzeri bireylerde daha çok görülmektedir. Hastalar bazen Polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz, ya da renal tümörlerde de kitle hissedebilmektedir. Bazen normal böbrekler de ele gelebilmektedir. Polikistik ve hidronefrotik böbrekler solunum ile mobilizedir. Malign tümörler ise yapışık olduğundan dolayı solunum ile hareket edemezler (13).

Hipertansiyon; Böbrek parankiminin birtakım farklı hastalıkları ya da daralmalar ikincil hipertansiyonun en çok görülen nedenidir. Çoğunlukla tübüler hastalıklarda glomerüler hastalıklara göre daha az görülmektedir. Özellikle glomerüler hastalıklarda hipertansiyon ile daha çok karşılaşmaktadır (13).

Böbreklerin Su ve Sodyum Uzaklaştırabilme Yeteneğini Düşürerek Hipertansiyona Neden Olan Lezyonlar;

Bu anlamda GFH düşmesine ve tübüler geri emilimin artışına yol açan lezyonlar farklı şiddetlerde hipertansiyona neden olabilmektedir.

1. *Renal vasküler dirençte artma*, GFH'ı ve böbreklerdeki kan akımını düşürmektedir. (Örneğin, renal arter stenozuna bağlı gelişen hipertansiyon).
2. *Glomeruler kapiller filtrasyon kat sayısında düşme*, GFH'ı azaltmaktadır (Örneğin, glomerüler kapiller zarının inflamasyonuna ve kalınlaşmasına yol açarak glomerüler kapiller filtrasyon katsayısını azaltan kronik glomerülonefrit).

3. *Tübüllerden aşırı Na geri emilimi*, (Örneğin, bilhassa kortikal kollektör kanallarda Na reabsorbsiyonunu arttıran şiddetli aldosteron salgılanması sonucu ortaya çıkan hipertansiyon).

Hipertansiyon meydana geldiği zaman basınç diürezisi ve basınç natriürezine bağlı su ve sodyumun böbreklerden atılımı normale dönerek Na ve suyun alınma ve atılması tekrar ayarlanmış olur. Glomerüler kapiller katsayısında düşme ya da renal vasküler direnç de şiddetli bir yükseliş olmasına rağmen arteriyel kan basıncı arttıktan sonra tekrar normal seviyesine gelmektedir. Aynı şekilde fazla aldosteron salgılanmasında da olduğu gibi tübüler geri emilim kapasitesi arttığında idrarın uzaklaştırılma hızı ilk olarak düşmesine rağmen yüksek kan basıncı geliştiği zaman tekrar normale seviyesine dönmektedir. Sonuç olarak hipertansiyon ortaya çıktıktan sonra sadece hipertansiyon görülür. Herhangi bir problem olmaksızın su ve sodyum normal bir şekilde uzaklaştırılmaya devam eder. Arteriyel kan basıncı arttığında su ve sodyumun normal itrahi varlığında, basınç diürezisi ve basınç natriürezinin daha yüksek bir arteriyel basınca ayarlanmış olduğunu düşünülmelidir (21).

Yama Tarzı Böbrek Hasarı ve Artmış Renin Salgısının Yol Açtığı Hipertansiyon

Renal arterin önemli düzeyde daraldığı durumlarda görüldüğü gibi eğer böbreğin bir kısmı iskemik, diğer parçası ise iskemik değilse iskemik olan böbrek dokusu yüksek oranda renin salgılar. Bu salgı anjiyotensin II oluşumuna ve buna bağlı olarak hipertansiyona yol açabilmektedir. Bu hipertansiyonu izleyecek en muhtemel durumlar şu şekilde gelişmektedir:

1. İskemik böbrek dokusunun bizzat kendisi normalin çok üzerinde sodyum ve su itrahi yapar.
2. İskemik böbreğin salgıladığı renin salgısına bağlı olarak yükselen anjiyotensin II oluşumu iskemik olmayan böbrek dokusunu da etkileyerek su ve sodyum tutulmasına yol açar.
3. Fazla sodyum ve fazla su bilindiği üzere hipertansiyona yol açar (21).

Aynı türde gelişen bir hipertansiyon, böbreğin biri ya da her ikisinde yama özelliğinde birtakım bölgelerin damar yaralanması ya da ateroskleroz sonucu iskemik olması ile meydana gelebilmektedir. Bu durum sonrasında da iskemik nefronlar daha küçük miktarlarda su ve sodyum itrahi sahlarken daha çok renin salgılayarak anjiyotensin II ortaya çıkışını hızlandırmaktadır. Bu çok artmış olan anjiyotensin II etrafındaki normal nefronların da su ve tuz itrahi kapasitelerini düşürür. Dolayısıyla hipertansiyon gelişir ve böbreklerin su ve tuz itrahi iyileşir.

Bu sayede hipertansiyonun gelişmesiyle sonucunda su ve sodyum uzaklaştırılması ve alınması arasındaki denge ayarlanmış olmaktadır (21).

Nefronların Kaybına Bağlı Olarak Gelişen Bütün Böbrek Hastalıkları Hipertansiyona Yol Açmayabilir Ancak Böbrek Yetmezliğine Sebep Olurlar

Bir böbreğin ve diğer böbreğin de bir kısmının kaybında görüldüğü gibi, pek çok nefronun kaybının olması durumunda, eğer tükenen böbrek dokusu çok fazla ise kesinlikle böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Eğer sodyum tüketimi çok değilse ve geriye kalan nefronlar normale klinik semptomlar veren bir hipertansiyona yol açmayabilmektedir. Çünkü küçük bir yükselmiş arteriyel basınca rağmen, yalnızca çok az sayıda nefron kalsa bile idrar ile yeterli miktarda sodyum ve su atılımı oluncaya kadar GFH' ı yükseltecek ve tuzun tübüler geri emilimini düşürecektir. Yine bu tarz bir rahatsızlığı bulunan bir bireyde eğer aşırı tuz alımı gibi ekstra durumlar varsa bireyde önemli düzeyde bir hipertansiyon ortaya çıkabilir. Bu anlamda böbrekler geriye kalan çok fazla sayıdaki işlevsel nefronlar ile istenilen düzeyde sodyum atılımını gerçekleştiremezler (21).

SONUÇ

Sahada hemşirelik süreci etrafında verilen bakımlarda sağlıklı/hasta bireylerin doğru bir şekilde tanımlanması ve belirlenen hedeflere ulaşabilmesi için veri toplama basamağı kayda değer bir öneme sahiptir. Nefroloji, üroloji, diyaliz gibi dahili birimler başta olmak üzere diğer birimlerde ve hemşireliğin içinde olduğu tüm alanlarda üriner sisteme ait semptomların bilinmesi ve dikkatle analiz edilmesi gerekmektedir. Bu anlamda başlangıç için akademik yayınları kabul eden Nefroloji Hemşireliği Dergisi, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi gibi birçok farklı ulusal ve uluslararası yayınlar takip etmek, üriner sistem sağlığı ile ilgili eğitimlere katılmak, vaka analizlerine yer vermek önerilebilir.

KAYNAKÇA

1. Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023, Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kronikhastaliklar-haberler/turkiye-bobrek-hastaliklari-onleme-ve-kontrol-programi-2018-2023.html> Erişim Tarihi, 11.09.2022.
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey- The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov 4;26(6):1862-1871. DOI: 10.1093/ndt/gfq656
3. Karaca A, Kaçar GY. Üriner Sistem Hastalıkları ve Bakım. Durna Z, eds. İç Hastalıkları Hemşireliği. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık; 2013. s.468-474.
4. Kandemir D, Özbaş A, Kanan N. Üroloji hastasında ağrı yönetimi: güncel yaklaşımlar ve kanita dayalı uygulamalar. *F.N. Hem Derg.* 2017;25(1):59-68. DOI: 10.17672/fnhd.56731
5. Demir S. Nefrolojide İlk Adım. 1. Baskı. Ekin Basım Yayın; 2018. s.7-33.
6. Yağcı Ü, Saygın M. Ağrı fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2019;26(2):209-220. DOI: 10.17343/sdutfd.444237
7. Müslümanoğlu AY, Tepeler A. Renal kolik, tanı ve tedavisi. *Marmara Med J.* 2015;21(2):187-192.
8. Ereğ E. Ereğ Nefroloji. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.1-116.
9. Erdil F. Ürogenital Sistem Cerrahisi. Erdil F, Eldeş ÖN, eds. Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği. 5. Baskı. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık; 2008. s.377-378.
10. Karadokovan A. Üriner Sistem Hastalıkları, Üriner Sistemin Değerlendirilmesi. Karadokovan A, Aslan FE, eds. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. 3. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2014. s.859-916.
11. Yakupoğlu Ü. Böbrek Hastalıkları. Çoban E, Süleymanlar G, eds. Hastalıkların Patofizyolojisi. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. s.450-470.
12. Birol L. Böbrek Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Akdemir N, eds. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. 3. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2011. s.541-565.
13. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996, s.16-45.

- 14.Akpolat T. Böbrek yetmezliği: temel bilgiler. 2021. Erişim Adresi: <http://tekinakpolat.com/wp-content/uploads/2021/05/d3-bobrek-yetmezligi-turkce.pdf>. Erişim Tarihi: 10.06.2022.
- 15.Bulut H, Kalkan N. Üriner Sistem Cerrahisinde Bakım. Karadağ M, Bulut H, eds. Cerrahi Hemşireliği 2, Ankara: Vize Yayıncılık; 2019. s.989-1008.
- 16.Akpolat T. Böbrek hastalıklarında belirti ve bulgular. 2018. Erişim Adresi: <http://tekinakpolat.com/bobrek-belirti-bulgular-2/>. Erişim Tarihi: 10.06.2022.
- 17.Keskin S. Semptomların Tanımı ve Genel Yaklaşım Prensipleri. Tekgül S, Türkeri L, Esen A, Alıcı B, eds. Ürolojik Cerrahi Derneği Üroloji Masaüstü Başvuru Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Öz-San Matbaacılık; 2016. s.1-17.
- 18.Koç EM, Can H. Genitoüriner sistem hastalıklarında semptom ve fizik muayene bulguları. Derman tıbbi yayıncılık; 2016. s.2-15. DOI: 10.4328/DERMAN.4532
- 19.Onur R, Bayrak Ö. Üriner İnkontinansta Tanı ve Değerlendirme. Onur R, Bayrak Ö, eds. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. s.145-188.
- 20.Tiryaki S, Avanoğlu A. Çocuklarda üriner inkontinens. Türk Pediatri Arşivi. 2010;45(11):90-93. DOI: 10.4274
- 21.Guyton & Hall. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s.381-415.
- 22.Sezen A. Diyaliz El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. s.19-34.

Bölüm 65

İslami Bakış Açısı ile Hemşirelik Bilimi ve Felsefesi

Ayşe TOPUZ¹

İbrahim TOPUZ²

1Öğr. Gör.; Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Diyaliz Programı aysetpz_001@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-6049-8611

2 Öğr. Gör.; Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü.
ibrahim.topuz@ksbu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-0540-2095

ÖZET

Modern Batı bilimsel geleneğinde geliştirilen hemşirelik kuramı evrensel yönlerle sahip olsa da hastanın geçmişine daha duyarlı hemşirelik bakış açısını ve uygulamasını zenginleştirmek için her farklı toplumun farklı felsefelerini, inançlarını ve kültürlerini dikkate almak önemlidir. Transkültürel Hemşirelik Teorisi tarafından desteklendiği gibi, hastaları tedavi ederken bir hemşirenin hastanın kültürel inançlarına ve tercihlerine dikkat etmesi ve saygı duyması gerekir. Bu anlamda bu derleme ile hemşirelik bilimi ve felsefesini İslami bakış açısı bağlamında anlatarak katkı sağlamak istemektedir. Bu derleme Türkiye gibi Müslümanların olduğu ülkeler için geçerlidir. Birtakım görüşler doğrultusunda İslami bir bakış açısıyla hemşirelik bilimi ve felsefesi incelendiğinde İslam' ın evrensel temel değerler sunduğu söylenebilse de özellikle bilginin kaynağı, insana dair temel görüş ve hemşirelikte maneviyatın önemi açısından modern hemşirelik felsefesi ile arasında temel farklılıklar da bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: hemşirelik bilimi, felsefe, İslam

ABSTRACT

Although the theory of nursing developed in modern Western scientific tradition has universal aspects, it is important to take into account the different philosophies, beliefs and cultures of each different society in order to enrich the patient's past, more sensitive nursing perspective and practice. As supported by the theory of transcultural nursing, a nurse should pay attention to the cultural beliefs and preferences of the patient while treating patients. In this sense, with this compilation, he wants to contribute by explaining nursing science and philosophy in the context of Islamic perspective. This compilation applies to countries such as Turkey. Although it can be said that when nursing science and philosophy are examined from an Islamic perspective in line with a number of views, Islam offers universal basic values, especially the source of knowledge, the basic view of human beings and the importance of spirituality in nursing and the philosophy of modern nursing.

Keywords: Nursing science, philosophy, Islam

GİRİŞ

Modern Batı bilim geleneğinde geliştirilen hemşirelik kuramı evrensel yönlelere sahip olsa da hastanın geçmişine daha duyarlı hemşirelik bakış açısını ve uygulamasını zenginleştirmek için farklı toplumların farklı felsefelerini, inançlarını ve kültürlerini dikkate almak önemlidir. Transkültürel Hemşirelik Teorisi tarafından desteklendiği gibi, hastaları tedavi ederken bir hemşirenin hastanın kültürel inançlarına ve tercihlerine dikkat etmesi ve saygı duyması gerekir. Dolayısıyla hemşirelerin hastanın ihtiyaçlarına ve kültürüne göre optimal bakımı verebilmesi için kültürel yeterliliğe sahip olmaları gerekmektedir.^{1,2} Kültürel çeşitliliğe büyük ölçüde önem veren hemşirelik, emik (yerel bilgi ve yaşam biçimi) ve etik bir bakış açısını (profesyonel bakış açısıyla bilgi) bir araya getirmek anlamına gelir.³ Bu anlamda bu derleme ile İslami bakış açısını hemşirelik felsefesi ile bağdaştırarak hemşireliğe bilimine katkı sağlamak istenmektedir.

Hemşirelikte İslami bakış açısını tartışmanın aciliyeti hem pratik hem de teorik bilgileri kapsamaktadır. Pratik olarak, hemşireliğe İslami bir bakış açısı geliştirmek, hemşirelerin Müslüman bir hastanın dini inançları ve uygulamalarına daha uygun bakım sağlamasına yardımcı olabilir. Hastanın dini ve kültürel çeşitliliğine duyarlılık geliştirerek hemşirenin hemşirelik bilgi ve becerilerini geliştirebileceği düşünülmektedir.⁴ Bir hemşire, hastaların kültürel ve dini geçmişlerine ve ihtiyaçlarına dikkat ederek, tüm hastaların aynı ihtiyaçlarının veya yasaklarının olduğunu düşünmemelidir.^{5,6} Bu pratik aciliyet, özellikle Türkiye gibi Müslümanların çoğunlukta olduğu ülkelerdeki hemşirelik uygulamalarıyla ilgilidir.^{7,8}

İslam perspektifiyle hemşireliği tanımlamayı amaçlayan bu derleme bağımsız olarak Kur'an, Hz. Muhammed gelenekleri, Müslüman din alimlerinin görüşleri gibi İslam'daki yetkili kaynaklara dayalı olarak açıklanmamıştır. Bu derlemenin amacının zemini doğrudan veya dolaylı olarak uzmanlar tarafından yapılmış, onların görüşleri ile formüle edilmiştir. Uzmanların görüşlerine dayanarak bilim felsefesinin üç önemli yönü olan epistemoloji, ontoloji ve aksiyoloji bağlamında gerçekleştirilmiştir. Ontoloji boyutunda, tartışmanın odak noktası insan kavramıdır. Hemşirelik kuramında insanlar hakkındaki varsayımlar esastır. Aksiyolojik yön, İslami bakış açısının epistemolojik ve ontolojik yönlerdeki pratik sonuçları anlamına gelmektedir.⁹

İslami Perspektifte Bakım

İslam'a göre bakım ilke ve uygulamaları Allah'ın vahyine dayanmaktadır. İslam'da özen, insanın Allah'a itaatinin bir ifadesidir. Allah, insanlardan zayıfları ve acı çekenleri sevmelerini bekler. Bunu yaparak, o zaman erdemi teşvik etmeyi

ve ahlaksızlığı önlemeyi içeren eylemlerde bulunduğu kabul edilir. Bu nedenle, özen gösterme ahlakının kökleri, hayatı korumayı, acıları azaltmayı, iyiliği emredip kötülüğü önlemeyi amaçlayan İslami ahlak ilkelerine dayanmaktadır. Aynı zamanda İslam aleminde manevi bakım da çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle Müslümanların manevi bakımları ihmal ederek tedavi görmeleri çok gariptir ve bu manevi yönü İslam'da merhamet kavramı, dini geçmişe, etnik kökene, sosyal statüsüne bakılmaksızın herkese merhamet etmeyi içerir. İslam, alkolizme veya eşcinsel davranışlara karşı çıksa bile, Müslüman bir hemşire yine de onlara bakabilmelidir.¹⁰

Bakım Teorisi

Barolia ve Karmaliani' nin (2008) Etkileşimli Model olarak adlandırdıkları İslami bir bakış açısına göre hemşirelikte bir bakım teorisi önermektedir. Şefkat kavramının İslam teolojisinin ayrılmaz bir parçası olduğunu vurgularlar. Etkileşimli Model'e göre, hemşirelik bakımı sağlamada insan kişiliğinin beş boyutunun dengelenmesi önemlidir. Beş boyut fiziksel, etik, ideolojik, manevi ve entelektüeldir. Bir hemşire beş boyutu dengeleyebilirse, bakım davranışı ve eylemleri üretecektir.¹¹

Fiziksel boyutun ağrı kesici, takva (temizlik) ve önleme olmak üzere üç önemli teması vardır. Söz konusu acının fiziksel olduğu kadar psikolojik yönü de bulunmaktadır. İslami hemşirelik teorisinde, her iki hastalık şekli de eşit ilgiye ihtiyaç duyar. Temizlik de iki yönü içerir, yani temizlik/bedensel takva ve akıl/kalp. Etik boyut, insanlık için iyilik yapmak için dürüstlük, eşitlik ve adalet gibi ilkelere dayalı bir karar verme sürecini tanımlamaktadır. Ahlaki boyut, kişinin İslam'da düzenlenen haklarını, özellikle hasta olduğunda tedavi olma hakkını da düzenler.¹¹

İdeolojik boyutun, İslam'da dengenin önemi algısını şekillendiren üç teması vardır. Üçü, Allah' a karşı yükümlülükler, insanlığa karşı yükümlülükler ve kendine karşı yükümlülüklerdir. İslam'da hemşirelik, insanların bu üç uygulama arasında bir denge sağlamasını gerektirir. Manevi boyut, sevgiyi artırarak, başkalarıyla ilişkiler kurarak ve başkalarıyla empati kurarak elde edilen kişisel tatmin ile ilgilidir. Entelektüel boyut, hemşirelik sürecinde bilgi aramanın önemini vurgular. Hemşirelik süreci ile ilgili bilgilerin araştırılması ve geliştirilmesi temel olarak Allah'ın Kuran'da verdiği bir emirdir.¹¹

Barolia ve Karmaliani, İslami bir bakış açısıyla bakımın temelde diğer dinler ve din dışı bakış açıları tarafından da paylaşılan evrensel hemşirelik ahlaki değerlerini vurguladığını iddia etmektedir.

Kutsal Yazılara Göre Hemşirelik

Sadat Hoseini ve arkadaşları (2013), hemşirelik kavramını Kuran'ın ilgili ayetlerine atıfta bulunarak İslami bir bakış açısıyla formüle etmektedir. İlgili Kur'an ayetlerinin tefsirinden yola çıkarak, İslam'a göre hemşireliğin kadını ölçütlerle çözüm (çare) bulması için birini yönlendirme eylemi olduğunu öne sürerler. Bu, her zaman çözüm bulmaya ve iyileşmeyi teşvik etmeye çalışan, öğrendiği şifa yöntemlerini sevgi, şefkat ve nezakete dayalı olarak uygulayan kadın karakterle (anne) ilgilidir. Hemşireliğin kadın karakteriyle yakından ilişkili olduğu düşünülse de bu, hemşireliğin sadece kadınlara özgü bir meslek olduğu anlamına gelmemelidir.¹²

İslam'da hemşireliğin eksenini hemşire değil hastadır, Sağlık, bireyin iç meselesi olarak görülür. Hemşireler, bir kişi kendi kendine bakamayacak durumda olduğunda veya kendi sorunlarıyla uğraşırken dahil olacaktır. Hemşire soruna çözüm veya çare arayan taraftır. Kur'an-ı Kerim'e göre hemşireliğin bazı özellikleri ve yorumu ise şöyledir:

1. Hemşirelik, diğer insanların her yönü için şifa arayan bir bakıcıdır, bu nedenle bakımdan daha üstündür. İhtiyacı olan ve bilmeyenlere rehberlik ederler.
2. Hemşirelik hasta merkezlidir ve hastanın açık ya da kapalı isteği üzerine gerçekleştirilir.
3. Hemşirelik annelik gibi bir karaktere sahiptir ancak kadınlara özel bir meslek değildir.
4. Hemşirelik süreci, kişisel büyümeye katkıda bulunan hemşirelik değerlerinin ve yeteneklerinin geliştirilmesidir. Birisi iyileşmek için bir hemşirenin yardımına ihtiyaç duyarsa, o zaman hemşirenin rolü nezaket ve şevkle eğiten bir annenin rolü gibidir.¹²

İnsan Kavramı ve Hemşirelik

Hemşirelikte insan kavramı oldukça önemli bir yere sahiptir. Dolayısıyla Alimohammadi ve arkadaşları (2014), Müslüman hastaların tedavisinde faydalı olabilecek İslami düşüncede insan kavramını yeniden inşa etmeye çalışmışlardır. Bu anlamda İslami perspektifte insanların birleşik bir gerçeklik olduğunu ve yaratılmış bir üniter varlığın iki yönü olduğunu iddia ederler: maddi (beden veya kişi) ve maddi olmayan (ruh). Ruh, bir varoluş sistemi oluşturan tek bir varlıktır ve bedene bağlıdır.¹³

Onlara göre insan karakteri dört özellikte/nitelikte kendini göstermektedir:

1. Bilgi toplama, işleme, hatırlama, bilgi alışverişi yapma ve rasyonel kararlar verme becerisini ifade eden bilişsel boyut.

2. Şefkat ve sempati, karşılıklı anlayış ve etkileşim, zayıflara yardım etme, özveri gibi duygusal boyut.
3. İnsanların iş birliğine, sosyal bir çevreye ve yaşamak için uygar bir yere ihtiyacı olduğu için tek başına yapılamayan kendini gerçekleştirilmeye dayalı sosyal boyut.
4. İnsani niteliklerin en önemli boyutu olan manevi boyut.

İslam'da maneviyat dindarlıktan ayrılamaz çünkü maneviyat, dini düşünce ve eylemlerden ayrıldığı takdirde önemsiz hale gelir. Dolayısıyla maneviyat, sadece bir mükemmellik eğilimi, hakikat arayışı, etik ve estetiğe eğilim meselesi değil, aynı zamanda doğuştan gelen Allah' a ibadet etme arzusudur.¹³

İslam, insanın sahip olduğu nitelikleri anlamının yanı sıra, insanı diğer yaratılmışlardan, yani Allah'ın yeryüzündeki temsilcisi olarak insandan ayıran sınırlar da getirir. Bunlar; asil bir varlık olarak insan, mükemmellik eğilimi ve seçme yeteneğine sahip olmaktır. Alimohammadi ve arkadaşlarına göre İslam düşüncesinde insan, onu diğer yaratılmışlardan ayıran kendine özgü nitelik ve değerleri ile bütüncül bir varlık olarak görülür. İslam'daki insan kavramı, hemşirelik çalışmalarındaki diğer kavramlarla karşılaştırılabilir, aynı zamanda benzersizliği nedeniyle de farklıdır.¹³

İslami Perspektifte Merhamet

Alharbi & Al Hadid (2018) makalelerinde İslami bir bakış açısıyla merhamet kavramını önermektedir. Onlara göre merhamet hemşirelikte önemli bir kavramdır çünkü sunulan sağlık hizmetlerinden hasta memnuniyetini arttırdığı düşünülmektedir. Bu arada, İslam'a göre merhamet kavramına ilişkin tartışmalar, Batı ve Budist perspektiflerdeki benzer tartışmalara kıyasla nadirdir. Onlara göre merhamet, İslami öğretilerin ana ruhunu temsil eder. Çünkü İslam'daki ana kavramlardan sonra sıklıkla bahsedilen bir dizi kelimeye; yani rahmet (rahme), ihsan (ihsan) ve adl (adil ve adalet), tevhid (Allah' ın birliği) ve risalah (peygamberin elçiliği) yansımıştır. Allah, insanlara, başta zayıflar, hastalar, fakirler, yaşlılar, yetimler ve mazlumlar olmak üzere tüm canlılara (canlı cansız) şefkat ve merhamet gösterilmesini Hz. Muhammed'in verdiği örnekle emretmektedir.¹⁴

Yukarıda bahsedilen merhamet kavramının sağlık dünyasına, özellikle de hemşireliğe olan sonucu ise hemşirenin dinsel ya da etnik kökenleri ne olursa olsun bakımını üstlendiği kişilere merhamet göstermesi gerektiğidir. Hastalara şefkatle bakmak aynı zamanda kaliteli, adil ve eşit muamele görmeleri için profesyonel ve yetkin bakım yapmak anlamına gelir. Merhametli bir hemşire

olmak aynı zamanda bakıma muhtaç hastalara özen göstererek onlara kasıtlı olarak zarar vermemek, bakımlarını geciktirmemek anlamını da taşımaktadır.¹⁴

İslami Hemşirelik Kavramsal Yapısı

Sadat Hoseini (2019), birbiriyle ilişkili dört boyutlu kavramdan oluşan İslami bir perspektifte kavramsal bir hemşirelik çerçevesi sunar: insan, sağlık, çevre ve hemşirelik. İnsanlar, beden, ruh, insan doğası, içgüdüler ve Fıtrat olmak üzere beş boyutu olan yaratıklar olarak anlaşılmaktadır. Fıtrat, insanın evreni yaratan Tanrı'nın varlığını kabul etme eğilimidir. Dört boyut birbiriyle bağlantılıdır. Beden ve ruh birbirine bağlıdır. Beden, içgüdü ve insan doğası ile ilgiliyken, ruh, içgüdü ve Fıtrat ile ilgilidir.¹⁵

Sağlık beş boyuttan oluşur; sağlık, hastalık, zihinsel sağlık, aşkınlık ve nihai sağlık (qalbe selime). Yaşam süreci, zihinsel sağlığa yol açacak olan iyilik ve hastalık ikileminde kendini gösterecektir. Seçimler yapma ve yaşam sürecini bilgelik ve akla dayalı olarak tasarlama yeteneği olarak anlaşılan zihinsel sağlık, o zaman aşkınlığa yol açacaktır. Allah'ı ve ölümden sonraki hayatı bilmek ve anlamak, Allah'a karşı tutumlar ve daima Allah'ın sözüne dayanan ve hayır yayan davranışlar olmak üzere üç temel maddeden oluşan aşkınlık, insanı en üst düzeyde sıhate ulaştıracaktır. Çevre ise birbiriyle bağlantılı sosyal ve doğal çevre olmak üzere iki türden oluşur.¹⁵

Hemşirelik, qalbe selim' e ulaşmak için ihtiyaç sahibi insanların beden ve ruh olarak karşılaştıkları sorunlara çözüm/şifa bulmayı amaçlar. İnsan ve sağlık kavramının anlaşılması hemşirelik sürecini etkiler. Örneğin, değerlendirme aşamasında bir hemşire temel bakımda eğitici çözümler, davranışsal çözümler, etik çözümler, manevi çözümler ve kendi kendini yönetmeyi içeren beş insan boyutu ile bütüncül bir değerlendirme yapmalıdır. Sonuç olarak, insan, sağlık, çevre ve hemşirelik birbiriyle bağlantılıdır ve hemşireler insanların qalbe selim' e ulaşmak için doğal ve sosyal çevreyi kullanmalarına yardımcı olur.¹⁵

İslam Felsefesi ve Hemşirelik Teorisi

İnsanın tüm boyutlarını kapsayan bütüncül bir yaklaşıma dayalı olarak, özen gösterme kişinin kendisinden başlayıp diğer insanlara, topluma ve genel olarak evrene yayılmasını gerektirmektedir. Başka bir deyişle insan hem maddi hem de manevi yönleri ile bütüncül bir varlıktır. Ayrıca hemşirelik uygulamalarında umut, sevgi, merhamet ve şefkat gibi etik ve ahlaki kavramların yanı sıra karşılıklı yarar sağlayan ilişkiler önemli bir yere sahiptir. Böylece bakım hedefleri kendini gerçekleştirmenin başarılması ve insan potansiyelinin tanınması ile elde edilebilir.^{11,16}

Ayrıca Almukhaini ve arkadaşları teorisini varoluşçuluk ve fenomenoloji üzerine inşa ederken, Barolia ve Karmaliani' nin önerdiği şey İslam teolojisine dayanmaktadır. Birincisinde, insan mükemmelliği ve potansiyeli, kişinin kendi deneyimlerinden ve başkalarıyla etkileşimlerinden yararlanarak elde edilebilir. İkincisi ise dini inanç ve uygulamaların rolü de hemşirelikte önemli bir yer tutmaktadır.¹⁶

SONUÇ

Özellikle İslam'da hemşireliğin yalnızca Kuran'a ve Hz. Muhammed örneğine dayanan İslam teolojisi üzerine inşa edilmediği, bununla birlikte İslam'a göre insan kavramının sağlık, çevre ve hemşirelik ile ilişkisi, modern bilim geleneğinde inşa edilmiş bir dizi kavramla benzer olsa da kendine özgü bir yapıya sahip olduğunun altını çizmek gerekir.

Hemşireliğe İslami bir bakış açısı geliştirmede hemşirelik kavramları ve hemşirelik araştırmaları ile ilgili birtakım zorluklar bulunmaktadır. Maddi ve maddi olmayan yönleri bulunan insanı yegâne bir varlık olarak anlayabilmek için hem araştırmalarda hem de hemşirelik uygulamalarında İslami hemşirelikte amaçlanan manevi bakımın hasta sonuçları üzerine etkilerine daha fazla yer verilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Öztürk E, Öztaş D. Transkültürel hemşirelik. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Derg.* 2012;1(1):293-300.
2. Çağlar S, Bilgili N. Transcultural Nursing Care in Turkey. *Florence Nightingale J Nurs.* 2020;28(1):110–123.
3. Leininger MM. What is transcultural nursing and culturally competent care. *J Transcult Nurs.* 1999;10:9.
4. Ott BB, Al-Khadhuri J, Al-Junaibi S. Preventing ethical dilemmas: Understanding Islamic health care practices. *Pediatr Nurs.* 2003;29(3):227-230.
5. Maier-Lorentz MM. Transcultural nursing: Its importance in nursing practice. *J Cult Divers.* 2008;15(1):37-43.
6. Giger JN. *Transcultural nursing: Assessment and intervention* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier. 2017.
7. Ismail S, Hatthakit U, Chinawong T. Caring Science within Islamic contexts: A literature review. *Nurse Media J Nurs.* 2015;5(1):34-47.
8. Blankinship LA. Providing culturally sensitive care for Islamic patients and families. *J Christ Nurs.* 2018;35(2):94-99.
9. Edwards SD. *Philosophy of nursing: An introduction.* Palgrave macmillan international higher education. 2001.
10. Rassool GH. The crescent and Islam: healing, nursing and the spiritual dimension. Some considerations towards an understanding of the Islamic perspectives on caring. *J Adv Nurs.* 2000;32(6):1476-1484.
11. Barolia R, Karmaliani R. Caring in nursing from an Islamic perspective: A grounded theory approach. *Int J Human Car.* 2008;12(1):55-63.
12. Sadat Hoseini AS, Alhani F, Khosro-panah AH, et al. A concept analysis of nursing based on Islamic sources: Seeking remedy. *Int J Nurs Knowl.* 2013;24(3):142-149.
13. Alimohammadi N, Taleghani F, Mohammadi E, et al. The nursing metaparadigm concept of human being in Islamic thought. *Nurs Inq.* 2014;21(2):121-129.
14. Alharbi J, Al Hadid L. Towards an understanding of compassion from an Islamic perspective. *J Clin Nurs.* 2019;28(7-8):1354-1358.
15. Sadat Hoseini AS. A proposed Islamic nursing conceptual framework. *Nurs Sci Q.* 2019;32(1):49-53.
16. Almukhaini SJ, Goldberg L, Watson J. Embodying caring science as islamic philosophy of care: Implications for nursing practice. *ANS Adv Nurs Sci.* 2020;43(1):62- 74.

Bölüm 66

Diyet Modellerinin ve Farklı Besin Öğelerinin Erkek Üreme Yeteneği Üzerine Etkileri

Gözde PARLAK^{1,2}

1 Dr. Emb.; Fırat Üniversitesi Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi,
gozdeparlak@firat.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8982-887X

2 Dr.; Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü-Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı,
gozdeparlak23@gmail.com ORCID No: 0000-0002-8982-887X

ÖZ

Besinlerin erkek üreme yeteneği üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olduğuna yönelik araştırmalar giderek artmaktadır.

Bu bölümde, belirli besin gruplarının, diyet modellerinin ve besin takviyelerinin erkek üreme fonksiyonu üzerinde etkileri, derleme yöntemiyle literatürden elde edilen bilgilerle sunulmuştur.

GİRİŞ

Besleyici/dengeli bir diyeti takip etmek ve fiziksel olarak aktif olmak, sağlıklı bir kiloyu korumaya ve kronik hastalık riskini azaltmaya yardımcı olabilecekleri sağlıklı bir yaşam tarzının iki temelidir (WHO, 2020). Beslenmenin hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlıkla ilgili sonuçları değiştirmede önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (1). Bazı besin bileşenlerinin erkek ve kadın kısırlığından sorumlu görülmesi, beslenmenin kısırlık ve üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılmasını önemli kılmaktadır.

Besinler ve infertilite arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli güncel çalışmalar; doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri, yağdan elde edilen enerjinin semen kalitesini, sperm konsantrasyonunu ve sperm parametrelerini olumsuz etkilediğini ortaya koymuştur. İşlenmiş etin daha düşük sperm sayısı ve daha düşük progresif hareketli sperm ve anormal sperm morfolojisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sperm motilitesini azaltan ve sperm morfolojisini olumsuz yönde değiştiren bir diğer faktör de tam yağlı süt ürünleri olarak değerlendirilmiştir. Az yağlı süt ürünlerinin, sperm konsantrasyonunu ve progresif hareketliliği önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Diğer taraftan, daha yüksek omega-3 konsantrasyonlarının semen parametrelerini ve sperm morfolojisini ve motilitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (2).

İnfertiliteden sorumlu olabilecek beslenme faktörleri değerlendirildiğinde; doymuş yağ, kırmızı et, işlenmiş etler, yağlı süt ürünleri, şeker ve tatlandırıcılar, alkol ve kafein ön plana çıkmaktadır. Ayrıca soya ve soya ürünlerinin fazla tüketimi erkeklerde kısırlık riskini artırabilmektedir. Öte yandan balık, kümes hayvanları, meyve ve sebzeler ve tam tahıllar gibi kısırlığa karşı koruyucu besinler çeşitli etki mekanizmalarıyla erkek kısırlığı riskini azaltmaktadır [8]. Yüksek doymuş yağ, trans yağ ve şeker içeren yüksek batı tarzı bir diyet, yüksek kısırlık riski ile ilişkilendirilirken, çok daha fazla sebze, meyve, tahıl ve balık içeren ihtiyatlı bir diyet, düşük kısırlık riski ile ilişkilendirilmektedir (2).

Diyet ve insan doğurganlığı arasındaki ilişki hakkındaki literatür, son yıllarda büyük ölçüde genişlemiş ve sonuçlara bakıldığında birbirini desteklemeyen veriler de elde edildiği görülmüştür.

Bazı çalışmalarından elde edilen tutarsız sonuçlar, kısmen, belirli diyet bileşenlerinin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımındaki genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan çok az araştırma, genetik varyasyonun diyet ve doğurganlık arasındaki ilişkiyi nasıl değiştirdiğini incelemiştir. Nihayetinde, bir bireyin genotipinin bilinmesi, doğurganlığı optimize etmek için özel beslenme önerilerinin geliştirilmesine yol açabilir. Genetik çeşitliliğin insanlarda belirli diyet bileşenleri (mikrobeyinler,

makrobesinler ve diğer gıda biyoaktifleri) ile doğurganlık arasındaki ilişkiler üzerindeki potansiyel etkilerinin araştırılması da oldukça önemlidir (3). Tüm faktörler göz önünde tutularak yapılan çalışmalar sonucunda infertilite riskinde değiştirilebilir bir faktör olan beslenmede hayati düzenlemeler üreme sağlığı üzerinde olumlu geri dönüşlere yol açabilir.

Diyet Modelleri ve Erkek Kısırlığı

Erkeklerde sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliğindeki anormalliklerin tümü başarılı döllenme üzerinde olumsuz etki yapar. Beslenme, semen kalitesini hem olumsuz hem de olumlu yönde etkileyebilir. Özellikle diyetle ilgili olarak yaşam tarzı değişikliği, semen kalitesi ile ilişkili erkek kısırlığı açısından vazgeçilmez görünmektedir (3).

Erkek menisi farklı bezlerin salgılarının bir karışımıdır. Asit fosfataz, sitrik asit, inositol, bakır, kalsiyum, çinko ve magnezyum, fruktoz, seminogelin, C ve E vitaminleri, prostaglandinler, karnitin, gliserofosfato kolin ve nötral alfa-glukosidaz içerir. Ayrıca sperm protein, karotenoidler, elektrolitler-sodyum ve potasyum ya da glikoz, selenyum, üre, laktik asit ve kolesterolden oluşur. Diyete bağlı olarak spermin pH değeri 7,2 ila 8,2 arasında değişir. Semen hacminin yaklaşık %70'i seminal veziküllerin salgılarından oluşur. Uygun spermatogenez ve spermatozoanın olgunlaşması ve işleyişi için gerekli olan bu temel bileşenlerin çoğu gıdalardan elde edilir. Bu nedenle, diyetteki yetersiz tedarik spermatogenez, sperm kalitesi ve erkek doğurganlığı açısından çok önemli olabilir. Mevcut araştırma verilerine göre, erkeklerin semen bileşimi karşılaştırıldığında, normal doğurganlığa sahip erkeklere kıyasla infertil bireylerde çinko, magnezyum, kalsiyum, bakır ve selenyum içeriğinde azalma gözlenmiştir (4).

Sebze ve meyve, balık ve deniz ürünleri, kabuklu yemişler, tohumlar, tam tahıllı ve lif açısından zengin ürünler, kümes hayvanları ve az yağlı süt ürünlerini içeren beslenme tipi olumlu etki gösterdiği bildirilirken antioksidan potansiyeli olan meyve ve sebze ve ürünlerin düşük tüketiminin, yüksek kalori alımı, doymuş yağ asitleri ve trans yağlar açısından zengin bir diyet yapmanın, düşük balık tüketimi ve ayrıca yüksek oranda hem kırmızı hem de işlenmiş et alımının erkek doğurganlığının azalmasına katkıda bulunabilecek şekilde semen kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Araştırma verileri, diyetin semen kalitesi ile doğrudan ilişkili olduğu ve genel yaşam tarzının uygun üreme işlevlerini sürdürmede çok önemli bir rol oynadığı gerçeğine işaret etmektedir (4).

Son yıllarda, ana beslenme modeli, insan yaşam tarzının "batılılaşmasının" bir sonucu olan sözde "Batı diyeti" haline geldi. Bu diyet, hayvansal proteinler,

basit karbonhidratlar, trans ve doymuş yağlar açısından zengin ve diyet lifi ve esansiyel doymamış yağ asitleri açısından fakir, endüstriyel olarak işlenmiş gıdaların yüksek alımı ile karakterize edilir. Son araştırmalar, Batı tipi bir diyeti metabolik hastalıklar, ateroskleroz, nörodejenerasyon, kanser ve kısırlık riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (4).

Batı diyetinden farklı olarak, en sağlıklı beslenme modellerinden biri olan Akdeniz diyetinin semen kalite parametreleri açısından faydaları da dahil olmak üzere belirgin sağlık yararları vardır [19]. Bu diyet, yüksek oranda baklagiller, tahıllar, meyveler, sebzeler, orta düzeyde balık ve şarap tüketimi ve düşük düzeyde süt ürünleri ve et tüketimi ile karakterize edilir; Zeytinyağı, eklenen yağın ana kaynağıdır. Bu nedenle, Akdeniz diyeti tekli doymamış yağ asitleri (MUFA), lif ve antioksidanlar açısından zengindir ve doymuş yağ (SFA) açısından düşüktür. Başka bir diyet modeli olan vejeteryan diyeti, diyet bileşimi açısından Akdeniz diyetine benzer, ancak et ve et ürünlerini, kümes hayvanlarını, deniz ürünlerini ve diğer herhangi bir hayvanın etini içermez. Son zamanlarda, bu diyetin erkek doğurganlığı üzerindeki etkisine büyük ilgi olmuştur, çünkü bu diyet modelinin semen kalitesini düşürdüğü öne sürülmüştür (4).

Beslenme düzeni/programı olarak; Batı, Akdeniz ve vejeteryan diyetleri, beslenme ve erkek üremesi alanında en çok araştırılan diyet (beslenme şekli) modelleridir (5). Hormonal ve immünolojik bozuklukların yanı sıra sperm kalitesinin düşmesine ve kısırlık riskinin artmasına yol açan ana faktörlerden biri oksidatif strestir. Ayrıca, günümüzde antioksidan aktivitedeki azalma ve spermatozodaki mitokondrinin işlevsiz aktivitesi ile birlikte erkek infertilitesinin önde gelen nedenlerinden biri olarak oksidatif stres görülmektedir (4).

Sağlıksız hiperkalorik diyetle aşırı doymuş yağ ve trans yağ asitleri alımı, yüksek glisemik indeks ve düşük besin yoğunluğu, obezite, bağırsak disbiyozu, tip 2 diyabet ve insülin direncinin altında yatan nedeni oluşturan artan oksidatif stres ile doğrudan ilişkili olabilir. Bu bahsedilen metabolik bozukluklar, hormonal ve immünolojik bozuklukların yanı sıra sperm kalitesinin düşmesine ve daha yüksek infertilite riskine yol açan ana faktörlerden biri olarak kabul edilen oksidatif stresin oluşması nedeniyle doğurganlığın bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Beyaz yağ dokusundaki artış, pro-enflamatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin yanı sıra testosteronun östradiole dönüşümünden sorumlu olan aromataz aktivitesinde de artışa yol açmaktadır. Öte yandan, tip 2 diyabeti ve insülin direnci olan obez erkeklerin sekonder hipogonadizm ve daha düşük seks hormonu bağlayıcı protein (SHBG) seviyeleri görülme olasılığı daha yüksektir. Dahası, hipergliseminin sperm

hareketliliği ve döllenme süreci üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, beslenme müdahalesi, anormal sperm parametrelerine bağlı erkek infertilitesinin tedavisinde son derece önemli bir unsur gibi görünmektedir (4).

İhtiyatlı diyet (yüksek balık, kümes hayvanları, meyve, sebze, baklagiller ve tam tahıl tüketimi içerir) model ile progresif hareketli sperm yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu ancak ihtiyatlı model ile sperm konsantrasyonu ve morfolojisi arasında güçlü bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının sağlık üzerindeki etkilerini araştırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sisteminde yaşayan bir grup mikroorganizmadan oluşur. İnsan organizması ile simbiyotik ve mutualistik bir ilişki içinde işlev gören yaklaşık 100 trilyon mikroorganizmadan oluşur. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi büyük ölçüde diyetle bağlıdır ve diyet değişikliklerinin bir sonucu olarak önemli ölçüde değişebilir. Yüksek yağ ve monosakkarit alımı ile karakterize edilen uygunsuz bir diyet, bağırsak disbiyozuna, yani bağırsak mikrobiyota bileşiminin niceliksel ve niteliksel olarak bozulmasına yol açarak bağırsak bariyerinin geçirgenliğinin artmasına neden olabilir. Bu da vücutta kronik enflamasyona neden olur ve potansiyel olarak visseral hastalık, tip 1 diabetes mellitus, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser ve obezite riski bunlar arasında sayılabilir (4).

Araştırmacılar öncelikle yüksek yağlı bir diyetin Firmicutes türüne ait Mollicutes ve Clostridium'un yanı sıra Proteobacteria'dan Bilophila ve Enterobacteriaceae miktarını artırabileceğini ve aynı zamanda Bifidobacteria, Lactobacillus, Akkermansia muciniphila ve Bacteroidetes'in azalmasına katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır. Bifidobakteriler bağırsak bariyerini modüle etme, lipopolisakkarit konsantrasyonunu azaltma ve endotoksemiye hafifletme yeteneğine sahiptir; buna karşılık Lactobacillus bakterileri anti-enflamatuvar özellikler sergiler ve kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) taşınmasını kolaylaştırır. Mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişikliklerin, diyetteki çözünür lif fraksiyonlarının eksikliğinden de kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Buna karşılık, polifenoller bağırsak bariyer bütünlüğünün restorasyonuna katkıda bulunabilir. Bir araştırmada, farelerde yüksek yağlı diyetle bağlı disbiyoz (%45 yağ) ile spermatogenez ve sperm hareketliliği arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde, Firmicutes ve Proteobacteria'da artışla birlikte Bacteroidetes ve Verrucomicrobia'da azalma gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerden normal diyetle beslenen farelere dışkı naklinden sonra, menideki sperm sayısında önemli bir azalma ve sperm hareketliliğinde bir bozulma kaydedilmiştir; bu da bağırsak disbiyozunun doğurganlık üzerindeki olası bir

etkisini göstermektedir. Ayrıca, Bacteroides ve Prevotella sayısı önemli ölçüde artmıştır. Spermatogenezdeki bozulmanın yüksek kan endotoksin seviyeleri, epididit ve testisteki gen ekspresyonundaki bozukluklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bu, bağırsak disbiyozunun sperm kalitesi ve spermatogenez üzerindeki etkisine ilişkin ilk araştırma çalışmasıdır; bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası ve doğurganlık arasındaki ilişki hakkındaki mevcut bilgileri geliştirmek önemlidir (4).

Sonuç olarak; Sağlıklı beslenme alışkanlıkları (diyetler) semen kalitesini olumlu yönde etkileyip doğurganlığı artırırken, sağlıksız beslenme alışkanlıkları (diyetler) tam tersi bir ilişkiye sahiptir (1) Önerilen diyet standardı, saflaştırılmış un bazı ürünler yerine çığ (sağlıklı) sebze ve meyve, tam tahıllı ve lif bakımından zengin ürünler bakımından zengin bir diyetdir. Zeytinyağı, güvenilir kaynaklardan elde edilen yağlı deniz balıkları, kabuklu yemişler, tohumlar ve çekirdekler ve avokado doymamış yağların iyi kaynaklarıdır. İyi protein kaynakları olarak, yağsız kümes hayvanları ve az yağlı süt ürünleri, baklagiller, balık ve deniz ürünleri sayılabilir (4).

Yağlar

Diyet yağının vücutta birkaç önemli işlevi vardır. Fizyolojik rolleri arasında bir enerji kaynağı olarak hareket etmek, organları yalıtılmak ve hormonların, hücre zarlarının ve doku zarlarının oluşumunda önemli bir rol oynamak yer alır (5). Bununla birlikte, yağ oranı yüksek diyetler, üreme dokularında oksidatif stresi artırabilen ve daha yüksek obezite riskiyle ilişkilendirilen serum ve semen trigliserit düzeylerini artırabilir. Lipit metabolizması bozukluklarının erkek doğurganlığı üzerindeki olumsuz etkisi artık iyi bilinmektedir, ancak altta yatan moleküler mekanizmalar tam olarak net değildir. Diyet yağları, erkek üreme potansiyeli üzerinde zararlı veya faydalı sonuçlara sahip olarak sperm hücrelerinin lipid bileşimini etkileyebilir (5). Genetik yapı da yağ için diyet tercihinde rol oynar (3). Farklılaşma kümesi 36 (CD36) geni, kandaki yağın vücutta taşınmasını ve genel olarak diyet yağ algısını etkiler. Bu nedenle, "süper tadımcılar" veya GA veya GG varyantlarının taşıyıcıları, "tipik bir tadımcıya" veya CD36'nın AA varyantına sahip bir bireye kıyasla diyet yağını daha yüksek bir seviyede algılayabilir. "Süper yağ tadımcılarının" "tipik tadımcılara" göre daha az diyet yağı tüketebileceği öne sürülmüştür. Transkripsiyon faktörü-7 benzeri 2 (TCFL2) genotipi, diyetle alınan yağın vücut kompozisyonu ve çeşitli metabolik faktörler üzerindeki etkisini kontrol eder. rs7903146 için TT genotipini taşıyan bireyler nüfusun yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. TT varyantına sahip olup yüksek oranda diyet yağı tüketenlerin aşırı kilolu olma ve insülin direnci yaşama olasılığı CC veya TC genotiplerine sahip olanlara kıyasla

daha yüksek olabilir (3). Erkeklerde, toplam diyet yağ alımı, sperm sayısı ve konsantrasyonu ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Yağ içeriği açısından yüksek diyetler hormonal bozulmaya ve testiküler enerji kaynağının eksikliğine yol açarak germ hücrelerini ve mitokondriyi tehlikeye atabilir. Gözlenen etkiler arasında sperm zarlarında bozulma, hareket ve fonksiyonda bozulma ve sperm kalitesinde azalma sayılabilir. Bununla birlikte, erkeklerde diyet yağı ile doğurganlık arasındaki ilişkiyi analiz ederken en önemli faktör yağın türüdür, çünkü doymamış yağın doymuş yağa oranı semen kalitesini etkileyebilir (3).

Doymuş yağ asitleri (SFA) bakımından zengin ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bakımından düşük diyetlerin sperm kalitesini olumsuz etkilediği, doymamış yağ asitleri takviyesinin ise sperm kalitesini iyileştirdiği görülmektedir. Aslında, PUFA, özellikle de omega-3 PUFA verilmesi mitokondriyal enerjik metabolizmada bir artış ve oksidatif hasarda bir azalma belirlemiştir. Karbonhidratlar ve proteinler de oksidatif stresin ve testosteron seviyelerinin besinsel modülatörleridir; bunlar sperm kalitesi için kilit bir unsur olan sperm mitokondriyal fonksiyonu ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Dahası, diyetle alınan birçok doğal polifenol, konsantrasyonlarına bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonu (olumlu veya olumsuz) farklı şekilde etkiler. Sperm kalitesinden sorumlu biyokimyasal mekanizmaların anlaşılmasının, erkek infertilitesi için daha hedefli ve etkili terapötiklere yol açacağına inanılmaktadır (5).

Sperm hücrelerinde yağ asitleri, gamet zarının bileşenleri olduğu kadar enerji sağlayıcılar olup [56] de novo sentezden veya diyet kaynaklarından türetilir. 18 karbon zincirli omega-6 ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) insanlar tarafından endojen olarak sentezlenemediği ve bu nedenle besinlerden alınması gerektiği bilinmektedir (5).

Araşidonik asit (ARA; C20:4 omega-6) ve eikosapentanoik asit (EPA; C20:5 omega-3) gibi uzun zincirli PUFA, eksojen ve endojen kaynaklardan türetilir. Bitkisel yağlar, tohumlar ve kabuklu yemişler, omega-6 PUFA linoleik asit (LA; C18:2 omega-6) ve -linolenik asit (ALA; C18:3 omega-3) kaynağıdır. Deniz ürünleri, uzun zincirli omega-3 PUFA olan EPA ve dokosaheksaenoik asit (DHA; C22:6 omega-3) kaynağıdır. Et ve süt ürünleri Araşidonik asit (ARA) kaynağıdır. Doymuş yağ asitleri (SFA) açısından zengin ve PUFA açısından düşük veya dengesiz bir omega 6/omega-3 PUFA oranı olan diyetler sperm kalitesini olumsuz etkilerken, diyete doymamış yağ asidi takviyesi sperm kalitesini iyileştirmiştir (5).

İnsanlarda, doymuş yağın diyetle alımı, toplam sperm sayısı ve konsantrasyonu ile negatif olarak ilişkilidir; tersine, omega-3 yağ asitlerinin alımı, sperm kalitesi ile pozitif bir korelasyon göstermiştir (5). Sperm

membranlarındaki doymuş yağ içeriğinin infertil erkeklerde, özellikle astenozoospermi ve oligozoospermide normozoospermik erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

Bununla birlikte, omega-3 yağ asitlerinin sperm kalitesinin iyileştirilmesindeki rolüne her zaman sperm yağ asidi profilindeki değişiklikler eşlik etmez. Bu nedenle, sperm metabolizmasının düzenlenmesinde yağ asitlerinin rolü öne sürülmüştür. Araştırmacılar, diyet yağ asitlerinin sperm disfonksiyonu üzerindeki rolünü araştırmak için kemirgenlerde ve tavşanlarda diyete bağlı obezite modelini kullandılar. PUFA'nın çeşitli mekanizmalar yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak üreme süreçlerini etkileyebileceğini bulmuşlardır. Örneğin, PUFA, vücut yağının kaybını teşvik edebilir, dolayısıyla obeziteyi ve ardından kısırılığın gelişimini önleyebilir, ancak aynı zamanda erkek doğurganlığıyla bağlantılı belirli yönler üzerinde de hareket edebilir. Aslında, bu yağ asitleri aynı zamanda akışkanlığı ve dinamikleri döllenmeyi desteklemek için gerekli olan sperm zarının bileşenleridir. Ayrıca, steroid metabolizmasında yer alan birçok anahtar enzimi modüle edebilen eikozanoid sentezinin öncüleridir. PUFA'nın erkek doğurganlığı üzerindeki etkilerinden sorumlu moleküler mekanizmalar, lipid metabolizmasının ve sperm mitokondriyal fonksiyonunun paralel bir modülasyonuna bağlı olabilir. Bu son hususla ilgili olarak, sperm biyoenerjetik yollarında yer alan spesifik enzimlerin beslenme modülasyonu önerilmiştir. Bu enzimler arasında, sperm laktat dehidrogenaz izoenzimatik formu (LDH-C4 veya LDH-X), omega-3 PUFA tarafından beslenme modülasyonunun önemli bir bölgesidir. Hem mitokondriyal matraste hem de spermatozoanın sitozolünde bulunan ve sitozolde net bir prevalansa sahip olan bu enzim, NADH'nin (nikotinamid adenin dinükleotidin indirgenmiş formu) eş zamanlı oksidasyonu ile piruvatın laktata dönüşümünü katalize eder. Spermatozoanın enerji metabolizmasında anahtar rol oynayan NAD⁺ya (nikotinamid adenin dinükleotidin oksitlenmiş formu) dönüşür. Aslında LDH-C4, NAD⁺yı yenileyerek glikolizin ve indirgeyici eşdeğerlerin sitozolden mitokondriye taşınmasıyla oksidatif fosforilasyonun (OXPHOS) paralel ilerlemesine izin verir. Omega-3 PUFA uygulamasından sonra artan LDH-C4 aktivitesine, solunum komplekslerinin aktivitesinde paralel bir artış eşlik etti. Ayrıca, omega-3 PUFA'nın diyet uygulaması, akonitaz/fumaraz aktivite oranındaki artışın da gösterdiği gibi, sperm hücreleri üzerindeki oksidatif hasarı azaltmıştır. Akonitaz ve fumaraz iki Krebs döngüsü enzimidir ve aktivite oranları mitokondriyal ROS üretiminin bir göstergesi olarak kullanılır. İlginç bir şekilde, LDH-C4, piruvat dehidrogenaz ve solunum enzimlerinin aktivitesi, SFA açısından zengin ve PUFA açısından düşük bir diyetin uygulanmasından sonra

azalmıştır, bu da diyetin belirli bir yağ asidi bileşiminin, yüksek yağlı diyetin sperm hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerine karşı koyabileceğini göstermektedir. Son araştırmalar, tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) uygulamasının, hiperlipidik bir diyetin sperm kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini de ortadan kaldırdığını göstermiştir. MUFA'nın etkileri, deneysel diyetlere zeytinyağı veya avokado özleri eklenerek değerlendirilmiştir. Aslında, zeytinyağı esas olarak oleik asitten oluşur (%83'e kadar), oleik asit ise avokadoların toplam yağ asidi içeriğinin yaklaşık %60'ına katkıda bulunur. Araştırmacılar, MUFA takviyesinin sperm zarı bileşimini değiştirdiğini, oksidatif stres hasarlarını azalttığını ve enerji metabolizmasında yer alan modüle edilmiş enzimatik aktiviteleri bulmuşlardır (5).

Diyetle alınan yağlar ile ilgili Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bazı bulgular da şöyle sıralanabilir; trans yağ asitleri doğurganlığın azalmasıyla ilişkiliyken, ω -3FA'lar sperm DNA fragmentasyonuna, testostereona ve testis hacmine karşı koruyucudur (1). Yüksek miktarda trans yağ asidi alımı sperm konsantrasyonunda ve sperm sayısında önemli düşümlere neden olmaktadır. Trans yağ asitleri astenospermi ile pozitif korelasyon göstermektedir (2). Kanıtlanmış doğurgan erkekler, kısır erkeklere kıyasla kan ve spermatozoada daha yüksek omega-3 yağ asidi konsantrasyonlarına sahiptir. Araşidonik asit:dokosaheksaenoik asit ve araşidonik asit:eikosapentaenoik asit oranları ile toplam sperm sayısı, sperm hareketliliği ve sperm morfolojisi arasında güçlü bir ters korelasyon vardır. Omega-3, insan seminal sıvısında antioksidan aktiviteyi artırır ve sperm sayısını, hareketliliğini ve morfolojisini iyileştirir (2).

Proteinler (Et/İşlenmiş Etler, Balık ve Soya gıdaları)

Mevcut araştırmalara göre, et, özellikle de işlenmiş et tüketimi, yüksek doymuş yağ ve trans-yağ asitleri içeriği ve koruyucu ve hormon kalıntılarının varlığı gibi faktörlerden kaynaklanabilecek doğurganlık üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir. İşlenmiş kırmızı etin, işlenmemiş ete kıyasla endokrin sistemi etkileyebilecek daha fazla aktif madde kalıntısı içerdiği gösterilmiştir. Ette bulunan trans yağ asitleri de sperm kalitesini etkileyebilir. Araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada, işlenmiş kırmızı et tüketimi ejakülattaki toplam spermatozoa sayısı ve ilerleyen sperm hareketliliği yüzdesi ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmiştir (4). Benzer bir başka çalışmada işlenmiş et alımı, sperm morfolojisi ile negatif ilişkiliyken, balık alımı, toplam sperm sayısı ve sperm morfolojisi ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (6). Yapılan çalışmalar göre; İşlenmiş et astenozoospermi için bir risk faktörüdür. İşlenmiş et, daha düşük sperm sayısı ve daha düşük ilerleyici hareketli sperm ve anormal sperm morfolojisi ile ilişkilidir. Kırmızı et tüketimi daha yüksek oranda yumurtlama

bozukluğu infertilitesi ile ilişkilidir. Et ürünlerinin sık alımı semen kalitesini olumsuz etkileyebilir. Semen parametreleri, kısıtlı işlenmiş et ve peynir içeren diyetlerle geliştirilebilir. Sosis ve hindi jambonu alımı yardımcı üreme parametrelerini olumsuz etkileyebilir (2). Ayrıca, yüksek düzeyde çevresel kontaminasyona sahip kırmızı et ve balık alımı endişe verici olabilir. Protein kaynaklarının alımı, çoğunlukla üreme sağlığını olumsuz etkileyebilecek yüksek düzeyde çevresel kirletici madde içermeye potansiyelleri nedeniyle, doğurganlık bağlamında dikkat çekmiştir. Kırmızı etler iyi bir protein ve diğer temel besin kaynakları olabilse de aynı zamanda yüksek düzeyde doymuş yağ içerirler ve hormonal kalıntılara, antibiyotiklere ve polibromlu difenil eterlere maruz kalma için bir araç görevi görebilirler. Benzer şekilde, deniz ürünleri, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin tanınmış iyi bir kaynağı olmakla birlikte, organoklorinler, dioksinler ve cıvaya maruz kalmanın birincil yolu da olabilir (7). Diğer taraftan güvenilir kaynaklarda elde edilen balık tüketimi toplam sperm sayısını ve sperm morfolojisini olumlu etkilemektedir. Semen parametreleri balıktan zengin bir diyetle geliştirilebilir (2).

Proteinler sperm hücreleri için enerjik substratlar değildir ayrıca yüksek proteinli diyetin glisemik kontrol üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, düşük proteinli diyet, testis, epididim ve seminal vezikül ağırlıklarında önemli bir azalmanın yanı sıra serum testosteronunda bir düşüşe neden olarak erkek faktörlü infertilite için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Buna karşılık, literatürde bulunan yüksek proteinli diyetin etkisine ilişkin raporlar çelişkilidir. Bu nedenle, diyetle alınan protein seviyesine ek olarak, amino asit profilleri protein kaynağına bağlı olarak değiştiğinden, protein türü de önemlidir. Örneğin, bitki bazlı proteinler hayvansal proteinlere kıyasla daha düşük sülfür içeren amino asitlere (metiyonin ve sistein) sahiptir. Metiyonin, sistein ve fenilalanin, in vitro ilerleyen hareketliliklerini azaltarak sperm kalitesini etkileyebilir (5).

Maymunlarda yapılan bir çalışmada hayvansal ve bitkisel protein diyetlerinin sperm kalitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bitki bazlı bir diyet alan maymunlarla karşılaştırıldığında, hayvansal protein diyeti ile beslenen maymunlarda daha düşük sperm sayısı ve hareketliliği ve artan sperm anormallikleri görülmüştür (5).

Balık, deniz ürünleri ve kabuklu deniz ürünlerinin sperm parametreleri üzerindeki olası faydaları, yüksek omega-3 PUFA içeriklerinin bir sonucu olabilir. Ekosapentanoik asit (EPA) ve DHA, süperoksit dismutaz gibi enzimlerin anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklerinde önemli rol oynayan esansiyel yağ asitleridir. DHA sperm konsantrasyonları ile sperm hareketliliği arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Seminal plazma en

güçlü antioksidan sıvılardan biri olarak kabul edildiğinden, sahip olabileceği herhangi bir kusurun genellikle ROS'taki bir artış yoluyla oksidatif stresle ilişkili olması ve ardından erkek kısırlığına yol açan bir sperm DNA fragmentasyonu olması şaşırtıcı değildir. Aslında, idiyopatik oligoastenoteratozoospermi ve spermatozoada düşük EPA ve DHA seviyeleri olan infertil erkeklerde yapılan tek randomize klinik çalışma, omega-3 PUFA takviyesinin bazı semen kalitesi parametreleri üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, artan balık alımının veya balık yağı takviyesinin semen kalitesi parametrelerinde iyileşmeye yol açabileceği düşünülebilir (6).

Soya bazlı ürünler kardiyovasküler ve metabolik faydalar açısından genellikle hayvansal proteinlere sağlıklı alternatifler olsa da bazıları soya fitoöstrojenlerinin potansiyel olumsuz üreme sonuçlarına ilişkin endişelerini dile getirmiştir (7). Soya gıdalarının erkek doğurganlığı üzerindeki olumsuz etkisine ilişkin temel hipotez fitoöstrojen konsantrasyonudur. Fitoöstrojenlerin erkek endokrin sistemi üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmektedir ve doğurganlık üzerinde potansiyel etkileri vardır. Bununla birlikte, fitoöstrojenlerin insan sağlığı için yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu sorusu hala çözülmemiştir. Hayvan çalışmaları, endokrin sistemi bozabilecekleri için gelişim döneminde fitoöstrojenlere maruz kalmanın tavsiye edilmediğini öne sürmüştür. Bununla birlikte, insanlarda soya gıdaları tüketmenin etkisini gösteren bir çalışmada, serum gonadotropin ve cinsiyet hormonu seviyeleri veya semen kalitesi üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (6). Diğer taraftan Çok fazla soya gıdası alımı sperm konsantrasyonunu azaltabildiği, Soya tüketimi (0,30 porsiyon/gün) erkeklerde kısırlık riskini artırdığı bildirilmiştir (2).

Süt ürünleri

Süt gıdalarının erkek doğurganlığı üzerindeki olası etkisi oldukça tartışmalıdır. Kısacası, tam yağlı süt ve süt ürünleri, sperm kalite parametreleri ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, yağsız süt, daha iyi klasik semen indeksleri ile ilişkilendirilmiştir (6). Tam yağlı süt ürünlerinin tüketimi sperm hareketliliğini azaltır ve sperm morfolojisini olumsuz yönde değiştirdiği bildirilmiştir (2).

Kolesterol

Erkeklerde sperm membranları kolesterol, fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşur (3). Diyetle kolesterol alımı ve erkek doğurganlığı arasındaki ilişkiler incelendiğinde bilgilerin çoğunun hayvan modeli olarak kullanılarak üretildiği görülmektedir. Tavşanlar kolesterolle zenginleştirilmiş bir diyetle duyarlıdır ve kemirgenlerinkinden ziyade insanlarınkine daha yakın

bir lipit metabolizması gösterirler (5). Yapılan bir çalışmada Kolesterolle zenginleştirilmiş diyet tavşanlarda kan-testis bariyerini bozduğu, bir diğer çalışmada da kolesterol alımı ejakülat hacmi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (6). Hiperkolesteroleminin plazma membran bileşimini ve dinamiklerini değiştirdiği, dolayısıyla sperm morfolojisini ve işlevini modifiye ettiği gösterilmiştir. Fare ve sıçanlarda elde edilen veriler de aşırı diyet kolesterolünün erkek doğurganlığı üzerinde çok olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir (5). Diyet kolesterolünün erkek doğurganlığı üzerindeki etkisi moleküler düzeyde hala tam olarak anlaşılammıştır. Bilinen şey, kolesterolün membran yapısı ve dinamiği ile testosteron sentezi için gerekli bir lipit olduğudur. Aslında, sperm membranındaki kolesterol seviyeleri, sperm hareketliliği, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunda önemli bir rol oynayan membran akışkanlığını etkiler (5). Aynı zamanda, diyetle alınan kolesterol testis Leydig hücrelerinde kolesterol birikimine neden olabilir. Kolesterol testosteron biyosentezi için substrat olmasına rağmen, aşırı kolesterol tehlikeli olabilir, çünkü yüksek kolesterol seviyeleri endoplazmik retikulum stresinin aktivasyonundan sorumludur, steroidojenik enzimlerin aşağı regülasyonuna ve ardından testosteron üretiminin azalmasına neden olur (5). Düşük testosteron seviyeleri oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonla sıkı sıkıya ilişkilidir. Bu nedenle, kolesterol konsantrasyonu sperm kalitesini sağlamak için kritik öneme sahiptir. Kolesterol homeostazı, sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBP'ler) olarak bilinen transkripsiyon faktörlerinin kontrolü altındadır. Son zamanlarda, kısa vadede, diyetle bağlı yüksek dolaşımdaki kolesterol seviyelerinin, SREBP2 ve hedefleri gibi kolesterol düzenleyici yolda yer alan moleküllerin ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Uzun vadede, SREBP2 tarafından yönetilen bu kısa vadeli koruyucu etki düzensizleşmiştir. Bunun sonucunda membran kolesterol seviyelerinde meydana gelen artış, sperm anormalliklerinden sorumlu olabilir (5).

Karbonhidratlar-Lifli Gıdalar

Diyetle alınan karbonhidratların sperm kalitesi üzerindeki rolü hala büyük ölçüde keşfedilmemiş bir konudur. Şeker hemen hemen tüm meyve ve sebzelerde glikoz ve fruktoz formunda bulunur ve daha fazla meyve ve sebze alımı daha iyi semen parametreleri ile ilişkilidir (5). Öte yandan, araştırmacılar sağlıklı genç erkeklerde şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin daha düşük sperm hareketliliği ile ilişkili olduğunu bulmuştur (5). Öte yandan, üreme hormonu seviyelerinin yanı sıra diğer sperm kalitesi parametreleri etkilenmemiştir. Şeker alımı ve düşük sperm hareketliliği arasındaki bağlantı, sperm tarafından glikozun daha az kullanılmasına karşılık gelen insülin

direncinin artmasında bulunabilir (5). Sperm hücrelerinde glikoz, ATP şeklinde hücresel enerji elde etmek için piruvat ve/veya laktata metabolize edildiği glikoliz için ana substrattır. Bu nedenle, sperm glikoz alımında ve metabolizmasında azalma, sperm hareketliliğini sürdürmek için gerekli olan ATP konsantrasyonunda bir azalmaya karşılık gelebilir. Artan kan glukoz seviyelerine testosteron seviyelerinde düşüş ve oksidatif strese artış da eşlik etmiştir (5). Sperm mitokondrisi, oksidatif stres ve testosteron seviyelerinin ortak bir hedefidir ve bu da mitokondrinin işlevselliklerini azaltmıştır. Mitokondriyal solunum verimliliğinin azalması sperm hareketliliğindeki düşüşten sorumlu olabilir (5). Sıçanlarda yapılan deneyler, çocuk yaşta başlayan yüksek fruktoz alımının üreme işlevini bozabileceğini göstermiştir. Yüksek fruktoz alımı serum testosteron ve sperm sayısını düşürmüştür. Sperm hareketliliği üzerinde olası bir etki de öne sürülmüştür (5). Bunun yerine, bazı çalışmalar şekere alternatif olarak giderek daha popüler hale gelen yapay tatlandırıcıların erkek doğurganlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bu bağlamda, bazı hayvan çalışmaları, erkek doğurganlığı için gerçek şekerden daha güvenli olmayabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, farelerde yapılan yeni bir çalışma, yüksek dozda aspartamın sperm DNA parçalanması ve morfolojik kusurlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu etkiler, reaktif türlerin üretiminin artmasına, antioksidan savunma sisteminin zayıflamasına ve bunun sonucunda oksidatif streslerin indüklenmesine bağlı olarak değerlendirilmiştir [80]. Güney Amerika'ya özgü doğal bir tatlandırıcı olan Stevia da sperm sayısında azalma ve testosteron seviyesinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir (5). Öte yandan, en yaygın kullanılan sukralozun sperm kalitesini bozmadığı ve sperm glikolizi üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (5).

Diyetle alınan Karbonhidrat miktarı ve kalitesi, glikoz homeostazını ve insülin duyarlılığını etkiler. Karbonhidrat kalitesinin yaygın bir göstergesi glisemik indeks (GI, karbonhidrat içeren gıdaların kan şekeri üzerindeki göreceli etkisinin bir ölçüsü) iken, glisemik yük (GL, gıdanın GI değeri ile CHO içeriğinin çarpımı) Karbonhidrat (CHO) kalitesi, miktarı ve diyet lifi miktarının bir göstergesidir; CHO'nun ne ölçüde rafine edildiği (tam veya rafine tahıllar) ile ilgilidir.

Yüksek miktarda tam tahıl içeren düşük glisemik yüke sahip diyetler doğurganlık üzerinde olumlu etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (1), Karbonhidratlardan elde edilen enerji daha düşük semen hacmi ve kıvamı ile ilişkili olduğu belirtilirken (2) bir diğer çalışmada da infertil vakaların karbonhidrat, lif, folat, C vitamini ve likopen alımlarının önemli ölçüde düşük; protein ve toplam yağ alımlarının ise daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (6).

Patates öncelikle yüksek glisemik indeks ve glisemik yük özelliklerine sahip nişastalar içerir. Patates tüketim sıklığı son zamanlarda diyabet gelişimi riskinin artmasıyla pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (6) ve bunun semen parametreleri üzerinde zararlı bir etkisi vardır (6). Glikoz metabolizması spermatogenez için önemli olduğundan, aşırı patates ve diğer yüksek nişastalı glisemik gıdalar, glikoz metabolizması üzerindeki etkileri yoluyla sperm parametreleri üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. Nitekim, hipergliseminin olgun spermlerde sperm hareketliliğini ve döllemeyi etkilediği gösterilmiştir (6).

Glikoz taşıyıcı tip-2 (GLUT2) proteini vücuttaki glikoz seviyelerini etkiler ve GLUT2 (rs5400) genindeki varyasyon üretimini belirler. T aleli taşıyıcılarının, CC genotipi taşıyıcılarına kıyasla daha düşük bir duyarlılığa ve dolayısıyla daha yüksek glikoz tercihinine sahip olduğu gösterilmiştir (3). Şeker alımı günlük kalori alımına katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir ve aşırı obezite ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların gelişimini tetikleyebilir, Bu da doğurganlık üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (3).

Daha yüksek şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi, vücut kütlesi indeksi için ayarlama yapıldıktan sonra daha düşük sperm hareketliliği ve sperm sayısı ile ilişkilendirilmiştir (3). Bir şekerle tatlandırılmış içecek analogu ile beslenen erkek farelerin doğurganlık oranları, şekerle tatlandırılmış içecek analogu verilmeyen kontrollere kıyasla %25 azalmıştır (3). Asyalı erkeklerden oluşan geniş bir çalışmada, daha fazla tatlı atıştırılmalık ve şekerle tatlandırılmış içecek alımı daha düşük sperm sayısı ile ilişkilendirilmiştir (3). Ayrıca, 2.554 Danimarkalı erkekler üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, kendi bildirdikleri şekerle tatlandırılmış içecek tüketiminin sperm sayısı, konsantrasyonu ve morfolojisi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte, çalışmanın sonuçları, yüksek şekerle tatlandırılmış içecek tüketen bireyler arasında, kendi bildirdikleri daha yüksek kırmızı et ve alkol tüketimi de dahil olmak üzere daha kötü yaşam tarzı faktörlerinden de etkilenmiş olabileceği de değerlendirilmiştir (59). Erkeklerde aşırı şeker tüketiminin sağlık üzerindeki diğer etkileri arasında insülin direnci, oksidatif stres ve değişmiş hormon profili yer almaktadır ve bunların tümü kötü semen parametreleri ve infertilite ile bağlantılıdır (3). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda şekerle tatlandırılmış içecek alımı ile semen parametreleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (3).

Tam tahıllı buğday, DNA'nın metilasyonunda rol oynayan metiyonin, betain, kolin ve folat açısından zengin bir kaynaktır. Tam tahıllar ayrıca karbonhidrat alımını takiben kan glikozundaki hızlı artışları azaltabilen diyet lifi sağlar. Lif bakımından zengin diyetlerin insülin direnci ve tip 2 diyabet insidansı ile ters ilişkili olduğu bilinmektedir (3). Transkripsiyon faktörü-7 benzeri-2 (TCF7L2)

proteini, insülin salgılanmasını ve hepatik glikoz üretimini etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynar ve TCF7L2 geni tarafından kodlanır (3). TCF7L2 (rs12255372) geninin T aleline sahip olmak, TCF7L2 proteininin daha fazla ekspresyonu, bozulmuş insülin duyarlılığı ve dolayısıyla erkek doğurganlığı üzerinde zararlı etkileri olabilecek daha yüksek tip 2 diyabet gelişme riski ile ilişkilidir (23). Endokrin bir bozukluk olarak, tip 2 diyabet bir erkeğin hormon profilini spermatogenez, steroidogenez, sperm olgunlaşması ve ejakülasyonu olumsuz etkileyecek şekilde değiştirebilir (3). Glukoz taşıyıcı işlevi ve dolayısıyla glukozun biyoyararlanımı, sperm üretimi, olgunlaşması ve dölleme gibi süreçlerin ayrılmaz bir parçasıdır (3). Tip 2 diyabetin varlığı sperm hareketliliğini, DNA bütünlüğünü ve seminal bileşimi tehlikeye atarak (3) genel doğurganlığı olumsuz etkileyebilir (3). Sperm DNA hasarı diyabet kaynaklı oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna atfedilebilir (3), bu da zayıf implantasyon, embriyonik gelişim ve düşük klinik gebelik oranıyla sonuçlanabilir (3). Araştırmalar, tam tahıllar açısından zengin bir diyetin daha iyi sperm morfolojisi ve hareketliliğini desteklediğini göstermiştir (3).

Yüksek lifli diyetler daha fazla dışkı mikrobiyomu çeşitliliğini desteklemede önemli bir rol oynayabilir, ancak diyetin üreme mikrobiyomu üzerindeki doğrudan etkisine dair çok az kanıt vardır. Konakçı genetiğinin ve diyetin mikrobiyom gelişimini etkilediği bilinmektedir (3). Ayrıca, mikrobiyom çeşitliliği daha fazla olan bireylerde obezite, insülin direnci, enflamasyon ve dislipidemi daha az görülür (3). Diyet, üreme sağlığı ve mikrobiyom arasındaki etkileşimi inceleyen araştırmalara ihtiyaç vardır (3).

Gluten

Çölyak hastalığı (ÇH), yeterli olmayan insan lökosit antijenleri (HLA)-DQ2 ve -DQ8 gibi duyarlı genotiplere sahip bireylerde diyet glutenine karşı intolerans ile karakterize otoimmün aracılı bir ince bağırsak enteropatimidir (3). HLA gen bölgesindeki 6 SNP ile belirlenebilen DQ2 ve DQ8 risk varyantları, genel popülasyonun %30'u ile karşılaştırıldığında, ÇH'li kişilerin yüzde doksan dokuzunda bulunmaktadır (3). Gluten tüketildiğinde ÇH'nin maruz kaldığı otoimmün yanıtla ilişkili anti-sperm antikörleri ve hastalık nedeniyle bozulmuş beslenme durumu, azalmış sperm morfolojisi ve hareketliliğinin patogeneziyle ilişkili olabilir (3). Bağırsak, testosteronun dihidrotestosterona dönüştüğü bir bölgedir ve hormon metabolizmasını etkiler (3). Tedavi edilmemiş çölyak hastalığında, düşük testosteron seviyeleri ve ardından gelen hormon dengesizlikleri hipogonadizme (3) ve hipotalamik hipofiz direnci, oligospermi ve azospermiye neden olarak üreme işlevini bozabilir (3). Bununla birlikte, glutenin diyetten çıkarılmasıyla semen parametreleri artabilir ve doğurganlık

geri kazanılabilir (3). Erkeklerde tedavi edilmeyen CD'nin diğer sonuçları arasında mikro besin eksiklikleri yer almaktadır. Bunlar arasında folat, A vitamini, E vitamini, çinko ve selenyum sayılabilir ve bunların hepsi üreme sağlığının sürdürülmesinde ve doğurgan dokuların korunmasında önemli rol oynar (3). Daha fazla güçlendirilmiş, fonksiyonel glutensiz gıdalar piyasaya çıktıkça bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir ve bunlar glutensiz diyetle ilişkili mikro besin eksiklikleri riskini azaltabilir (3).

Kafein

Kafein alımının, muhtemelen spermatozoa DNA'sında anormallikleri tetikleyerek erkek üreme işlevini bozabileceği de öne sürülmüştür. Bununla birlikte, çoğu araştırma çalışması orta düzeyde kafein tüketimi ile erkek doğurganlığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermemektedir. Toplam 29.914 katılımcıyı içeren 57 kesitsel çalışmayı kapsayan meta-analizde, kokainin sperm kalitesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmamıştır (5). İlginç bir şekilde, 19.967 erkeği içeren 28 gözlemsel çalışmanın gözden geçirilmesi, kahve, çay ve kakao içeceklerinden elde edilen kafeinin semen kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Buna karşılık, bir dizi çalışmada, kafein içeren tatlı içecekler azalmış semen hacmi ve sayısının yanı sıra daha düşük sperm konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (4).

Erkeklerde kafein kan-testis bariyerini geçerek gonadal dokularda barınabilir ve semene atılabilir (3). Kafein tüketiminin anöploidi insidansında artış ve sperm hücrelerinde diğer DNA hasarları ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (3). Bazı çalışmalar kafeinin doğurganlık üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi bulamamış olsa da (3), diğerleri kafeinin sperm hareketliliği, sayısı ve morfolojisi üzerinde doza bağlı etkileri olduğunu bildirmiştir; öyle ki günde 1-2 fincan kahve tüketimi semen parametreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahipken, günde sıfır veya 2 fincandan fazla kahve tüketimi azalmış sperm hareketliliği ve sayısının yanı sıra kötü morfoloji ile ilişkilendirilmiştir (3). Bununla birlikte, daha yüksek kafein alımı (>175 mg/gün) erkeklerde semen hacmi ve dolaşımdaki testosteron ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (3).

Yetişkinlerde kafein alımı semen kalitesiyle net bir ilişki göstermemiştir, ancak yüksek kafein alımı daha yüksek plazma testosteron seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (6). Erkeklerde temel hipotez, yüksek testosteron seviyelerinin endokrin sistemi bozabileceği ve sperm üretimi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceğidir (6). Florack ve arkadaşları, ağır kafein tüketicilerinin (≥ 7 fincan/gün) diğer gruplara kıyasla daha düşük doğurganlık yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir.

Araştırmacılar tarafından 2607 sağlıklı birey (2593 erkek) üzerinde yapılan çalışmada, ağır çay içicisi olan bireylerin (kafein içeriğinden bağımsız olarak) doğurganlıklarının azaldığı görülmüştür (6).

Ölçülü bir şekilde kahve alımının (günde 3 ila 4 fincan) kişinin sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (1). Bununla birlikte, daha yüksek dozlarda, sperm kalitesini, etkileyerek doğurganlığı etkileyebileceği bildirilmiştir (1). Kuzey Amerika'da 2.135 gebelik planlayıcısını içeren prospektif bir kohort çalışması, kafeinli soda alımının erkeklerde doğurganlıkla ters doz-yanıt ilişkisine sahip olduğunu göstermiştir [Kafeinsiz kahve ve bitkisel/kafeinsiz çay hafifçe azalmış doğurganlık ile ilişkilendirilirken, kafeinsiz soda ilişkilendirilmemiştir (1). Araştırmacılar kafein alımının sperm DNA'sını olumsuz etkileyebileceğini ve dolayısıyla erkek doğurganlığını etkileyebileceğini bulmuştur. Farklı araştırmacılar tarafından 171 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, artan testosteron seviyeleri artan kafein alımıyla ilişkilendirilmiş, ancak semen kalitesi üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. Ayrıca, bu çalışma sadece erkeklerin kafein alımının Yardımcı Üreme Teknikleri sonrası canlı doğum ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. Özetle, mevcut verilere dayanarak, kafeinin semen parametreleri ve erkek doğurganlığı üzerindeki etkisine dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır (1). Bunun nedeni kısmen kafein metabolizmasındaki genetik farklılıklar olabilir. Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) geni, vücuttaki kafein metabolizmasının %95'inden sorumlu olan CYP1A2 enzimini kodlamaktadır (3). rs762551'in CA veya CC genotiplerine sahip bireyler popülasyonun yaklaşık %60'ını oluşturur (3) ve kafeini AA genotipine sahip olanlara göre daha yavaş metabolize ettikleri bilinmektedir (3). Yüksek tüketimle birlikte kafeinin kan dolaşımından daha yavaş temizlenmesi, kalp krizi de dahil olmak üzere bir dizi olumsuz sağlık sonucu riskinin artmasıyla ilişkilidir (65). Erkeklerde daha yüksek kafein alımı ile daha düşük doğurganlık arasında bir ilişki olabilir (3), ancak katılımcıların CYP1A2 genotipinin analizini içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

Sigara ve Alkol

Araştırmacılar hem sigara hem de esrar açısından sigara içmenin erkek doğurganlığı üzerindeki olumsuz etkilerine ilişkin tutarlı bir görüş ortaya koymaktadır [4]. Ara sıra alkol almanın semen kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi yok gibi görünmektedir; ancak günlük alkol tüketimi hem semen hacminin hem de sperm morfolojisinin bozulmasına neden olmaktadır (4). Alkolün, normal alım aralıklarında semen kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı, karaciğer hastalığı ile ilişkili seviyelerde alkol alımının önemli etkiye sahip olduğunu da bildiren yayınlar vardır (7).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar alkol tüketimi ve üreme fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bunların çoğu, infertil erkeklerden oluşan seçilmiş küçük popülasyonlarda gerçekleştirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (6). 15 kesitsel çalışmanın yakın tarihli bir incelemesi, alkol tüketiminin semen hacmi ve morfolojisi üzerinde, ara sıra değil, çoğunlukla günlük tüketicilerde zararlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu, ılımlı bir alkol tüketiminin semen kalite parametrelerini olumsuz etkilememesi gerektiğini düşündürmektedir (6). Aşırı alkol alımı ile bazı semen kalitesi parametreleri arasında pozitif bir ilişki, hepsi olmasa da bazı kesitsel ve vaka kontrol çalışmalarında da gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, sperm parametreleriyle ilgili olarak, alkollü değerlendiren prospektif bir çalışma, alkol tüketimi ile sperm konsantrasyonu ve hareketliliği arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir (6) Çeşitli çalışmalarda şu şekilde sonuçlar bildirilmiştir; Alkol tüketimi dölleme oranını düşürür ve doğurganlığı olumsuz etkiler. Orta düzeyde alkol tüketimi serum testosteron düzeylerini olumlu etkiler ve semen kalitesine zarar vermez. Alkol tüketimi düşük sperm hacmi ve yüksek sperm DNA fragmentasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Günde 2-3 birim alkollü içecek içen infertil erkekler, ara sıra içenlere (haftada <3 birim) kıyasla daha kötü semen kalitesine sahiptir. Alkol tüketimi çoğu semen özelliğinin bozulması ile ilişkilidir. Alkol tüketimi morfolojik olarak anormal sperm sayısını artırmaktadır (2). Araştırmacılar, alkol tüketiminin semen hacmi ve morfolojisi üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu, özellikle de günlük değil, ara sıra alkol tüketenlerde olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, farklı araştırmacılar da günlük içici grubundaki infertil hastaların diğer gruplara (ara sıra) kıyasla daha kötü semen kalitesine sahip olduğunu bulmuştur (1). Yapılan daha yeni bir çalışmada, YÜT uygulanan infertil çiftlerin erkek partnerlerinde orta düzeyde alkol tüketiminin semen kalitesiyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, ara sıra alkol alımı semen kalitesini etkilemiyor gibi görünürken, günlük tüketim meni ve morfoloji hacmi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (1).

Antioksidanlar

Antioksidanlar [E vitamini, C vitamini, β -karoten, L-karnitin (LC), N-asetil sistein, ko-enzim Q10 (CoQ10), çinko (Zn), selenyum (Se), folik asit (Fa) ve likopen] mevcut serbest radikalleri temizleyerek hücrelerin oksidasyonunu engelleyen maddelerdir. Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren ve hücrelere zarar veren oldukça reaktif moleküllerdir. Yapılan bir çalışmada, antioksidan seviyesinin azalmasının oksidatif strese artışa neden olduğunu, bunun da sperm membran lipid peroksidasyonuna, hareketliliğin azalmasına, spermin DNA hasarına, zayıf gebeliğe ve ART sonuçlarının

azalmasına yol açtığını göstermiştir (1). İnfertilite tedavisi gören çiftlerdeki 171 erkek üzerinde yapılan yeni bir prospektif kohort çalışmasında, erkeklerin β -karoten ve C vitamini alımının döllenme oranı ile pozitif ilişkili olduğu, ancak daha yüksek gebelik veya canlı doğum oranlarına dönüşmediği görülmüştür (1). Benzer şekilde, bir başka çalışmada antioksidan takviyesinin erkek doğurganlığı üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bulmuştur (1). Ayrıca, araştırmacılar tarafından yapılan bir diğer çalışma, antioksidan takviyesinin (özellikle C vitamini, E vitamini ve CoQ10 kombinasyonu) infertil erkeklerde semen parametrelerini etkili bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir (1). Bununla birlikte, yüksek alımın antioksidanların redüktif strese yol açabileceği bildirilmiştir (1). Hücreler için oksidatif stres kadar riskli olabilir ve kanser ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların nedeni olabilir (1).

Oksidatif stres erkek infertilitesinin altında yatan birincil faktör olma eğiliminde olsa da antioksidan tedavinin etkinliği üzerine yapılan çalışmaların hala çelişkili olduğu vurgulanmalıdır. Oral antioksidan takviyesinin semen kalitesini değerlendiren parametreleri iyileştirdiği ve daha az DNA hasarı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, antioksidan takviyesinin pozitif gebelik sonuçları ve canlı doğum oranı üzerindeki etkisini değerlendiren güvenilir bir çalışma mevcut değildir (4). Antioksidan takviyesini takiben canlı doğum oranını içeren 7 randomize çalışmaya dayanarak, infertil erkeklerde bu tür bir takviyenin canlı doğum oranını artırabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmaların belirsiz olduğunu ve yüksek hata riskine tabi olduğunu vurgulamaktadır (4). Bu nedenle, diğer araştırmalarda da antioksidanların etkinliği, güvenliği ve önerilen dozları hakkında daha kaliteli ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Meyve, sebze ve yenilebilir bitkilerden izole edilen birçok diyet doğal polifenolün (çoğunlukla flavonoidler) mitokondriyal metabolizma ve biyogenezin yanı sıra ROS homeostazını modüle ettiği gösterilmiştir (5). Mitokondriyal fonksiyonun bu bitki biyoaktif molekülleri tarafından modülasyonu, erkek üreme performansının iyileştirilmesi için önemli olabilir (5). Meyve ve sebzeler su, antioksidan vitaminler (özellikle C vitamini, A vitamini, β -karoten ve polifenoller, aynı zamanda diğer fitokimyasallar), antioksidan özelliklere sahip bazı mineraller (potasyum ve magnezyum), folat ve lif bakımından zengindir. Spermatozoada antioksidan durum ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi arasında doğrudan bir ilişki vardır (6). Buna ek olarak, yüksek ROS konsantrasyonları sperm DNA'sını ve dolayısıyla sperm hareketliliğini, canlılığını ve konsantrasyonunu olumsuz etkilemekte, aynı zamanda düşüklere ve yavrularda gelişimsel anormalliklere neden olmaktadır (6). Özellikle selenyum, çinko, ω -3 yağ asitleri, CoQ10 ve karnitinler gibi bazı

antioksidanlarla diyet takviyesi ve bu takviyeler açısından zengin bazı gıdalar, sperm kalitesi parametrelerini faydalı bir şekilde modüle edebilir ve erkek doğurganlığını etkileyebilir (8).

Çinko

Çinko, erkek doğurganlığı bağlamında temel elementi oluşturmaktadır. Hem seminal plazma hem de prostat bezi yüksek içeriği ile karakterize edilir (4). Semendeki uygun çinko seviyesi, spermatozoa üretimi, doğru morfolojilerinin korunması, sperm sayısı ve işlevi ve dolayısıyla döllemenin düzgün seyri için gereklidir. Ayrıca, testiküler gelişim ve steroidogenezin uygun seyri çinkoya bağlıdır- bu elementin eksikliği hipogonadizm ve az gelişmiş sekonder cinsel özellikleri olan hastaların yanı sıra oligospermi, astenozoospermi ve azospermi hastalarında da görülür (4).

Menideki uygun çinko konsantrasyonları, ejakülatta daha yüksek spermatozoa konsantrasyonları, daha yüksek hareketlilik, canlılık ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazı (NADPH oksidaz) inhibe ederek aşırı miktarda süperoksit anyonları nedeniyle artan antioksidan aktivite ile ilişkilidir [99]. Testisteki çinko, spermatozodaki genomun bütünlüğünü ve doğru yapısını koruyarak spermatogenez ve spermatozoa fizyolojisi için çok önemlidir (4). Ayrıca, araştırmacılara göre çinko, spermi bakteriyel ve kromozom hasarından korumada etkilidir. Güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle, semen plazmasındaki yeterli miktarda çinko koruyucu etkiler gösterir (4).

Zn, protein ve DNA sentezinde, bağışıklık fonksiyonunda ve hücre bölünmesinde önemli bir rol oynar (1). Zn süperoksit anyonlarını temizleyerek bir antioksidan görevi görür, ancak yüksek miktarlarda takviye edildiğinde mitokondriyal oksidatif strese neden olan bir prooksidana dönüşebilir (1). Bazı çalışmalar, infertil erkeklerin seminal plazmasındaki Zn seviyesinin normal erkeklere göre oldukça düşük olduğunu göstermiştir (1). Ayrıca, Zn takviyesinin infertil erkeklerin sperm kalitesini büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bunun nedeni, bu mineralin spermdeki DNA sentezindeki önemi olabilir. Bununla birlikte, seminal plazma Zn konsantrasyonundaki değişikliğin erkek infertilitesinden mi kaynaklandığı yoksa tam tersi mi olduğu net değildir (1).

Selenyum

Se, gıdalarda ve diyet takviyelerinde doğal olarak bulunan bir eser elementtir. Se, üreme ve DNA sentezi için önemli antioksidan özelliklere sahip selenoproteinlerin bir bileşenidir (1).

Bir diğer önemli mikroelement de glutatyon peroksidazın bir bileşeni olan ve böylece enzimatik antioksidan aktiviteyi artıran selenyumdur (4). Çeşitli çalışmalarda, infertil erkeklerin semeninde sağlıklı popülasyona kıyasla daha düşük selenyum seviyeleri bulunmuştur. Bununla birlikte, selenyumun hem eksikliği hem de fazlalığı fertilitate bozukluklarına ve anormal semen parametrelerine neden olabilir [81,101-105]. Ayrıca, selenyum sperm DNA'sı üzerindeki oksidatif strese karşı koruyucu bir etkiye sahiptir ve aynı zamanda hareketliliği ve sperm canlılığını artırır (4). Normal spermatogenez sırasında, glutatyon peroksidazın yanı sıra, selenoprotein P anahtar unsurdur. Aslında, en fazla selenyum miktarı testiste bu formda bulunur (4).

A Vitamini

A vitamini hem erkek hem de kadın üreme sağlığında önemli bir rol oynamaktadır. A vitamini, reaktif oksijen türleri (ROS) aktivitesine aracılık eden bağışıklık sistemini destekler ve böylece gonadları ve üreme dokularını oksidatif stresten korur (2). Bir başka A vitamini metaboliti olan retinoik asit, sperm morfolojisi ve konsantrasyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkisi yoluyla erkek doğurganlığında rol oynayabilir. Retinoik asit erken gelişim sırasında ve çocukluk boyunca spermatogenezini indükler (3). Normozoospermisi olan erkeklerde oligospermi, astenozoospermi ve azoospermisi olanlara kıyasla daha yüksek serum retinolü gözlenmiştir (3). Retinoik asit eksikliğinde, kantestis bariyeri (BTB), immünolojik BTB'nin arkasında meydana gelen mayoz I/II ve mayoz sonrası spermatid gelişimini durdurarak tehlikeye girer (3).

A vitamini eksikliği epididim, prostat ve seminal vezikülün seminfer epiteline zarar vererek spermatogenezin sona ermesine neden olur (3). A vitamini eksikliğinin spermatogenezin erken durmasına yol açmasına rağmen, yakın zamanda yapılan bir çalışmada uzun süreli kronik aşırı A vitamini alımının farelerde sperm üretimini, morfolojisini, hareketliliğini ve canlılığını bozduğu bulunmuştur (3).

Magnezyum, Kalsiyum, Bakır, Manganez

Kalsiyum spermin hareketliliğini, hiperaktivasyonunu ve kapütülasyonunu ve nihayetinde akrozom reaksiyonunu etkileyerek spermin oosit içine girmesine yol açar. Ek olarak, bakır da spermin düzgün çalışması için gereklidir ve manganez spermin hareketliliğini ve dölleme sürecini etkiler. Bununla birlikte hem manganez hem de bakır aşırı miktarlarda sperm üzerinde olumsuz bir etki gösterir (4).

Kalsiyum vücutta kemik sağlığı, kalp fonksiyonu, kan pıhtılaşması ve kas kasılmalarının desteklenmesi gibi çeşitli fonksiyonlar için önemlidir (3). Ayrıca

D vitamini homeostazı, enflamasyon ve döllenmeyi kolaylaştırma üzerindeki etkileri nedeniyle üreme sağlığında da rol oynar (3). Dolaşımdaki kalsiyum seviyeleri ve dolayısıyla üreme dokuları için mevcut kalsiyum kısmen bireysel genetik farklılıklar tarafından belirlenebilir. GC geni, D vitamini emilimini ve taşınmasını düzenlemeye yardımcı olan D vitamini bağlayıcı proteini kodlar. D vitamini metabolizması ve homeostazı için gerekli olduğundan, bu durum dolaşımdaki kalsiyum seviyelerini etkiler. GC rs7041'in G aleline ve GC rs4588'in C aleline sahip bireyler nüfusun yaklaşık %60'ını etkilemektedir (3), dolaşımdaki D vitamini düşüklüğü açısından daha yüksek risk altındadır. Düşük dolaşımdaki kalsiyum ile ilişkilendirildiğinde, kalsiyum alımı düşüktür (3). Erkeklerde kalsiyumun sperm hareketliliğini düzenlediği ve etkili döllenmeye olanak tanıyan akrozom reaksiyonunun tetiklenmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir (3). Epididimal ve prostat sıvısı, serumda bulunan kalsiyum miktarının 2-3 katını içerir (3), bu da sperm gelişimi ve işlevindeki önemini göstermektedir. Kalsiyumun erkeklerde doğurganlığı hangi mekanizma aracılığıyla düzenlediği tam olarak bilinmemekle birlikte, hipokalsemik hale gelen D vitamini eksikliği olan farelerin sadece kalsiyum takviyesiyle doğurganlık yeteneklerini geri kazanabildikleri gösterilmiştir (3). Bunun nedeni kalsiyumun sperm olgunlaşması, hareketliliği, morfolojisi ve genel işlevi üzerindeki olumlu etkisi olabilir (3).

B12 Vitamini

B12 vitamini veya kobalamin, DNA sentezinde ve hem yağ asidi hem de amino asit metabolizmasında bir ko-faktör olarak görev yapan suda çözünür bir vitamindir (1). Son 20 yılda, çalışma bulguları B12 vitamininin sperm sayısını, hareketliliğini artırarak ve sperm DNA hasarını en aza indirerek semen kalitesini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (1).

İnsanlarda, fukoziltransferaz 2 (FUT2) enzimi FUT2 geni tarafından düzenlenir ve B12 vitamini homeostazından ve vücutta taşınmasından sorumludur. FUT2 genindeki varyasyon, dolaşımdaki farklı B12 vitamini seviyeleri ile ilişkilidir. Gerçekten de FUT2'nin GG varyantı (rs602662) daha düşük plazma B12 vitamini ile bağlantılıdır (3) ve nüfusun yaklaşık %50'sinde gözlenmiştir (3). Diyetle alınan B12 vitamini doğal olarak yalnızca hayvansal gıda kaynaklarından elde edildiğinden, vejetaryenler ve veganlar takviye almadıkları takdirde B12 vitamini eksikliği riski altındadır ve bu risk FUT2 rs602662 için GG genotipine sahip olanlar arasında daha da yüksektir (3). Dolayısıyla, B12 vitamini alımı ve doğurganlık arasındaki ilişkiye kısmen FUT2 genotipi aracılık ediyor olabilir. Dolaşımdaki B12 vitamini seviyeleri ayrıca sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi ve sperm DNA hasarı ile

de ilişkilidir (3). Düşük plazma B12 vitamini seviyeleri erkek infertilitesi ile ilişkilendirilmiştir (3). İnsanlarda diyetle alınan B12 vitamininin semen parametreleri üzerindeki rolü hakkında çok az çalışma bildirilmiştir (3).

Vitamin D

D vitamini, çok az gıdada doğal olarak bulunan, diğerlerine eklenen ve besin takviyesi olarak temin edilebilen yağda çözünen bir vitamindir. Ayrıca güneş ışığından gelen ultraviyole ışınları cilde çarptığında ve D vitamini sentezini tetiklediğinde endojen olarak üretilir. D vitamini kemiklerin, dişlerin ve kasların sağlıklı kalması için vücuttaki kalsiyum ve fosfatın düzenlenmesine yardımcı olur. D vitamini semen kalitesini olumlu yönde etkiler ve D vitamini takviyesi, D vitamini eksikliği, astenozoospermi (sperm hareketliliğinin azalması) ve Yardımcı Üreme Tedavisine kayıtlı çiftlerden subfertil erkeklerde sperm hareketliliğini artırabilir (1). İnsanlarda yapılan çalışmaların çoğu, D vitamini eksikliğinin kadın ve erkek doğurganlığını bağımsız olarak etkilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, girişimsel çalışmalardan elde edilen güçlü ve kesin kanıtlar hala bulunmamaktadır çünkü çalışmaların çoğu en iyi D vitamini dozu ve süresi açısından büyük farklılıklar göstermektedir (3).

Koenzim Q10 (CoQ10)

CoQ10, aerobik hücresel solunumdan adenozin trifosfat moleküllerinin üretilmesinden sorumlu elektron taşıma zincirinin bir bileşenidir. Şimdiye kadar, erkekler üzerinde yapılan çalışmalar genellikle CoQ10 takviyesi ile testosteron seviyeleri arasında önemsiz bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (1). Diğer taraftan Koenzim Q10 semen kalitesi açısından da önemli olabilir, çünkü indirgenmiş formunda, ubikinol ve ubisemikinon radikali olarak, antioksidan bir etkiye sahiptir ve sperm hareketliliği de dahil olmak üzere tüm enerji bağımlı süreçlerde yer alır. Dikkat çekici bir şekilde, ubikinon, vitaminC ve vitamin E gibi diğer antioksidanları yeniden üretebilmektedir (4). Meta analiz temelinde, koenzim Q10 alan hastalar semende bu maddenin daha yüksek bir seviyesinin yanı sıra plaseboya kıyasla artan bir konsantrasyon ve daha iyi sperm hareketliliği göstermiştir. Bununla birlikte, diyetle verilen koenzim Q10'un yeterli olmaması ve semen kalitesi parametrelerinin iyileştirilmesiyle sonuçlanmaması mümkündür, bu nedenle takviye önerilmektedir (4).

Demir (Fe)

Demir, ejakülat akışkanlığı ve sperm pH'ının işlevsel bir aralıkta tutulması için gereklidir (158). Ayrıca Sertoli ve Leydig hücreleri, gelişmekte olan sperm için bir demir taşıma proteini olan ferritin kaynağıdır. Ferritin ayrıca

testis dokusunu da korur (3). Ayrıca, mitokondriyal redoks reaksiyonları spermatogenezi destekleyen ve sperm hareketliliğine katkıda bulunan ATP'yi oluşturur, ancak gerçekleşmesi için oksijen gerekir (3). Düşük serum demirinin bir belirtisi olan demir eksikliği anemisi, dolaşımdaki oksijen taşımının azalmasına neden olur ve bu nedenle testisler için hipoksik bir ortam yaratır (3). Orak hücre hastalığı gibi düşük serum demirine yol açan sağlık koşullarına sahip bireyler genellikle doğurganlıktan ödün verirler; bu duruma sahip erkeklerin ejakülat hacmi, sperm yoğunluğu, hareketliliği ve morfolojisinin azaldığı bilinmektedir (3). Bununla birlikte, doğurganlık parametrelerindeki bozulmayı yalnızca düşük serum demirine bağlamak zordur. Diyetle alınan demir bireysel demir durumuyla ilişkili olsa da bireysel varyasyon kısmen vücutta demir emilimini ve taşınmasını düzenleyen genler, özellikle de Tmprss6, Tfr2 ve Tf genleri tarafından kontrol ediliyor olabilir (3).

Aşırı demir yükü, erkek üreme sistemi üzerinde zararlı etkiler için risk oluşturmaktadır. Seminal plazmadaki aşırı demir seviyeleri teratozoospermi ve hareketliliğin azalması ile ilişkilendirilmiş olup, önerilen mekanizma lipid peroksidasyonuna yol açan reaktif oksijen türlerinin seviyelerinin artmasıdır (3). Ayrıca, yüksek testiküler demir seviyeleri bozulmuş spermatogenez (3) ve spermde doğrudan hasar (165) ile ilişkilidir. Hipofiz bezindeki demir birikintileri testosteron seviyelerinin düşmesine neden olabilir (166). Ayrıca, yüksek miktarlardaki herhangi bir antioksidan pro-oksidatif etkiler gösterebilir. Demir, sperm DNA'sında oksidatif hasara neden olabilir (3) ve aşırı miktarda spermatogenezi ve doğurganlığı bozabilir (3). Aşırı demir yükü riskini artıran genetik varyantlara sahip olanlar demirden zengin gıdaları aşırı tüketmemeleri ve bir asidin varlığı demiri daha çözünür demir formunda (Fe^{2+}) tutmaya yardımcı olduğundan demir ve C vitamini içeren gıdaları birleştirmekten kaçınmaları tavsiye edilmektedir (3). Ayrıca, aşırı demir yüklenmesi riski taşıyan bireylere, daha az etkili bir şekilde emilen demire doğru diyet değişiklikleri yapmaları önerilebilir. Hem düşük demir durumu hem de aşırı demir yüklenmesi üreme sistemini olumsuz etkileyebilecek durumlardır. Diyet ve genetik faktörlerin izlenmesi demir homeostazının sağlanmasına yardımcı olabilir (3).

E Vitamini

E vitamini memeliler tarafından sentezlenmez ve en aktif formu alfatokoferol olan bir grup lipitte çözünen bileşiği (tokoferoller ve tokotrienoller) içerir. E Vitamini bitki bazlı yağlarda, kabuklu yemişlerde, tohumlarda, meyvelerde ve sebzelerde bulunur ve antioksidan görevi görerek organizmayı oksidatif strese karşı korur, dolayısıyla sperm membranlarının

ROS ve lipid peroksidasyonuna karşı korunmasında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle, E Vitamininin mitokondri aktivitesini iyileştirerek sperm ve mitokondriye verilen zararı azalttığı öne sürülmüştür (5).

E vitamini veya alfa tokoferol, hücre zarında bulunan ve erkeklerde üreme işlevini destekleyen hayati bir antioksidandır. E vitamini ile zenginleştirilmiş diyetlerle beslenen insan ve farelerde α -tokoferol metabolizmasında bireyler arası değişkenlik olduğu gözlemlenmiştir (3). E vitamininin biyoyararlanımı yaş, cinsiyet, emilim, katabolizma ve K vitamini gibi diğer besin maddelerinin varlığına göre değişmektedir (3). E vitamini durumundaki varyasyonla ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) sitokrom P450 4F2 (CYP4F2), HDL için doku alımında rol oynayan bir plazma membran reseptörü (SCARB1) ve APOA5'teki genetik varyansı kodlamaktadır (3).

Erkeklerde sperm membranları kolesterol, fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşur (3). Bu bileşenlerin uygun dağılımı ve oranı, spermin işlevi ve canlılığının ayrılmaz bir parçasıdır. Bir antioksidan ve sperm membran lipidlerinin koruyucusu olarak E vitamini, spermin hareketliliğini ve uygun morfolojisini (24) ve akrozom reaksiyonu içinde döllenmeyi (3) teşvik etmede önemlidir. Diyetle alınan E vitamini hem serum hem de seminal alfatokoferol seviyeleri ile ilişkilidir (3) ve bu seviyeler doğurganlık (3) ve normal sperm parametreleri (3) ile pozitif ilişkilidir. Araştırmalar, E vitamini ve selenyum takviyesinin bir sonucu olarak sperm hareketliliğinin arttığını ve spermde lipid peroksidasyonunun azaldığını göstermiştir (3), bu da daha yüksek klinik gebelik şansı ile ilişkilendirilmiştir (3). E vitamini durumunu öngören genetik faktörlerin kombinasyonu ve bunun semen parametreleri ve doğurganlık üzerindeki etkisi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (3).

Vitamin C

E Vitamininden farklı olarak, C Vitamini (askorbik asit) suda çözünen çok güçlü bir antioksidan moleküldür ve E vitamini geri dönüşümünde de rol oynar. Portakal, limon, misket limonu, greyfurt, kavun, mango, papaya gibi birçok taze meyvede ve bunların sularında bulunur. Askorbik asit takviyesinin sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri üzerine, C vitamini uygulamasının seminal kaliteyi artırdığını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5). Bu etkiden sorumlu mekanizma, testislerin mikro çevresini değiştiren ve sperm hareketliliği için gereken enerji üretimini artıran oksidatif stresin azaltılmasını ve antioksidan durumun iyileştirilmesini içerir (5).

C vitamini veya askorbik asit, doku ve hormon gelişimine yardımcı olmak, enzimler için bir ko-faktör olarak hareket etmek ve güçlü bir antioksidan olarak rolü aracılığıyla oksidatif hasarı azaltmak gibi çeşitli fizyolojik işlevlere sahiptir

(3). GSTT1 genotipi, diyetle alınan C vitamini ile dolaşımdaki askorbik asit arasındaki ilişkiyi etkiler. Diyetle alım seminal askorbik asit konsantrasyonlarını etkilediğinden, C vitamini alımı sağlıklı semen parametreleriyle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (83). Seminal askorbik asit konsantrasyonları serum askorbik asidin 10 katına kadar çıkabilir (3) ve yeterli olduğunda sperm DNA'sındaki oksidatif hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (3). Askorbik asit, seminal antioksidan aktivitenin %65'ini oluşturabilir (3) ve spermin gelişebileceği ve çoğalabileceği bir ortamı teşvik ederek, yapısal ve işlevsel kusurları en aza indirerek spermin bütünlüğünü ve yapısını etkiler (86). C vitamininin sperm kalitesine faydası olmadığını gösteren bazı çalışmalara rağmen (92-94), diğer çalışmalar C vitamini alımı, serum ve semen askorbik asit konsantrasyonları ile semen hacmi ve sperm konsantrasyonu, sayısı, hareketliliği ve morfolojisi ve genel doğurganlık gibi sağlıklı semen parametreleri arasında pozitif bir ilişkiyi desteklemiştir (3). Diyetle daha yüksek C vitamini alımı, sperm DNA hasarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (3) ve düşük seminal C vitamini seviyeleri, infertil erkeklerde daha yüksek sperm DNA fragmentasyonu ile ilişkilendirilmiştir (3).

Glutasyon S-transferazlar veya GST'ler olarak adlandırılan enzimler, glutasyon-askorbik asit antioksidan döngüsünün sürdürülmesinden sorumludur. GSTT1 enzimi dehidroaskorbik asidin askorbik aside dönüştürülmesine yardımcı olur ve glutasyon S-transferaz T1 geni (GSTT1) tarafından kodlanır. GSTT1'in delesyon varyantı için homozigot olan bireyler, C vitamini için önerilen günlük ödeneği (RDA) karşılamadıklarında eksik olma riski çok daha yüksektir (3). GSTT1 genindeki varyasyon, C vitamini eksikliğine yatkınlığı etkilemektedir (3). C vitamininin erkek doğurganlığı üzerindeki faydalı etkilerine dair kanıtlara rağmen, aşırı miktarda C vitamini tüketmek, bir pro-oksidan olarak hareket ederek oksidatif stresi teşvik etme riski taşımaktadır. Bu etkinin hangi konsantrasyonlarda ortaya çıktığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (3).

Diğer Antioksidanlar

L-karnitin takviyesi de önemli olabileceği bildirilmiştir (4). Uzun zincirli yağ asitlerini mitokondriye taşıyarak sperme enerji sağlanması açısından sperm olgunlaşması ve hareketliliği ile spermatogenez üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (4).

Karotenoid ailesine ait güçlü bir antioksidan olan ***likopen*** umut verici sonuçlar vermektedir. Likopenin lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını azalttığı, bağışıklık sistemini güçlendirdiği, sperm sayısını ve canlılığını artırdığı belirtilmektedir (4). Araştırmacılar likopen tüketimi ile normal sperm

morfolojisi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (4) Likopen, domates ve çeşitli kırmızı meyvelerde sıklıkla bulunan, bilinen antioksidan ve serbest radikal süpürücü aktivitelere sahip lipofilik kırmızımımsı bir karotenoiddir (5). Likopenin lipid peroksidasyonu, antioksidan enzim aktiviteleri ve Krebs döngüsü aktivitesinin bir modülatörü olması nedeniyle testiküler mitokondriyal fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (5). Bu kanıt, artan mitokondriyal membran lipid peroksidasyonunun mitokondriyal işlevselliği bozmaya katkıda bulunabileceği durumlarda likopenin mitokondriyal solunum verimliliğini ve ardından sperm kalitesini iyileştirebileceğini düşündürmektedir (5).

Kolin, karaciğer, yumurta ve buğday tohumu gibi hayvansal ürünlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan, diyetteki çeşitli gıdalarda bulunan temel bir besindir (3). Diyet kaynaklarında, vücuttaki emilim ve metabolizmayı etkileyen hem hidrofilik hem de lipofilik formlarda bulunur (3). Erkek ve kadınlarda yeteri kadar alınması tavsiye edilir. Kolin, DNA metilasyonu için önemli bir tek karbon (1C) birimi kaynağıdır (3) ve gen ifadesinin düzenlenmesinin yanı sıra lipoproteinlerin ve membran fosfolipidlerinin biyosentezi için kritik öneme sahiptir (3). Kolin metabolize eden kolin dehidrogenaz (CHDH) genindeki tek nükleotid polimorfizmleri daha yüksek infertilite riski ile ilişkilidir (3).

Betain, deniz ürünlerinde ve tam buğday ürünlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan doğal olarak oluşan bir amino asittir (3). Bu besin, hücreleri ozmolarite ve sıcaklıktaki farklılıklar da dahil olmak üzere çevresel stres faktörlerinden koruma işlevi görür ve Hcy-Met döngüsünde bir metil donörüdür (3). Hayvan çalışmalarında betain tüketiminin sperm yoğunluğunu artırdığı ve spermatozoa kalitesini iyileştirdiği ve bu etkilerin bir spermatogenik döngüden daha kısa bir zaman aralığında meydana geldiği gösterilmiştir (3).

Quercetin, bitki ve sebzelerde yaygın olarak bulunan diyetle elde edilen bir biyoflavonoiddir ve güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle erkek doğurganlığı çalışmaları alanında büyük ilgi görmüştür. Bununla birlikte, literatürde bu flavonoidin hem antioksidan hem de prooksidan özelliklerini vurgulayan ve "erkek üreme işlev bozukluğunda quercetin paradoksuna" yol açan tartışmalı raporlar mevcuttur. Çelişkili biyolojik etkiler, sperm hücrelerinin quercetin'e verdiği bifazik konsantrasyona bağlı yanıtla açıklanabilir (5).

Resveratrol, birçok (70'ten fazla) bitki türünde ve kırmızı şarapta bulunan ve en çok araştırılan doğal polifenolik bileşiklerden biridir. Bazı çalışmalar resveratrolün insanlarda semen kalitesini artırdığını ve erkek üreme fonksiyonunun bir düzenleyicisi olarak hareket ettiğini bildirmiştir [97,98]. Resveratrolün mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkileri farklı deneysel

modellerde araştırılmış ve düşük konsantrasyonlarda antioksidan özelliklere sahip olduğu, yüksek konsantrasyonlarda ise pro-oksidan özelliklerinin sperm mitokondrisi üzerindeki zararlı etkilerden sorumlu olabileceği gösterilmiştir (5).

Astaksantin, çeşitli mikroorganizmalarda ve deniz organizmalarında bulunan, güçlü antioksidan özelliklere sahip bir ksantofil karotenoiddir, lipid peroksidasyonunu önlemede E vitamininden 100 kat ila 500 kat daha etkilidir. Astaksantin sperm parametreleri ve doğurganlık üzerinde olumlu bir etkisi olduğu öne sürülmüştür (5).

Birçok antioksidanı birleştiren bir takviye özellikle faydalı görünmektedir. Şimdiye kadar bu konuya odaklanan tüm makaleler, çoklu antioksidanların sperm parametreleri üzerindeki yararlı sonuçlarını göstermiştir (4). Hem monoterapide hem de kombine takviyede en sık kullanılan antioksidanlar arasında E ve C vitamini, karnitin, koenzim Q10, çinko, selenyum, folik asit ve N-asetilsistein bulunur. Antioksidan potansiyeli yüksek ürünlerin tüketiminin trans yağların sperm kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini de en aza indirebileceğini vurgulamakta fayda vardır (4).

SONUÇ

Bu derlemede elde edilen bilgiler kapsamında beslenme durumunun erkek üreme yeteneğinde önemli bir rol oynadığını ve erkek üreme potansiyelini hem olumsuz hem de olumlu yönde etkileyebileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; günümüzde görülme sıklığı katlanarak artan erkek infertilitesinde diyetin rolünün önemi nedeniyle, erkek üreme potansiyelini korumaya yönelik sağlıklı bir beslenme düzenine sahip bir yaşam tarzına sahip olunmasını tavsiye edebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1) Antoine Aoun, Veronique El Khoury, and Roubina Malakieh, Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility? *Nutr. Food Sci.* 2021;26(2):109-120, <https://doi.org/10.3746/pnf.2021.26.2.109>, ISSN 2287-8602
- 2) Çekici H (2018) Current Nutritional Factors Affecting Fertility and Infertility. *Ann Clin Lab Res* Vol.6: No.1: 225. DOI: 10.21767/2386-5180.1000225
- 3) Shelley M. Vanderhout, Matineh Rastegar Panah, Bibiana Garcia-Bailo, Patricia Grace-Farfaglia, Konrad Samsel, Judith Dockray, Keith Jarvi, Ahmed El-Soheemy, Nutrition, genetic variation and male fertility, *Transl Androl Urol* 2021;10(3):1410-1431 <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-592>
- 4) Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility—Underestimated Factors. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(5):1400. <https://doi.org/10.3390/jcm9051400>
- 5) Ferramosca A, Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(5):2542. <https://doi.org/10.3390/ijms23052542>
- 6) Albert Salas-Huetos, Mònica Bulló, and Jordi Salas-Salvadó, Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies, *Human Reproduction Update*, Vol.23, No.4 pp. 371–389, 2017
- 7) Audrey J. Gaskins, ScD; Jorge E. Chavarro, MD, ScD, Diet and fertility: a review, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 218, 4, 379-389, 2018
- 8) Albert Salas-Huetos, Nuria Rosique-Esteban, Nerea Becerra-Tomás, Barbara Vizmanos, Mònica Bulló, Jordi Salas-Salvadó, The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *Advances in Nutrition*, 9, 6, 2018, 833-848, ISSN 2161-8313, <https://doi.org/10.1093/advances/nmy057>.

Bölüm 67

Uyuz (Mangey Scabies, Gale) Hastalığı

Vural DENİZHAN¹

Süleyman KOZAT²

1 Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Parazitoloji Anabilim Dalı. ORCID ID: 0000-0002-0531-9550

2 Prof. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı. ORCID ID: 0000-0001-5089-2623

ÖZET

1-UYUZ (MANGEY SCABIES, GALE)

1.1- Uyuz Hastalığının Tanımı

Uyuz, Afthropodlardan astigmatik ve prostigmatik akarların deri veya üst deri katmanının altına yerleşmesi sonucu oluşan ve kaşıntı ile seyreden bulaşıcı bir deri hastalığıdır. Uyuz hastalığı dünyanın değişik ülkelerinde mange, gale, ronge, acariasis, itchy ya da scabies olarak isimlendirilmektedir. Hastalığın etkeni 1687 yılında tanımlanmış olup ve hem insan hem de hayvan sağlığı açısından önemli bir yer teşkil etmektedir. Günümüzde dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 300 milyon insanın hastalığa yakalandığı tahmin edilmektedir. Hastalık etkenin bulaşıcı bir özelliğe sahip olmasından dolayı temasla bir bireyden diğer bir bireye kolaylıkla bulaşmaktadır (Markell vd., 1992, Tüzün vd, 1994, Unat vd., 1995).

1.2- Uyuz Hastalığında Etkeninin Bulaşması ve Bulaş Yolları

Hastalık; kozmopolit bir yayılış göstermekte olup, insanlarda *Sarcoptes scabiei huminis* etkeni yaygın görülmekte olup ve enfestasyona neden olmaktadır. Veteriner hekimlikte; atlarda *Sarcoptes scabiei equi*, köpeklerde *Sarcoptes scabiei canis* ve kedilerde ise *Notoedres cati* gibi uyuz etkenleri uyuz hastalığına neden olmaktadır. Uyuz hastalığının bu türleri zoonoz olup insanlarda hastalık oluşturmaktadır. Bu akarlar insan vücudunda birkaç günden fazla kalmamakta ve oluşan lezyonlar çoğu kez insanların hayvanla temas kesildikten sonra hasta insan kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak koyun uyuz etkeni *Sarcoptes scabiei ovis* insana bulaştığında inatçı olup kendiliğinde iyi olmamaktadır.

Uyuz hastalığı çok bulaşıcı olup dünyanın hemen hemen yerinde, her yaşta ve her toplumda görülen bir aile hastalığı olarak bilinmektedir (Budak, 1989, Burgess, 1995). Uyuz hastalığı; toplumların sosyo-ekonomik düzey, yaş ve ırk fark etmeksizin her zaman görülebilmektedir. Hastalığa sporadik veya epidemik olarak rastlanabilmekte, ancak yaşam şartlarının olumsuz olduğu durumlar savaş, depresyon, açlık gibi sıkıntılı zamanlarda uyuz daha kolay yayılabilmektedir. Mevsimsel olarak bakıldığında sonbahar ve kış aylarında görülme oranı arttığını görülmektedir (Budak, 1989; Burgess, 1995).

Ayrıca uyuz hastalığının bulaşması yakın temasla doğrudan olduğunda dolayı ev ya da aile hastalığı olarak bilinmektedir, Çoğu zaman cinsel temasla bulaşan hastalıklar arasında görülmekle beraber, bulaşma cinsel temastan çok birlikte uyumakla, aynı yatağı paylaşmakla veya uyuzlu bir insanın yatmış olduğu yatağı kullanmakla gelişmektedir. Yapılan bir araştırmada ağır olarak enfekte hastaların henüz boşalttığı sıcak yataklara yatan 272 gönüllüden 4'ünün, 38 iç çamaşırını değişiminden de yalnız 2'sinin uyuza yakalandığı bildirilmiştir (Burgess, 1994). Aile içindeki bebek ve çocuklarda uyuzun görülmesi cinsel yol dışındaki diğer ~~geliş~~ geliş yollarını desteklemektedir. Ayrıca dans etme, tokalaşma, akar taşıyan çamaşır, çarşaf veya diğer eşyaların başkaları tarafından kullanılması uyuzun bulaşmasına neden olan faktörlerdendir. Ancak kısa süreli temasın bulaşma için

yeterli olmadığı, bu nedenle hasta ve giysileriyle çok kısa süre temas eden sağlık personelinin hemen uyuza yakalanmasının mümkün olmadığı bildirilmektedir. Diğer taraftan, geceleri aktif olan *Sarcoptes*'in bulaşma riski, gündüze nazaran gece daha kolay olmaktadır. Olgun ve yumurtlayan dişi *Sarcoptes*'ler epidermiste tüneller içinde yaşadıklarından hastalığın bulaşmasında fazla önemli değildir. Genç dişiler ve henüz yeni döllenmiş dişiler deri üzerinde serbest dolaştıklarından hastalığı kolayca bulaştırabilmektedirler.

Uyuz etkenleri Veteriner hekimlikte de önemli ve daimi ektoparazitler olup, tüm gelişmelerini konakta geçirirler. Bu nedenle sarkoptik uyuzda bulaşma direkt temasla olur. Ayrıca kullanılan bulaşık malzemelerin de bulaşmada rolü vardır. Aynı ahır ya da ağıldaki hayvanlar arasında oluşan temas esnasında bulaşma olabileceği gibi tımar malzemeleri de bulaşmada önemli rol oynarlar. Sarkoptik uyuz oldukça bulaşıcı olup, hayvanların kapalı alanda bulunmaları fiziksel teması artırır ve buda bulaşmaya neden olur (Unat vd., 1995).

1.3- Uyuz Hastalığının Epidemiyolojisi

Acaridae grubunda yer alan Sarcoptidae, Psoroptidae ve Knemidocoptidae ailerine bağlı türler önemli olup, insan ve hayvanlarda uyuza yol açarlar. Uyuz'un (*Sarcoptes*'in) bulaşması; Hastalık etkeni taşıyan kişilerle yakın temasla ile kolaylıkla bulaşmakta ve tedavi edilmediği sürece etkenin bulaşmaya devam eden bir klinik infestasyondur. (Mc Koy ve Moschella., 1985, Orkin, 1975). *Sarcoptes*, dünyada yaygın olan hastalıklardan biri olup her yaşta, ırkta ve her mevsimde tüm sosyal kesimlerde görülebilmektedir (Burns, 1992, Habih, 1996). Hastalığın yayılışı özellikle toplu yaşam alanlarında, sonbahar kış mevsimlerinde hastalığın arttığını, yaz mevsiminde ise azaldığı görülmektedir. (Arnold vd., 1990, Hogan vd., 1991). *Sarcoptes* etkeni; sporatik veya endemik olarak görülmekle beraber insanlar arasında uyuza karşı farklı direnç göstermektedir. (Hutwitz, 1981: 301, Demis vd., 1987).

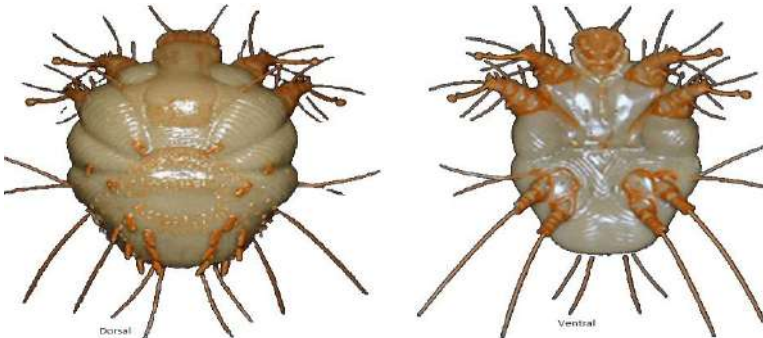
Uyuz insidansının tüm dünyada sık dalgalanmalar gösterdiği ve uyuz epidemilerinin 30 yıllık sikluslar halinde olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca bu epidemiler arasında 10-15 yıllık aralıklar bulunmakta ve epidemiler 15 yıl kadar sürmektedir. Epidemi aralıkların nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte konak popülasyonu durumundaki değişikliklerden kaynaklandığı sanılmaktadır. Ancak bu artış ve inişlerin dünyada eş zamanlı olduğu bildirilmektedir. Bu döngü 1960 lı yılların ortalarında başlamıştır ve halen devam etmektedir. Hastalık 1950'li yıllarda II. Dünya Savaşı epidemisinden sonra pek çok bölgede yeniden ivme kazanmıştır. Yoksulluk, kötü hijyen, çok sayıda kişiyle cinsel ilişki, yanlış tanı, demografik faktörler, seyahatlerin artması, bazı ekolojik faktörler hastalığın gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (Akkaya vd.,1985, Burns, 1987:359, Garcia ve Bruckner, 1993; Budak ve Yolasığmaz, 1995).

1.4- Dünyada ve Ülkemizde Uyuz Hastalığının Yayılışı

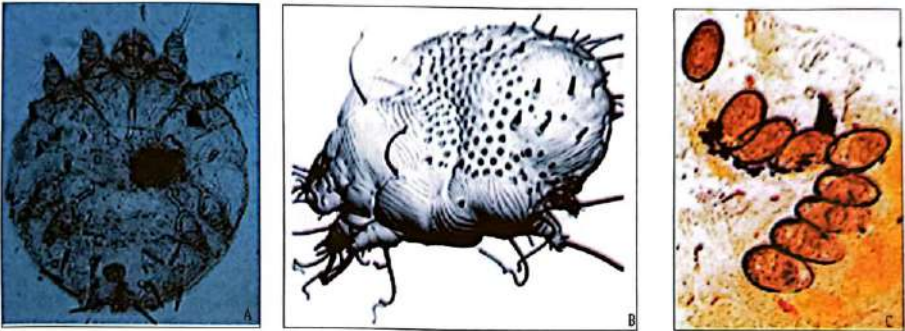
Dünyada her yıl yüz milyonlarca kişinin uyuza yakalandığını ve uyuz hastalığının dağılımı ülkelerin sosyoekonomik koşullara bağlı olarak %6 ile %27 arasında değiştiği bilmektedir (Baysal ve Gürer, 1992). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kanada'da dermatolojik olguların %2-4'ünü *Sarcoptes* etkeni oluşturmaktadır (Christophersen, 1986). Tüzün ve arkadaşları tarafından 1967-1978 yılları içeren 11 yıllık çalışmada değişik iklim koşulları olan İstanbul, Ankara ve Erzurum gibi üç farklı ilde uyuzun yaygınlığını araştırmışlardır. Bu çalışmada Türkiye'de uyuz insidansı ilk önce batı bölgelerinde olmak üzere 1967 yılında artmaya başladığını göstermektedir. 1973'de İstanbul'da Ankara'da %6,2 oranları maksimum seviyeye ulaşmıştır. Diğer bir çalışmada ise Süer ve arkadaşları 1970 yılında yaptıkları çalışmalar Tüzün'ün çalışmasına uyumlu olarak ve İzmir yöresinde uyuzun salgın düzeyde olduğunu bildirmektedir. Daha sonra giderek azalan uyuz vakaları 1980'li yılların sonlarında tekrar artmaya başlamıştır. Bunlardan ilki Savaşkan ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada İstanbul'da uyuzlu hasta oranı %2,8 iken, Köşlü ve Yumak, yaptıkları çalışmada %4,5 olarak saptanmıştır. Bu iki çalışmanın ortak göstergesi İstanbul'da uyuz insidansının 1984-1988 yıllarında minimum seviyeye indiğini 1988'de ise tekrar yükselmeye başladığını ortaya koymaktadır (Köşkü ve Yumak, 1990, Savaşkan vd., 1990, Suer vd., 1970, Tüzün vd., 1994).

1.5- Uyuz Etkeninin Morfoloji

Sarcoptes soyuna bağlı türlerin erişkinleri mikroskobik akarlar olup, 300-500µm büyüklüğündedirler. Vücutları kaplumbağaya benzer yani ovalımsıdır. Dorsalden bakıldığında vücudun ön tarafında ağız organelleri ve ön iki çift bacakları görülür. Arka iki çift bacakları kısa olduğundan vücudun lateral kenarını geçmez ve dorsalden bakıldığında gözükmez. Erkeklerde 1. 2. ve 4. dişilerde ise 1.ve 2. çift ayaklarındaki tarsusların ucunda eklemsiz uzun bir sapa (pretarsus) bağlı çan şeklinde pulvillusları vardır. Vücudun dorsalinde enlemesine deri kıvrımlarından oluşmuş çizgiler ve üçgen şeklinde pullar bulunur. Anüs abdomenin uç kısmında yani terminaldedir (Şekil 1).



Yunanca Sarc: Et, Sarcoptes: et seven, et tercih eden anlamına gelen *Sarcoptes scabiei hominis* (*S. s. hominis*) konağa özgü olup tüm evrim dönemlerini insan derisinde geçiren zorunlu bir parazit olarak bilinmektedir. Etkenin vücudu, tek parça halinde yuvarlak hafif oval, karın kısmı yassı, sırt kısmı hafif tümsek, yarı saydam, kirli beyaz renkte bir akar olup, dorsalinde paralel çizgiler, kıllar, sırtın orta kısmında belirli şekilde sıralanmış üç köşeli görülen pullar ve kuvvetli dikenler bulunmaktadır. Diş etkenler 330-450 µm arasında iken, erkek etkenleri ise 190-240 µm kadar olup, erkeklerin çiftleşme organları karında, dişininki ise sırt tarafında bulunmaktadır. Ağız parçaları bir çift ufak ve dişli şeliser ile her biri üç parçalı olan üçgenimsi pedipalplerden oluşmuş olup dişsiz olan hipostom iyi gelişmemiştir. Beş eklemlili kısa ve künt olan dört çift bacadan iki ön çifti, arka iki çiftten bir mesafeye ayrı olarak görülmektedir. Arka çift bacaklar üstten bakıldığında görülemeyecek kadar küçük ön iki çift bacak ise başın her iki yanında bulunur. Ön bacakların sonunda uzun ve tek parçadan yapılmış bir sapa bağlı, çan şeklinde bir çekmen bulunmakta, buna pulvillus veya ambulacra denilmektedir. Dişilerde üçüncü ve dördüncü çift bacaklar ile erkekte üçüncü çift bacak uzun bir kılla sonlanırken, erkeğin dördüncü çift bacağı ise ön bacaklarda olduğu gibi bir pulvillus ile sonlanmaktadır. Yumurtalarının 160x100 µm büyüklüğünde ince çeperli, şeffaf ve beyazımsı esmer renkte oldukları larvaların 110-140 µm büyüklüğünde, morfolojik olarak erişkinlere benzemekle birlikte ancak üç çift bacaklı oldukları; ilk iki çift bacak saplı bir çekmenle sonlanırken, üçüncü çift bacaklarını uzun bir kılla sonlandığı bildirilmektedir. Larvalar ortalama 10 gün içinde iki gömlek değiştirerek nimf evresine geçer. Nimfler dört çift bacaklı olup erişkinlere benzemekte, ancak genital organları henüz gelişmemiştir (Yaşarol, 1984, Kettle, 1995).

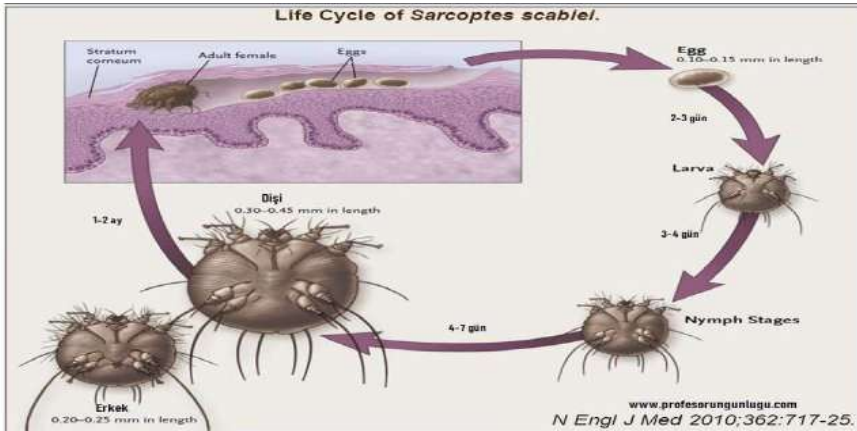


Şekil 2. A: *Sarcoptes scabiei*'nin mikroskop altındaki görünümü; B: *S. scabiei*'nin SEM görünümü; C: *S. scabiei* yumurtası

Bu soya bağlı türler konaklarının üst derisi içinde yaşarlar. Derinin stratum corneum tabakasında tüneller açarlar. Bu sırada dokulardan sızan eksudat ile beslenirler. Her tünelde bir erişkin diş akarı bulunur ve yumurtalarını bu karada bırakır. Diş akarı iki ay boyunca günde 2 ile 3 yumurta bırakır. Yumurtalar 3-4 günde olgunlaşarak açılırlar. Yumurta içinde gelişen 3 çift bacaklı larvalar

yumurtadan çıkar. Larvalar kanalın üst derinin yüzeyi aralayarak üst derinin yüzeyine çıkar oksijen ihtiyacını karşılarlar. Daha sonra tekrar kanalın üst tarafında delik açarak içeri girerler. Bu esnada uyuz etkeni taşıyan birey sağlıklı bireyler ile temas ettiğinde etken sağlıklı bireyde enfeste eder. Deri içine girmiş olan larvalar epitel hücreler ve lenfle beslenerek gelişirler. 2-3 gün içinde nimf 1 (protonimf), yaklaşık bir hafta sonra gömlek değiştirerek nimf-2 (deutonymf) ve 3-4 gün sonra da gömlek değiştirerek erişkinler oluşur. Erişkin erkekler derin yüzeyinde ya da tünellerde içinde dişiler ile çiftleşirler. Çiftleşmeden sonra döllenmiş dişiler tekrar deride tünel açarlar. Gelişme süresi ortalama 2 hafta (10-20 gün) kadardır. Bu süreçte akarların önemli bir kısmının erişkin hale gelmeden öldüğü, hatta toplamda akarların sadece %10'unun gelişimini tamamlamış olurlar.

Sarcoptes scabiei hominis'in bütün yaşam döngüsü deride geçmektedir. Dişi *Sarcoptes* 'ler deri üzerinde fertilize olduktan sonra stratum corneum içinde tünel kazmaya başlamaktadırlar. Sillion veya cuniculus adı verilen tünellerin uzunluğu 2-10 mm arasında değişmektedir. Bacaklarındaki vantuzlar ile deriyi yakalayan akarlar, ağız aletleri ve iki çift ön bacağının kesici kenarları ile deriyi keselemekte, vücudun dorsal kısmındaki kıllar, pullar ve dikenler yardımı ile tünellerde ileriye doğru hareket ederler. Dişi *Sarcoptes*'ler deriye girdikten dört beş gün sonra yumurtlamaya başlarlar ve günde 2-5 yumurta yapmakta, iki ay süreyle yumurtlamaya devam ederek bu süre içinde 20-40 arası yumurta bırakırlar. Yumurtadan 2-4 gün içinde çıkan larvalar tünelin tavanını delerler ve bu süre içerisinde deri yüzeyine çıkarlar. Bazıları ölürken bir kısmı da stratum corneumda kendilerine sığ tüneller açmakta veya kıl foliküllerine girerek 2-3 gün sonra nimf evresine geçmektedirler.



Şekil 3 : *Sarcoptes scabiei*' nin yaşam döngüsü
(<https://www.profesorungunlugu.com/2020/01>)

1274 Nimfler 1. dönemde ya bir gömlek değiştirip erişkin erkek olmakta ya da 2. dönemide nimf halinde geçmektedirler. Ancak 2. döneme geçen nimfler gömlek değiştirerek erişkin dişi olmakta ve deri üstünde serbest dolanan erkekler

tarafından dölleninceye kadar bu dişiler hareket etmemektedirler. Bir dişi *Sarcoptes*'in evrim süresi 14-17 gün, erkeğin ise 9-11 gün kadar olduğu bildirilmektedir. Döllenmiş olan dişi akarlar kendilerine yeni tüneller kazarak yumurtlamaya başlarken, erkekler çoğu kez döllenmeden hemen sonra ölürlür. Dişi *Sarcoptes*'lerin vücudun özellikle ince derili ve kıvrımlı olan yerlerinde epidermisin *stratum corneum* tabakasında açtıkları tünellerde başları dokuya gömük olarak yaşamaktadırlar. Bu ektenler kan emmeden, sadece dokularla beslenmektedirler. *Sarcoptes* günde 1-2 mm tünel açabilmekte, yumurta ve akar artıkları bu tüneller içinde bulunmaktadır. Dişi *Sarcoptes*'lerin ömrü ortalama 4-5 hafta kadar olup vücut dışında uygun koşullarda en fazla 72 saat yaşayabilmektedirler (Markell vd., 1992, Unat vd., 1995).

1.6-Uyuz Hastalığında Histopatoloji ve Patofizyoloji

Dişi *Sarcoptes*'lerin, konağın vücudunda genelde ince ve kıvrımlı olan yerlerin epidermis içine girerek açtığı tünellerin histopatolojik olarak incelendiği zaman, hemen hemen bu tünellerin hepsinde *Stratum corneum* içinde olduğu görülmektedir. Dişi *Sarcoptes*'in içinde bulunduğu tünelin başı malphigi tabakasına hafifce girmiş olarak bulunur. Tünelin başında başları dokuya dönük olarak bulunan parazite yakın alanda intrasellüler ve intersellüler ödem oluşmakta, parazit burada doku sıvısıyla beslenmektedir. Tünelin altındaki dermiste başlıca lenfoid hücrelerden oluşan kronik bir iltihabi enfeksiyon görülür. Modüler uyuz lezyonlarında lenfoid hücreler ve çok sayıda eozinofillerden oluşan iltihabi bir infiltrasyon bulunmaktadır. Modüler uyuzda lenfosit, histiosit, plasma hücreleri, eozinofiller ve atipik mononükleer hücrelerden oluşan yoğun perivasküler iltihap görülmektedir (Soulsby, 1987, Arlian vd., 1990).

Uzun süreli ve ağır uyuz enfestasyonlarında kan kimyası ve derinin sitolojisinde görülen değişikliklerden başka organlar üzerinde de etkiler görülmektedir. Tavşanlar, köpekler ve domuzlar ilgili araştırmalarda hastalıkta ağır bir anamnezin geliştiği ve total hemoglobin, hemotokrit ve selüler hemoglobinin düştüğü belirtilmiştir. Özellikle aneminin hayvanların besinlerden demiri absorbe etme yeteneğinin azalması ve dökülmüş deriden demir kaybının artmasıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir Deneysel olarak *S. s canis* ile enfeste edilen tavşanlarda dermal olmayan dokunun histopatolojik gelişmesi değerlendirildiğinde, ağır enfestasyonların serolojik ve serum biyokimya değerlerinde aşırı sapmaya yol açtığını göstermiştir. Diğer taraftan yapılan histolojik incelemeler belirli organların dokularında yapısal değişikliklerin olduğunu ortaya koymuştur. En önemli histolojik bulgular, *Sarcoptes* bulunan konakların karaciğerlerinde, böbreğin glomerüllerinde, dalağın kırmızı pulpasında ve dilde amiloid birikimi gözlenir (Arlian vd., 1990, Soulsby, 1987).

1.7- Uyuz Hastalığında Görülen Klinik Belirtiler

İnsanın sağlığında önemli bir yere sahip olan ve ilk insan hastalığı olarak tanımlanan *Sarcoptes* de inkübasyon dönemi ortalama 2-3 haftalık bir süredir. Uyuz hastalığında en belirgin semptomu özellikle de geceleri şiddetli kaşıntı olup, hastanın yatağa girip ısınması ile kaşıntı artmakta ve uykudan uyanabilecek kadar şiddetli bir kaşıntıya neden olmaktadır. Buna karşın gündüzleri hastalarda kaşıntı şiddetli daha az olup ve tolere edilebilir bir kaşıntı görülebilmektedir. Kaşıntı ilk başta sillionun olduğu bölge ile sınırlı iken daha sonra etkenin aktivitesi ile ilgili olarak yaygın hale geçmektedir (Arlian vd., 1990, Budak ve Yolasığmaz, 1995).

Sarcoptes'in patogonomik lezyonu olan sillion, deriden küçük kabarıklar, kahverengimsi, pembe beyaz renkli, tünel lezyon olup 0.2-0.5 mm eninde, 10-15 mm boyunda olabilmekte günde 0.5-2 mm uzamakta olup tünelin ucunda inci tanesine benzeyen, içinde dişi *Sarcoptes*'lerin bulunduğu veziküller bulunmaktadır. Bu oluşumlara vesicüle perle denilmektedir. Tünellerin tavanındaki siyah noktalar ise parazitin yaptığı hava deliklerine giren kirler olarak bilinmektedir. Erişkin uyuzlu hastaların %7-13'ünde sillion görülebilmekte, ancak şiddetli kaşıntı sonucu primer lezyon çoğu kez bozulmaktadır (Arlian vd., 1990). Kaşıntının akar popülasyonunun azalması bakımından yararlı olduğu da kabul edilmektedir. Elementer lezyonların nonspesifik olduğu kabul edilir. Tünel veya vezikül kazıntısı mikroskopik olarak incelendiğinde dişi *Sarcoptes*'ler, yumurtalar ve dışkı parçalarında gözlelenebilir (Burns, 1987, Budak ve Yolasığmaz, 1989).

Pruritik papüller lezyonlar; hipersensitiviteye bağlı olarak aksilla, periareolar alan, abdomen (özellikle periumbikal bölge) ve gluteusda çok sayıda birbirinden ayrık, simetrik, eritemli, küçük lezyonlar olarak görülür. Lezyonların görüldüğü bölgeler zamanla kaşınma sonucu eksematoz lezyonlar gelişir. Kadınlarda lezyonlar daha çok göğüslerde, abdomende ve umbilikus da bulunurken, erkeklerde penisde, kalça ve kasık kıvrımlar arasında küçük eritamatoz papüller daha sık rastlanılır Bazı hastalarda penisteki nodüler şeklindeki lezyonlar en çok tespit edilen bulgulardır. Uyuz hastalığından şüphe edilen bir erkekte genital bölgenin mutlaka muayene edilmesi önerilmelidir. Erişkinlerde sırtın üst bölümü, boyun, yüz, kafa derisi, avuç içi ve ayak tabanı gibi bölgelerde lezyon hemen hemen hiç görülmemektedir. Belirtilen alanlarda lezyonlar hiç ve az görülmesinin nedeni *stratum korneumun* ince, pilosebace yapıdan fakir olduğundan dolayı daha az görüldüğü tahmin edilmektedir (Arlian vd., 1990, Baysal ve Gürer, 1992). Akarların seçtiği yerlerle ilişkili olmayan daha yaygın kaşıntılı bir döküntüde bilateral simetrik dağılım göstermektedir. Döküntüler *Sarcoptes*'lerin sayısından ve dağılımlarından bağımsız olarak karın ve göğüs arası, bacakların iç kısmı, ayak bilekleri, el bileklerinden dirseğe kadar uzanan ön kol bölgesi etkilendir.



Şekil 2 El, ayak, bacak ve bileklerde uyuz hastalığında deride görülen izlerinin yakından görünümüleri. (<https://www.google.com/search?q=uyuz>
<https://www.tusoder.org.tr/uyuz-scabies>).

Veziküller özellikle infantlarda ve küçük çocuklarda palmoplantar bölgede görülmektedir. Tropikal iklimlerde ise baş, boyun bölgesinde özellikle kulak arkasında bulunabilmektedir (Arnold vd., 1990). Hiperkeratotik uyuzda daha fazla olsa da klasik uyuzda çok nadir olarak tırnaklar tutulabilmektedir. Tedaviye dirençli olgularda bu lokalizasyona dikkat edilmelidir (Terra ve Pellicaino, 1996), Ancak bu belirtiler yanında uyuz infestasyonu sırasında ürtiker plakların geliştiği de bildirilmiştir (Van Meste ve Lachapelle, 1981). Uyuz esnasında sekonder değişiklikler ise sıklıkla primer belirtilerin klinik görünümünün kaşıntıya bağlı değişmesi sonucu olmaktadır. Ekzematizasyon ve krutlanma gelişmektedir. Bu hastalarda folikülit, fronkul, lenfarüit, sellulit olabilmektedir. Sekonder lezyonların başında toplu iğne başı büyüklüğünde erezyonlar gelmektedir. Zamanla gelişen püstüller sekonder infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ekzematizasyonun bir başka nedenide hastanın kendi başına gereğinden çok tedavi yapma gayretinden doğan kontakt irritasyonu olduğu bildirilmektedir (Arnold vd, 1990, Burns, 1992). Eğer birey endemik alanda yaşıyor ya da defalarca uyuz geçirmişse immunité gelişebilmektedir. Bu durumda akar sayısı azalmakta ve bazende spontan iyileşme bildiği gibi bazende hastalık aylarca, yıllarca devam edebilmektedir. Vaka tedavi edilsin edilmesin uyuzda birkaç hafta veya bir kaç ay sonra bazı komplikasyonlar gelişebilmekte ve egzematoz değişiklikler, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, akut poststreptokokal glomerulonefrit, urticaria, noduler egzema, Stafilokokal kızamıkçık, Soyulmuş Deri Sendromu (SSDS) gelişebilmektedir (Arnold vd, 1990, Burns, 1992). Azda olsa bazı *sarcoptes* vakalarda yaygın olarak ürtiker gelişebiliyor.

Ürtikerin halkaları uyuz lezyonlarını örtebildiği için altta yatan nedenin tanısını koymak zor olabilmektedir. Spesifik bir tedavi ile ürtiker lezyonları 2-7 gün içinde hızlı bir şekilde yok olmaktadır (Gurevitch, 1985). Atipik semptomlarla ortaya çıkan uyuz vakaları da zaman zaman görülmektedir. Bireysel hijyenine dikkat eden kişilerde "temiz uyuzu" diye atipik bir form ortaya çıkmakta ve lezyonlara bakıldığına daha farklı, küçük ve az tünel içerdiğinde tanısı güç olmaktadır. Benzer diğer bir tip uyuzda "abortif form" olarak tanımlanan ve semptomları daha çok kollarda ve bacaklarda küçük kırmızı papüller halinde görülür ve döküntülerin dağılımı uyuzdan çok bir başka böceğin soktuğunu düşündürmektedir (Gurevitch, 1985).

2- TANI

2.1-Uyuz Tünellerinin Tanımlanması

Uyuz hastalığından şüphelendiğinde hastalarda tüneller (sillion) yönünden dikkatli bir şekilde muayene edilir. Bunun içinde farklı yöntemler kullanılabilir. Bir büyüteç veya lup yardımıyla şüpheli lezyonlar, ortamı kontrastlaştırarak test edilebilir. Bu amaç için kullanılan "sillion mürekkep testi"nde şüphelenilen alana doğrudan mürekkep sürülür. Mürekkep hemen alkollü bir pamukla silinir ve tüelin içine yayılmış mürekkep koyu, düzensiz veya zikzak şeklinde bir çizgi halinde görülmektedir. Aynı prensibi kullanan bir alternatif test de, topikal tetrasiklin ile şüpheli alanlar boyanmakta, kuruması için 5 dakika kadar beklendikten sonra yüzeyde kalan madde yıkanmakta veya alkollü bir pamukla silinmektedir. Tüneller wood ışığı altında incelenerek tünellere giren madde flüoresans ile belirlenebilir (Burgessi, 1994). Tünelleri aramak için en iyi bölgeler erişkinler için hipotenar bölge, parmak araları ve bilekler iken, bebek ve küçük çocuklar için ise avuç içi ve ayak tabanı bölgelerdir.

2.2- Biyopsi

Uyuz tünellerinin (sillion, kunikulus) saptanmadığı durumlarda papül ve vezikül gibi lezyonların incelenmesi ile de *Sarcoptes*'in erişkinleri veya larvaları, yumurtaları ve çıkartılarını görülmektedir. Fakat ekskoriye, krut veya veziküler lezyonlarında *sarcoptes* lerin görülme oranı daha az olduğu saptanmıştır. *Sarcoptes*'in görüntülenmesi için en iyi yöntem epidermal traş biyopsisidir. Ancak şüpheli durumlarda lezyon başparmak ve işaret parmağı ile sabitleyip, papülün yükselen tepesi derinin yüzeyine paralel olarak tutulan 15 notu bistüri ile kesilir. Bir lam üzerine konan materyale immersiyon yağı damlatıp mikroskopta incelenir. *Sarcoptes*'in çıkartıları mineral yağda erimediği için potasyum hidroksit yerine mineral yağ tercih edilir. Bu yöntemle seçilen uygun lezyonlarda %90-95 pozitif sonuçlar alınırken "sillion mürekkep testi" pozitif olan lezyonlarda ise %100 pozitif sonuç alındığı bildirilmektedir (Fain, 1978, Budak ~~1278~~ Yolasığmaz, 1995).

Uyuzda yüzeysel epiderma tabakası kaldırarak da tanıya gidilebilir.

Bu amaç için iki yöntem uygulanmaktadır.

1. Lama Methacrylate veya cyanoacrylate yapıştırıcıları sürülerek şüpheli lezyona bir süre bastırıldıktan sonra üzerine bir damla immersiyeon yağı damlatılarak kapatılır ve mikroskopta kuru objektifle incelenir.

2. Deriyi eter veya asetonla sildikten sonra şeffaf selofan bant uygulayarak lama yapıştırıp mikroskopta incelenir. Bu iki yönteminde de en büyük dezavantaj tünelin yeterli olarak görülebilmesi için epidermisin tekrarlanan (3-6 kez) soyulma işlemleri nedeniyle zedelenmesi olarak görülmektedir (Burgessi, 1994).

2.3- Kontakt Mikroskopi

Çok sayıda lezyonu kısa sürede inceleme imkanı verdiği için hasta için invaziv bir yöntem olmadığından direkt veya kontakt mikroskopi kullanılabilir. Hastaya rahatsızlık vermediği için özellikle küçük çocuklarda kullanılması uygundur (Burgessi, 1994).

2.4- Deri Kazıntısı

Sarcoptes'in tanısında en fazla kullanılan ve en eski yöntemlerde biri olan deri kazıntısı olarak yapılmaktadır. Deri, bir bistüri ve iğne ile kanatılmadan tünel boyunca birkaç kez kazınır, tipik olan tüneller görülmediği durumlarda, varsa papüller kazınabileceği gibi şüpheli olan 4-5 lezyonda kazıntı materyalini alınması önerilir. Deri kazıntı yönteminde sırasında iki farklı yöntem izlenebilir. Mineral yağ, doğrudan incelenecek lezyonun üstüne veya bistürinin üzerine damlatılmakta ve kazıntı materyali içindeki *Sarcoptes* ve ürünleri yağ içinde toplanıp incelenmek üzere lam üzerine alınmaktadır. Mineral yağ akarların yaşayabilmelerine ve nakledilmelerinde kolaylık sağladığı için kullanılmaktadır veya kazıntı işlemi sırasında serum fizyolojik kullanılmakta, elde edilen materyal üzerine KOH veya laktik asit damlatılarak lamel kapatılmakta ve mikroskopta kuru objektif ile incelenmektedir (Davis ve Moon, 1987),

Tüm yöntemlerle *Sarcoptes* tanısında en sık görülen bulgu fekal materyal, daha sonra da sırasıyla *Sarcoples* yumurtaları, genç ve erişkin şekilleri olarak bildirilmektedir. Uyuz etkenlerini biraraya toplamak ve görülmelerini kolaylaştırmak, özellikle kalıcı preparat hazırlamak veya laboratuvar araştırmaları için sedimentasyon ve flotasyon yöntemleri ile Vajda yöntemi de kullanılmaktadır (Yaşarol, 1984).

2.5- Sedimentasyon Yöntemi;

Alınan deri kazıntısı bir santrifüj tüpüne konur.

Üzerine %10 KOH (potas kostik) ilave edilerek homojen bir sıvı elde edilir,

Bu sıvı 1-2 dakika hafifçe kaynatılır (fazla kaynatma parazitlere zarar verir).

Tüpün dibinde bir çökelti oluşuncaya kadar santrifüj edilir, üstteki kısım bir pipetle çekip atılır ve çökeltiden preparatlar hazırlanarak mikroskopta incelenir.

2.6- Flotasyon Yöntemi:

Alınan deri kızıntısı bir santrifüj tüpüne konur.

Üzerine %10 KOH ilave edilerek homojen bir sıvı elde edilir.

Bu sıvı parazitlere zarar vermeksizin 1-2 dakika hafifçe kaynatılır.

Tüpün dibinde bir çökelti oluşuncaya kadar santrifüj edilir.

Çökeltinin üzerinde bulunan sıvı kısım dökülür.

Tüpe yarısına kadar su ilave edilir.

Bunun üzerine ağzına kadar doymuş şekerli su konur ve santrifüj edilir.

Sarcoptes'ler bu solüsyonun üzerine çıkarlar. Yuvarlak bir öze ile 1-2 damla lama alınarak lamel kapatılıp mikroskopta incelenir.

Vajda Yöntemi:

Alınan deri kazıntısı kenarları düz bir cam gliserin konur ve 1 saat bekletilir.

Sarcoptes'ler yüzeyde toplanacağından, 1 damla alınarak lam-lamel arasında mikroskopta incelenir.

2.7- Ayırıcı Tanı

Sarcoptes' te semptomlar tipik olmadığı durumlarda ve bazı kaşıntı ile seyreden deri hastalıkları taklit edebildiği zaman *Sarcoptes*'te ayırıcı tanı önem arz etmektedir. *Sarcoptes*'in en fazla karıştığı hastalık dermatitis herpetiformis olduğu için ayırıcı tanı önce bu hastalık tablosu ile karşılaştırılmaması gerekir. Fakat uyuz hastalığı, ürtiker ve Hodgkin hastalığındaki derideki semptomlar ile pedikulozis ve diğer hayvanlardan da geçebilen uyuz etkenlerin neden olduğu hshatalıklarla karışabilir. Ayırıcı teşhise atopik dermatit, kontakt dermatit, prurigo nodularis, böcek sokması sonrası gelişen papuler ürtiker, pyoderma, ekskoryasyon, liken planus, dermatitis herpetiformis, herpes gestasyon, pedikulozis, sfilis, keratosis follicularis (Darrier hastalığı), pityriasis rosea ve vaskulit gibi hastalıklarında düşünölmek gerekir (Tüzün ve ark., 1994).

Hayvan akarları da insanda kaşıntılı döküntülere neden olabilmektedir. Enfeste hayvanlarla, özellikle yavru hayvanlarla uzun süreli temas sonunda insanlara geçebilmektedirler. Klinik olarak ön kol, göğüs, karın ve kasıklar gibi temas edilen bölgelerde ani başlayan çok kaşıntılı, papül ve vezikül olarak ortaya çıkmaktadırlar. Döküntü yaygın olabilmekte, fakat küçük çocuklar hariç yüzde görülmemektedir, Genellikle ailede birkaç kişide birden gelişen bu kaşıntılı döküntüler çoğu kez birkaç haftada kendiliğinden geçmektedir. Çünkü hayvanlara ait *Sarcoptes*'ler insanda yerleşerek tünel açmamakta ve yumurta bırakmamakta, dolayısıyla evrimini tamamlayamamaktadır. Ancak köpek akarlarının her iki aktiviteyi de gerçekleştirebildiğini bildiren mevcuttur (Gurewitch, 1985).

Cheyleliella (köpek, kedi, yabani tavşan gibi hayvanlara ait), Ornithonyssus (tavuk, güvercin, ev faresi gibi hayvanlara ait) akarlar ile saman ve tahıllarda bulunan Pyemotes cinsi akarlar da insan derisinde tünel açmadıkları halde ürtikeryal lezyonlar, bazen de papuler ürtikeryal döküntüler meydana getirmektedirler, Ancak bu akarlar insan derisinde çoğalmadığı için kaynak

ortadan kaldırıldığında döküntüler de kendiliğinden geçmektedir, İnsanlarda bildirilen ve tünel açmayan fakat kaşıntılı dermatite neden olan ve tahıl, kurutulmuş meyve, kırmızı biber, süt tozu ve peynir gibi yiyeceklerde bulunan ve kaşıntı akarları olarak tanınan Tyrophagus, Glycyphagus ve Acarus siro gibi akarlar da bulunmaktadır (Kettle, 1995, Sousby, 1987).

3- UYUZ HASTALIĞINDA İMMÜNOLOJİ VE İMMUNOPATOLOJİ

Uyuza karşı antikor ve hücre aracılığı ile oluşan aşırı duyarlılık olayları gelişmektedir. Uyuzda görülen kaşıntı ve döküntülerin çoğu aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlanmakta ve bu vücuttaki *Sarcoptes* sayısının sınırlandırılmasında önemli rol oynamaktadır. Etken ile ilk karşılaşmada semptomların bir ay sonra ortaya çıkması sensitizasyon cevabından kaynaklanmaktadır. Ayrıca reinfestasyon relatif olarak daha az görülmekte ve bu muhtemelen ciddi inflamatuvar reaksiyonun hemen oluşması ve akarların ölmesine bağlanmaktadır. İlk kez uyuza yakalanan kişide 7-16 haftada *Sarcoptes* sayısı 50-500 iken, sonra sayı birdenbire 10'a düşmekte, ancak kaşıntı, papül, vezikül gibi deri belirtileri ağırlaşarak, akarların bulunmadığı yerlerde de görülmektedir, Tekrarlayan bulaşmalarda ise semptomlar 24 saat sonra ortaya çıkarken, parazit sayısının 5-10'u geçmediği bildirilmektedir (Budak, 1989), S, s. hominis ile enfeste gönüllülerle yapılan çalışmalarda, primer enfestasyonlar sırasında eksperimental enfestasyonun başlamasından 3-4 ay sonra akar popülasyonunun maksimuma eriştiği ardında belirgin bir düşüşün olduğu görülmüştür. İlk enfeksiyonun ardında yaklaşık bir aya kadar hiçbir semptom görülmemişir, ardından kaşıntı ve eritem gelişmiştir. Sekonder infestasyonlarda ise tam tersine 24 saatte kaşıntı ve deri reaksiyonları başlamıştır. Akar sayısı ise ilkinde göre çok düşük bir oranda kalmıştır. Diğer taraftan, en az 6 ay süreyle infeste gönüllülerde akar ekstralı enjekte edilerek gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu elde edilirken, 3 aydan az infeste kişilerde infestasyon oluşmamıştır. *Sarcoptes* infestasyonlarına karşı edinsel, parsiyel immuniteye, immunolojik bir temel önerilmiş ve ödematöz reaksiyonlar da dahil olmak üzere, deri hipersensitivite reaksiyonlarının, akar üremesine uygun olmayan bir çevre yaratmak için olabileceğini düşündürmüştür. *Sarcoptes* akarlarıyla infeste kişilerin serumlarında yüksek IgE konsantrasyonları, aynı zamanda yüksek IgM ve IgG düzeyleri bulunmuştur. Ancak bu değişkenliğin akar spesifik antikor konsantrasyonlarında değişikliklere neden olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir (Sousby, 1987). Uyuzlu hastalarda serum Ig seviyeleri ölçüldüğünde IgG ve IgM'in yüksek olduğu ve IgA'nın düştüğü, ancak aktif uyuz süresince azalmış IgA düzeylerinin tedaviyi takiben normale dönme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu veriler humoral sensitivite yanıtının bulunduğunu yansıtırken, spesivitesi hala şüphe götürmektedir. Bunun uyuz etkeni *Sarcoptes*'e bir cevap mı yoksa sekonder subklinik bakteriyel enfeksiyon gibi başka belirtilerle etkisiyle mi olduğu iyi bilinmemektedir. Bazı çalışmalara göre Ig düzeylerinde hiçbir değişiklik bulunmamış ve bunların insanlarda enfeksiyonun kontrolünde

hiç bir rol oynamadığı bildirilmiştir, Bazı hastaların lezyonlarında üst dermiste direkt immunflouresans çalışmalarında damar duvarında IgE saptanırken normal deride bulunmadığı görülmüştür. Bazı hastalarda derin ve yüzeysel deri damar duvarlarında IgM ve/veya C₃ (kompleman 3)saptanmıştır. Uyuzlu kişilerin çoğunda akarların vücuttan uzaklaştırılmasından sonra belirtiler 1-2 hafta kadar devam etmektedir. Bu durum St. corneumdaki antijenlerin cildin normal dökülmesine kadar deride kalmasıyla ilgili görülmektedir. Akarın daha derinlere girdiği ve antijenin uzun süre deride kaldığı hallerde, nodüllü uyuz şekil oluşmakta ve nodüler lezyonlar ortalama 15 hastada bir görülmektedir. Kırmızı, kahverengi ve kaşıntılı nodüllerle kendini gösteren ve daha çok vücudun örtülü yerlerinde özellikle penis, skrotum, kasık ve aksillada görülen bu lezyonlar, aşırı duyarlılık olayları sonucu gelişmekte, uyuz tedavisine ve yangı giderici ilaçlara rağmen aylarca hatta bir yıl kadar kalabilmektedir (Unat vd., 1995). Bununla birlikte 1 aydan uzun süre devam eden nodüllerde akar bulunmamakta, lezyonlar hipersensivite nedeniyle bu kadar uzun devam ettiği bildirilmektedir (Gurewicz, 1985)

4- TEDAVİ

Tıp tarihinde bilinen en eski hastalıklardan olan uyuzun tedavisinde uzun yıllardan beri çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Preparatın seçimi hastanın durumuna ve yaşına göre değişmektedir. Erişkin, çocuk, bebek ve hamilelerde sekonder enfeksiyonu olanlarda ve ekzematizasyonun derecesine göre tedavi değişmektedir. *Sarcoptes'in* tedavisinde başarıyı sağlamak için uyuz'a yakalanmış kişi veya kişiler ile birlikte yaşayan tüm bireylerin de aynı zamanda tedaviye alınması gerekmektedir. Daha da önemlisi aile bulunan tüm fertlerin mutlaka birlikte tedavilerini kaşıntı semptomlarına bakılmaksızın önemle tavsiye edilmektedir. Tedavi öncesi hastaların sıcak su ile banyo yapmasını, *sarcoptes'in* neden olduğu tünellerin açılmasını sağlamak için keselenmeleri yararlı olacağını düşünenlerin yanısıra, gerekli olmadığını düşününlerde bulunmaktadır. Uyuz hastalığı ile birlikte sekonder enfeksiyonlarda varsa, topikal veya sistemik antibiyotikler kullanılmalıdır. Başarılı bir tedaviden 2-4 hafta sonra hastalarda bir irritasyon gelişebilir. Bu tür durumlarda hasta dikkatle muayene edilmeli ve reinfestasyon varsa yeni bir tedavi uygulanmalıdır. Eller, infestasyonun en sık olduğu yerler olduğu için tedavi sırasında, ellerin her yıkamadan sonra tekrar ilaçlanması önerilmektedir. *Sarcoptes'in* tedavisi sırasında çok şiddetli bir kaşıntı var ise hastaya oral olarak verilecek olan antihistaminikler yarar olabilmekte, bu tedaviye kaşıntı geçene kadar birkaç hafta devam edilmelidir. Eğer hasta yoğun olarak ekzematize ise, günde iki kez orta güçte topikal steroid uygulanması yarar sağlayacaktır. Sekonder olarak enfekte uyuz vakaları uygun oral antibiyotiklerle tedavi önerilmektedir. Sekonder enfeksiyonda A grubu *streptokoklar* ve *Staphylococcus aureus* yaygın olarak görülmekte, her ikisi de Dicloxicillin ve genellikle Erythromycine'ne cevap vermektedirler. Ciddi enfeksiyonu olan

Scabies'li hastaların enfeksiyon tedavisi ve kabukların yok edilmesinden sonra ikinci bir skabisit kürü ile tedavi edilmesi önerilir.

Kurumsal Uyuz Salgınlarının Tedavisi

Hastaları, hastane personelini, huzurevi sakinlerini etkileyen birçok uyuz salgınları bilinmektedir. Böyle bir durumda koğuştaki bütün hastalar veya huzurevinin bütün sakinleri muayene edilerek bu salgının kaynağını oluşturan *Scabics cnislosa'lı* hasta bulunmalı, tedavi edilinceye kadar ayrı tutulmalıdır. Böyle bir hastayla temas içinde olan doktor ve hemşireler, uzun kollu ameliyat giysileri ve eldiven kullanmalıdırlar. Koğuştaki ve huzur evindeki etkilenen tüm bireyler, doktor ve hemşireler bir skabisitle tedavi edilmeleri önerilmektedir. Yatak takınılan, çamaşırlar yıkanmalı ve oturma odası gibi odak alanlar için gerekli uyarılar yapılarak bir akarisit kullanılması sağlanmalıdır. Uyuzun kurumsal salgınlarının tedavisinde akarlar, tırnak altında saklanabileceğinden tırnaklara ilaçlama sırasında mutlaka özen gösterilmesi önerilmektedir.

5- KORUNMA ve KONTROL

Sarcoptes oldukça bulaşıcı olup yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzeye bakmaksızın herkesi enfekte edebildiği için erken teşhis ve kontrol önlemleri erken alınması büyük önem arz etmektedir. Uyuzu hastalığının kontrol etmek için toplumun epidemiyolojisi göz önüne bulundurulmadan yapılan hasta tedavileri ve tüm çabalar zaman ve kaynak kaybı olarak görülmektedir. Sonuç olarak uyuzdan korunma ve kontrolde halkın eğitimi ile birlikte iyi bir planlama da gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Akkaya S, Kölemen F, Akan T, Kürkçüoğlu N. Çeviri Dermatolojik Tedavi El Kitabı. Taş Kitabevi Ankara, 1985.
- Arlan LG, Bruner RH, Stuhlman RA, Ahmed M, Vyszynski-Moher DL. Histopatoloji in hosts parasitized by *Sarcoptes scabiei*. J Parasitol, 76 (6): 889-94, 1990.
- Arnold NL, Odom RB, James WD. Andrew's Disease of the skin. 8. baskı. Philadelphia. WB Saunders Comp, 523-527.(10), 1990.
- Baysal V. Gürer MA. Scabies hakkında yeni görüşler. Lepra mecmuası 23: 36-45.(4), 1992.
- Budak S, Yolasığmaz A. Uyuz (Gale, scabies). Artropod Hastalıkları ve vektörler. Özcel MA, Daldal N, Ed, Türk Parazit Dergisi Yay No. 13. 283-316, 1997.
- Budak S. Akarlarda son 10 Yılda ilerlemeler. Türkiye Parazit Dergisi, 8 (2) 189-200, 1989.
- Budak S. Yolasığmaz A. Uyuz (Gal). İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. Özcel MA, Ed. Türk Parazit Dergisi Yay No. 12, 165-8, 1995.
- Burgess I. *Sarcoptes scabiei* and scabies. Advances in Parasitology, 33: 235-92. 1994.
- Burns DA. An outbreak of scabies in a residential home. Br J Dermatol, 117: 359-61, 1987.
- Burns DA. Skin disease caused by arthropods and other venomous or noxious animals. In: Textbook of Dermatology. Chamion RH, Borton JL., Ebling FJK, Ed, 5. baskı. London, Blackwell Sci Pub, 1299-1308 (1) 1992.
- Christophersen J. Epidemiology of scabies. Parasitol Today, 2: 247-8, 1986.
- Davis DP, Moon RD, Survival of *Sarcoptes scabiei* (De Geer) stored in three media at three temperatures, J Parasitol, 73 (3):661-2, 1987.
- Demis DJ, Crouse RG, Dobson RL, Mc Guire J. Clinical Dermatology. 14. baskı, Philadelphia Harper and Row Pub (4)18: 77-84 (21). 1987.
- Fain A. Epidemiological problems scabies. Dermatol 17(1): 20-30, 1978.
- Garcia LS Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology, 2nd Edition, Chapter 20. Nosocomial and laboratory acquired parasitic infections. Am Soc Microbiol Washington, D,C, 1993.
- Gurevitch AW. Scabies and lice. Pediatric Clin North America, 32 (4): 987-991, 1985.
- Habib TP. In: Clinical Dermatology. 3 baskı St. Louis, Mosby Year Book Inc. 445-453(2), 1996.
- Hogan DJ, Schachner L, Tanglertsampan C. Diagnosis and treatment of childhood Scabies and Pediculosis, Pediatr Dermatol, 38 (4): 941-57, 1991.
- Hurwitz S. Clinical pediatric Dermatology. Philadelphia WB Saunders comp. 301-308(19), 1981.
- Kestle DS. Medical and Veterinary Entomology. 2nd Edition, CAB' International. 1995.

- Köşkü A, Yumak M. Son on yılda İstanbul'da uyuzun durumu Deri Hast Frengi Arş 24: 29-33.(27), 1990.
- Markel EK, Voge M, John DT. Medical Parasitology 7th WB Saunders Company Chapter 10. Arthropods and human disease 345-72,1992.
- Mc.Koy KC, Moschella SL. Parasites and tropical dermatology On Dermatology . Moschella SL, Hurley HJ, Ed. 2. baskı. Philadelphia WB Saunders Comp 1779-1788 (3), 1985.
- Orkin M. Today's scabies Arch Dermatol 111:1431-1432 (9), 1975.
- Savaşkan H, Kotogyan A. Tüzün Y ve ark.Uyuzun İstanbul'da son 10 Yılda ki durumu. Deri Hast Frengi Arş 24: 29-33.(27), 1990.
- Soulsby E JL. Immuno responses in parasitic infections: Immunolog, Immunopathology and Immunoprophylaxis. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida 4: 141-74, 1987.
- Suer Y, Altan N, Benlioğlu N. 1970 yılı İzmir ve çevresinde görülen gale salgını III.. Ulusal dermatoloji Kongresi, İzmir, Karınca Matbaası, 272-281(25), 1970.
- Terra L, Pellicaino S. Norwagan scabies in immunosuppressed patients. Report of a case. Minerva Med, 87:423-5, 1996.
- Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994.
- Unat CK, Yiücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazioloji. Cerr Tıp Fak. Vakfı Yay No. 15. İstanbul. 1995.
- Van Neste D, Lachapelle JM. Host-parasite. relationships in hyperkeratotic (Norwegian) scabies: pathological and immunological findings. Br J Dermatol. 105: 667-8. 1981.
- Yaşarol Medikal Parazitoloji. Ege Üniv.Tıp Fak. Yay No. 93, 1984.

Bölüm 68

Transkültürel Hemşirelik

Emine ÜSTÜN GÖKÇE¹

¹ Öğr.Gör. Dr., Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü.
eustun@bartin.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7022-5043

ÖZET

Değişen yeni dünya düzeni sağlık bakım hizmetlerinde karmaşık bir duruma neden olduğu görölmektedir. Sağlık ve hastalık ile ilgili inançlar, çocuk yetiştirme, doğum uygulamaları, beslenme alışkanlıkları, cinsellik, aile yaşamı, ağrı ve yasa tepki, iletişim biçimi, zamana oryantasyon, dokunma ve mahremiyet gibi kültür ağırlıklı durumlar hemşirelik uygulamalarında da yer almaktadır. Öncelikli olarak bakım verdiğimiz toplumun kültürel özelliklerini bilmeli ve aynı zamanda kendi kültürel farkındalığımızı da oluşturarak bakım vermeliyiz. Sağlık ve hastalık kavramaları bir toplum için sosyokültürel olgulardır. Bir toplumda hastalık sayılan bir durum, başka bir toplum için sayılmayabilir. Hemşire kendi ve bakım verdiği bireyin kültürünü oluşturan olguları tanımlayıp farkındalığını artırarak, bireye özgü bakım planlamalıdır. Amacımız, Transkültürel hemşireliğin sağlık uygulamaları üzerinde önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kültür, Hemşirelik, Etik, Kültürlerarası Hemşirelik

GİRİŞ

Sağlık bakım hizmetlerinde, kültürel anlayış ve kişilerarası iletişim, bakımın temel direkleridir. Kişilerarası iletişim; empatik anlayış, saygıyı ve koşulsuz samimiyeti içerir. (Encyclopedia.com, t.y.; Pavord & Donnelly, 2015). Kültürel anlayış ve kişilerarası iletişim, hemşireliğin hedefleri, eğitim ve uyum için temel oluşturur ve güvenli, yüksek kaliteli hemşirelik bakımı için gereklidir (Schyve, 2007; Travelbee, 2002). Hasta ve bakıcı aynı dili konuşmadığında veya başka kültürel veya sosyal engeller varsa, yanlış iletişim riski ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek olumsuz durumların olasılığı önemli ölçüde artar (Kaspar & Reddy, 2017). Hastaların tedavisi için, güvenlik ve sağlık sonuçları üzerinde en önemli unsur olan dil, kültürlerarası engellerin aşılması için gerekli çok önemli bir unsurdur. Bunun için genellikle bazı yorumlama yöntemleri kullanılır (van Rosse et al., 2016). Bazı hastaneler hemşirelerin birçok dili konuşabilmesine ve bunları yorumlama aracı olarak kullanmasına yönelmiştir (Ali ve Johnson, 2017; Repo et al., 2017). Çok dilli geniş bir hasta tabanına sahip hastaneler, mümkün olduğunca dil açığını kapatmak için tercüman kullanma eğilimindedir, ancak tercümanların alanında yetkinliği önemlidir ve bazı yanlış yorumlamalara neden olabilmektedirler (Kaspar & Reddy, 2017). Tıbbi kelime dağarcığının karmaşıklığı dil engellerini şiddetlendirerek iyi yorumlamayı kültürlerarası iletişimin kritik bir parçası haline getirebilir (Kaspar & Reddy, 2017). Sağlık ve hastalık kavramları her kültürde farklılık göstermektedir. Hemşirelik bilim ve sanattan oluşan bir sağlık disiplindir. Hemşirelik mesleğinin hedefinde; sağlığın devamlılığı ve hastalık halinde bakımın verilmesi olduğuna göre hemşirenin sağlık ve hastalık gibi temel kavramları bilmesi ve hem kendisi, hem hastalar hem de toplum için anlamlandırması gerekir (Perry and Potter, 1995). Sağlık kavramı ulusal olmasına rağmen, taşıdığı anlam kişiden kişiye, ülkeden ülkeye farklılık oluşturabilmektedir. Bu nedenle, biyolojik, sosyolojik ve kültürel olarak farklı tanımları yapılabilmekte ve sonuç olarak bireyini içinde bulunduğu koşullar sağlık ve hastalık kavramı algısını etkileyebilmektedir. Bu koşullar kapsamında; bireyin içinde bulunduğu toplumsal özellikler, sahip olduğu yaşam koşulları, eğitim, sosyo-ekonomik statüsü gibi birçok etken vardır. Bu durumu kişinin hayattan beklentisi, hastalığa bakış açısı ve tecrübeleri de etkileyebilir. Bütüncül bakımın içinde kültürel bakımı da katma zorunluluğumuz bulunmaktadır.

Kültür; insan tarafından öğrenilen, paylaşılan, nesilden nesile aktarılan değerler, inançlar, tutum ve davranışlar, örf ve adetler olarak tanımlanır (Hotun Şahin N, Zonat Bayram G, Avcı D, 2009). Kültürlenme ise; belli bir toplumun alt kültürlerinden ya da farklı toplumlardan kopup gelen birey ve grupların

buluşması ve etkileşim süresi sonunda, asıl kültür ve alt kültürlerde bulunmayan yepyeni bir senteze ulaşılması (Kırsal kesimden gelen kız hemşire öğrencilerin erkek hasta bedeninde bakım vermesi) gibi kavramlarla açıklanmaktadır (Seviğ Ü, Tanrıverdi G, 2013).

Kültürlerarası Ve Hemşirelik

Linenger, kültürlerarası hemşireliği “kültüre özgü ve evrensel hemşirelik bakımı vermede bilimsel ve hümanistik bilgiyi geliştirmeyi amaçlayan, davranış kalıpları sağlık- hastalık değerleri, inançlar, hemşirelik bakımı, bakım standartları ile ilgili olarak dünyadaki alt kültürlerin ve farklı kültürlerin analizine ve karşılaştırmalı çalışmalara odaklanan hemşirelik alanı “olarak tanımlanmaktadır (Seviğ ve Tanrıverdi, 2013). Küreselleşme ile birlikte, gittikçe artan dünya nüfusu; işsizlik ve savaş gibi nedenlerle ülkeler arasında göç artmasına neden olabilmektedir. artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak, farklı kültüre sahip ülke insanları ve aynı ülkenin içinde de farklı şehirler hatta aynı şehirde de yaşayan farklı kültüre sahip insanlar bir arada yaşamak zorunluluğunda kalmışlar ve bakım veren sağlık profesyonelleri olarak bakımın içine kültürel özellikleri de entegre etme zorunluluğunu beraberinde getirmiştir. İnsanların yaşadıkları inançları ve değerleri toplumun birer parçasıdır. Her insan, kendisini başkalarından ayıran düşünce ve uygulamaları geliştirir, zaman içinde kültürünü oluşturur. Kültür varlığını tutum, eylem ve örneklerin öğrenilmesi ve öğretilmesi yolu ile korur. Sağlık ve hastalık ile ilgili inançlar, çocuk yetiştirme, doğum uygulamaları, beslenme alışkanlıkları cinsellik, aile yaşamı, ağırıve yasa tepki, iletişim biçimi, zamana oryantasyon, dokunma ve mahremiyet gibi kültür ağırlıklı durumlar hemşirelik uygulamalarında da yer almaktadır. Yüksek standartta hemşirelik bakımı için, kültür farklılıklarını anlamak, kültür öğelerinin farkında olmak ve buna uygun bakım sunmak çok önemlidir Kültürel yaklaşımlı hemşirelikte altı çizilmesi gereken şey “Benim grubumdan bu grup ne kadar farklıdır” sorusuna cevap aramaktır. Bu sorunun cevabını doğru tanımlanıp, uygulamaya geçirilmelidir. Hemşireler mesleki bilgi kapsamında farklı kültürleri tanımalı ve bireylerin kültürlerine saygı duymalı, ön yargılı olmamalı ahlaki ve etik çalışmalı ve bireylerin kültürünü tanımlamada kültürel modelleri ve tanılama rehberlerini kullanmalıdır. Hemşireler bakım verirken davranışların altında yatan

kültürel nedenlerin farkında olmalıdır ve kültürel bakımı dışlayan bir hemşirelik bakımı amacına ulaşamaz (Hotun Şahin , Zonat Bayram , Avcı , 2009; Seviğ ,ve Tortumluoğlu, 2013).

Kültürlerarası Hemşirelik Ve Etik

Hemşirelik mesleğinin uygulanması; hizmeti alanın kültürü, inançları dikkate alınmadıkça etiğe uygun olunmaz (Eliason, 1993). Dünya, hızla artan küreselleşmeyle birlikte savaşlar, etnik çatışmalar, çevresel krizler, ekonomik çalkantılar, baskılayıcı politik rejimler gibi nedenlerle gerek göçmen, gerekse sığınmacı pek çok insan hareketliliği çok kültürlü nüfuslardan oluşan ülkelere sahip bir yapıya dönüşmüştür. 1973 ICN (International Council of Nurses) Hemşirelik Kodunda yer alan “Hemşirenin en, öncelikli sorumluluğu bakıma gereksinim duyan insandır. Hemşire, mesleğini icra ederken her bir hastasının değer, gelenek, alışkanlıklar ve dinsel inanca saygı gösterilmesine dikkat eder.” ifadesi ile kültürlerarası hemşirelik bakımının etik boyutunun önemi vurgulanmıştır Her etnik grubun kendine özgü kültürel inançları vardır ve bu inançlar doğrultusunda yaşamaktadır. Sağlık profesyonelleri iş ortamlarında farklı dil, din, ırk, kültür, cinsiyet ve etnik kökenden insanlarla karşılaşmak ta ve bu bireylerin yaşamlarını etkileyen etik kararları vermekte giderek daha fazla sorumluluk almaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının etik karar vermelerine yol gösterecek etik ilkeleri yakından tanımalı bu konuda farkındalığını artırmalıdır

Amerikan Hemşirelik Akademisi (American Academy of Nursing) ve Kültürlerarası Hemşirelik Derneği (Transcultural Nursing Society) tarafından geliştirilen Hemşirelik Bakımında Kültürel Yeterlilik İçin Uygulama Standartları ülkemizde kültürlerarası bakımda yardımcı olması için Türkçeye çevrilmiştir.

Standart 1- Sosyal Adalet: Profesyonel hemşireler herkes için adaleti teşvik etmelidir. Sosyal adalet ilkeleri hemşirenin hasta ailesi ve diğer sağlık profesyonelleri ile ilgili karar almada klavuzdur. Sosyal Adalet: Politikalarını savunmak hemşirelerin liderlik becerilerini geliştirmektedir.

Standart 2- Kritik Yansıma: Hemşireler kendi özelliklerinin ve sorularının kültürel açıdan yeterli hemşirelik bakımına etkilerinin farkında olabilmek için kendi kültürel mirasları, değerleri ve kültürel inançlarının kritik yansımalarıyla ilgilenmeli ve bunları değerlendirmelidir.

Standart 3- Kültürlerarası Hemşirelik Bilgisi: Hemşireler çeşitli kültürlerdeki toplumların, ailelerin ve bireylerin birbirinden farklı gelenek, inanç ve değerlerinin olduğunu anlamaya yönelik bakış açısı kazanmalıdır.

Standart 4- Kültürel Uygulama: Kültürle uyumlu hemşirelik

uygulamalarını yaparken hemşire, kesişen kültürel bilgi ve duyarlı kültürel becerilerden yararlanmalıdır.

Standart 5- Sağlık Bakım Sistemleri ve Kurumalar: Sağlık bakım kurumları farklı hastaların ihtiyacıolan dil, kültürel karışma ile değerlendirmeye olanak sağlayan kaynakları ve yapıyı sağlamalıdır.

Standart 6- Hasta Savunuculuğu ve Güçlendirme: Hemşireler, sağlık politikalarının, hizmet sistemlerinin ve kaynaklarının hastalar üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurmalı, hastaları güçlendirmeli ve savunmalıdır. Hastalarının kültürel inançlarının ve uygulamalarının sağlık bakımının tümünde yer almasını savunmalıdır.

Standart 7- Çok Kültürlü İş Gücü: Hemşireler sağlık bakımının oluşturulmasında çok kültürlü iş gücüsaglamak yönünde çaba harcamalıdır.

Standart 8- Eğitim ve Öğretim: Kültürel açıdan yeterli sağlık bakımı için eğitsel faaliyetlerin kültürel açıdan yeterli olmasını sağlamalıdır. Hemşirelik bakımı için gerekli ve yeterli kültürel bilgi ve becerilerisaglamak hemşirelik eğitiminin temel zorunluluğudur.

Standart 9- Kültürlerarası İletişim: Hemşireler kültürel yeterlilikte kişilerarası iletişimi etkin kullanmalıdır.

Standart 10- Kültürlerarası Liderlik: Hemşireler farklı toplulukların kültürel açıdan yeterli bakımın sonuçlarının elde edilmesinde bireyleri ve toplulukları etkileme yeteneğine sahip olmalıdır.

Standart 11- Politika Geliştirme: Hemşireler kültürel yeterli hemşirelik bakımının değerlendirilmesive geniş kapsamlı uygulanması için politika ve standartların oluşturulması için, topluluklar, mesleki dernekler, özel kuruluşlar ve toplum ile çalışmak için yeterli bilgi ve beceriye sahip olmalıdır.

Standart 12- Kanıta Dayalı Uygulama Ve Araştırma: Hemşireler farklı topluluklara yönelik hemşirelik girişimlerini ve uygulamalarını test etmelidir. Hemşire araştırmacılar incelemeli ve farklı girişimleri test etmeli, bu şekilde sağlık çıktılarındaki etnik ve radikal düzensizlikler azaltılabilir (Öztürk ve Öztaş, 2012, Seviğ ve Tanrıverdi G, 2013).

Bu standartlar kapsamında kişiler arasında eşitlik, adillik ve kişisel farklılıkları önemseyen, holistikve kültürel bakım verilmesini hedef alan ve evrensel olarak hemşirelik uygulamaları için ortak bir dil sağlanmıştır (Öztürk ve Öztaş, 2012).

Kronik Hastalıklarda Kültürel Yaklaşımlar

Kronik hastalıklar, uzun vadede gelişen ve ilerleyici olan bir durumdur. Her bireyin hastalığı algılama durumu bireyden bireye değişmektedir. Bakım veren sağlık personeli kronik hastalıklarla baş etmede de bireyin derinlemesine

kültürünü yordamalı ve hastalıkla baş etme, sağlığı koruma ve geliştirmede topladığı veriler kapsamında olumlu davranış geliştirmesine fırsat oluşturmaktadır.

Hipertansiyon

Gelişmekte olan ülkelerde eğitim, beslenme tarzına bağlı hipertansiyon oranı yüksek bulunmuştur. ABD’ de yapılan bir çalışmada siyah ırktaki kan basıncı yüksekliği, beyaz ırktakine göre yüksek bulunmuştur. Altta yatan neden araştırıldığında siyah ırkın plazma volümü ve tuz yükü yüksek bulunmuştur. Ülkemizde araştırmalar incelendiğinde, bireylerin hipertansiyon tedavisinde sarımsak, limon suyu, ayran, zeytin yaprağı kullandıkları tespit edilmiştir. Sekonder koruma erken tanı ile sağlanır. Toplum taramalarının %15-80’ inde değişen oranlarda hastalıklardan habersiz olduğu sonucuna varılmaktadır. ABD’ de 1999- 2000 yıllarında hipertansiyon hastalarının %70’ nin farkında olduğu, % 59’ ununda tedavi altında olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’ de ise % 40,7 ‘sinin farkında olduğu, tedavialanlarının oranı da %31,1 olarak bulunmuştur. Hipertansiyonun kontrolü gelişmekte olan ülkelerde ABD’ de %34 iken, Avrupa’ da %10 ve ülkemizde ise %8,1 olarak belirtilmektedir. Türk Kardiyoloji Derneğinin yürüttüğü 12/8 Hipertansiyon Farkındalık Kampanyası ile toplumumuzun hipertansiyonla ilgili farkında olma düzeyi %7 oranında artmıştır.

Diyabetes Mellitus

Diyabet genel olarak beslenme olanakları fazla, fiziksel çalışması az olan üst sosyal sınıflarda daha fazla görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise alt sosyal sınıfın olduğu bölgelerde görülmektedir. Mısır’da Nil deltasındaki kırsal bölgelerde % 5 olan diyabet prevalansı, Kahire’ nin düşük sosyoekonomik düzeyi olan bölgelerde ise % 10’ a, yüksek sosyoekonomik düzeyi olan bölgelerde ise % 20’ lere kadar yükselmektedir. Avustralya’ da 15 yıldan daha fazla eğitimi olan bireylerde %5’ in altına inerken, eğitimi 15 yılın altında olanlarda ise %10’a kadar yükselmektedir. Ülkemizde ise TURDEP çalışmasına göre diyabet prevalansı % 7,2 olarak tespit edilmiştir. Whittemore (2007) yaptığı çalışmada, koyu tenli bireylerde, beyazlara oranlara tip 2 diyabet oranı yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. Nedenleri arasında genetik, çevresel ve kültürel faktörlerin etkili olduğu bulunmuştur. Sertifikalı diyabet eğitim hemşiresi tarafından eğitim verildi. Eğitimde en önemli kültürel engelin dil olduğu ve eğitimde özellikle bir çevirmen tarafından İspanyolca ve İngilizceyi içeren iki dilin kullanımı sağlandı. Daha sonra bireylerin aile desteği ve yaptığı uygulamaları, sağlık inançları, beslenme ve dinlediği müzik

vs.göz önünde bulunduruldu. Sosyo -kültürel strateji, koyu tenli bireylerde geleneksel ve inançlar kültürel yeterlilikte en önemli faktördür. Diyabet eğitimlerinde aile üyelerinin desteği önemli kültürel etmendir. Sağlık bakımındaki bireysel kararlarının çoğuna aile karar verir. Burada aileyi de eğitim sürecine alarak motivasyon ve grup eğitimleri yapılarak sağlık davranışları değiştirilerek, bireyin öz- yönetimi geliştirilerek tip 2 diyabet komplikasyonları azaltılmalı yada egzersiz ve beslenme (sıvı yağ kullanımı, baharat kullanımı vs...) davranışlarının değiştirilmesi sonucunda tip 2 diyabetten korunma sağlanabilir.Bir diğer engelde insülin yapma korkusudur. Burada bireyin sağlık inançları belirlenmeli ve kültürel yeterlilik bakımında olumlu davranış geliştirilmesi sağlanmalıdır.

Kanserler

Kansere yakalanma ve meslek arasında anlamlı bir ilişki vardır. Baca temizleyenlerde scrotum kanseri, anilin endüstri işçilerinde mesane kanseri, radyologlarda deri ve kemik iliği kanserleri, uranyum ocaklarında ve asbest çalışanlarında akciğer kanseri görülmektedir. Kansere yakalanma da sosyal sınıflarda da ilişki vardır. İngiltere’ de meme ve serviks kanserine yakalanmada 1. Sosyal sınıfta yüksek, Sosyal sınıfta en düşük bulunmuştur. Amerika’da ve Japonya’ da kanser oranları birbirine eşit olmasına rağmen mide kanseri oranı Japonya’ da daha yüksek bulunmuştur. Tuzlanmış et ve balık ile salamura sebzelerin tüketimi fazla olmasından dolayı mide kanseri oranı yüksektir. Son yıllarda ABD’ de mide kanseri oranları düşmeye başlamış olup, bunu da en önemli nedeni de diyetle bilinen risk faktörleri en aza indirilmeye başlanmıştır. Ülkemizde de Doğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgelerinde mide kanseri görülme sıklığı ilk sırada yer almaktadır. Düşük sosyoekonomik seviyedeki kadınların tarama testlerini daha az yaptıkları ve ileri aşamada serviks kanserine tanı konulabilmesi, serviks kanserinin görülme sıklığını artırmaktadır. Monogamik yaşamın ağır bastığı Müslüman ülkelerde, Yahudilerde ve düzenli dini eğitim yapan Katoliklerde serviks kanseri daha az görülmektedir. Meme kanseri görülme oranı, Asyalı kadınlarda, Kuzey Amerikalı ve Batı Avrupalı kadınlara göre 5 kate dahaaz görülmekte olup, eskimolarda hemen hemen hiç görülmemiştir (Seviğ ve Tanrıverdi, 2013).

Kültürlerarası Hemşirelik Bakımının Amacı Ve Önemi

Kültürlerarası hemşirelik bakımın amacı; kültürlerarası hemşirelik bilgisi geliştirmek, bu bilgiyi hemşirelik uygulamalarına katmak, kültürlerarası kavram, kuram ve uygulamaları hemşirelik eğitimi, araştırma ve klinik uygulamalarla bütünleştirmektir. Kültürlerarası hemşirelik bakımı önemlidir;

çünkü, hastalığın ve sağlığın duyuşsal, sosyal, davranışsal ve dini ve manevi boyutları vardır. Hastalıklar ve sağlık durumu, kültür grupları açısından farklılıklar gösterir. Hemşirelerin kaliteli bakım vermeleri yasal ve ahlaki bir sorumlulukları olup, kaliteli bakım, kültürel açıdan uygun bakımı gerektirir. Bireyin kültür ve inançları bakımında hemşire tarafından göz önüne alınmadığı sürece, hemşirelik uygulamalarının etikolabileceği de kabul edilemez.

Kültürlerarası Hemşirelik Bakımında Engeller Hemşireler, mesleki eğitimlerini aldıkları kurumun ve ardından çalıştıkları kurumun da kültüründen etkilenirler. Bu kurumların inançları, değerleri, adetleri ve uygulamaları ile sosyalleşirler. Hemşirelerin değerleri, hastaların değerleri ile örtüşmeyebilir. Hemşirelerin belli bir etnik gruba özgü önyargıları, kalıplaşmış düşünceleri, yanlış veya eksik bilgileri olabilir. Bunun yanı sıra önceki deneyimleri, belli bir gruba yönelik korkuları örneğin; “zenciler tembeldir”, “Türkler yalancıdır” gibi kalıplaşmış önyargıları varsa, hemşireler kendi değerlerini zorla hastaya kabul ettirmek isteyebilirler. Bu görüşleri ve tutumları kuşkusuz bakıma olumsuz yansımaya neden olabilmektedir. Hemşirelerin hastanın popüler özelliklerinden etkilenemedikleri, bu nedenle iletişimi açık hastalara daha fazla zaman ayırdıkları belirtilmektedir. Aslında dil ve kültürel farklılıkların hasta davranışlarını, rollerini, iletişimi kısıtlaması ve hastayı popüler olmaktan alıkoymasını düşünülemez. Kültürlerarası bakım, dil ve iletişim güçlükleri, bilgi toplama eksikliği, hastanın gereksinimlerine uygun hizmetlerin karşılanmaması, tanı hataları, ırkçı yaklaşımlar, sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi etmenlerden de olumsuz etkilenmektedir (Bayat ve Birkök , 2009; Tanrıverdi ve Seviğ, 2013).

Kültürlerarası Hemşirelik Kapsamında;

Kültürlere duyarlı bakım sağlamada, kültürel

çatışmayı en aza indirgeyen üç türyaklaşım vardır:

1. Bireyin/hastanın kendi bakış açısı ile kültürel inançları korunmalıdır. Hemşirenin profesyonelleşme ve kararları hastanın kültürünü korumaya ve sağlığına kavuşmasına yardım eder.

2. Hemşire destekleyici, profesyonel eylem ve kararları yerine getirmede yetkili olmalıdır (örneğin ölümü yaklaşan hasta ve ailesi için ortam ve dini lider sağlamak).

3. Hemşire, sağlığa zararlı davranışlar karşısında bireyin hastanın doyurucu ve sağlıklı yaşam geliştirmesi için yeni kalıplar oluşturmasına yardımcı olmalıdır (Bayık Temel A, 2008).

Hemşireler etnosantrik standartlara uygun olarak bireyi yargılamadan sözlü/ sözsüz iletişime geçmelidir. Hastanın dili, eğitimi, yaşadığı bölge, yaşam

standartları, hijyen yanı sıra sağlık ve hastalık üzerine düşünceleri ve uygulamaları, sağlık davranışları, sağlık kültürü, doğum ve ölüme ilişkin uygulamalar, mahremiyete ilişkin kültürel değerlendirmeleri, beklentileri, özel davranışları kadar etkili olan uyduğu kalıplar, kültürel değerleri, norm ve tabuları, batıl inançlar, dünya görüşü, kültürel farklılık ve benzerlikleri, dokunma, zamanla ilgili yaklaşımları öğrenilmelidir. Yaşam tarzı, gece ve gündüz ritmi, dinlenme, çalışma, beslenme alışkanlıkları ve tercihi, damak zevki, giyim ve makyaj tarzı, ev dekorasyon seçimi, hobileri, boş zaman aktiviteleri, arkadaşları, ilişkileri konusunda veri toplanmalıdır. Bireyin baş etme yöntemleri, ağrı tolerans düzeyi, hastalık, sakatlık, sağlık düzeyi, eleştiriye açık olma durumu, tıbbi tedavileri hakkında bilgiler önemlidir. Kültürel anlamda bireyin ait olduğu topluluğa ilişkin gelir kaynakları, geçim sağlama, yaşam standartları, refah düzeyi gibi ekonomi bilgileri; sosyal sınıf, sosyal çevre, sosyal yapı, aile sistemi, aile yaşamı ve ailenin bakım olanakları, sosyal çevre ve ilişkiler, mevcut kuşaklara kültürün aktarılması açısından eğitim, politik düzen, otorite, kanunlar, din, dünya görüşü, yaşamın anlamı, ahlaki değer ve standartlar, topluluk kimliği gibi ideolojik özellikler öğrenilmelidir (Hotun Şahin , Zonat Bayram , Avcı , 2009; Repo et al., 2017; Sharifi et al., 2019).

SONUÇ:

Hemşirelerin birey, aile ve topluma istendik düzeyde bakım verebilmeleri için sağlık ve hastalık davranışların arkasında yatan kültürel özellikleri tanımaları önemlidir. Halkın sağlık yapısı kültürel açıdan iyi bilinmelidir. Her kültürün kendine özgü değerleri vardır. Hemşireler olarak bakım verdiğimiz grubu çok iyi analiz ederek ve bakımımızı ona göre şekillendirmeliyiz.

REFERANSLAR

- Asgar Pour H, Özvurmaz S, Kunte D.(2017). Hemşirelik ve Ebelik İntörn Öğrencilerinde Manevi Bakıma Yönelik Algı ve Uygulama Modelinin Değerlendirilmesi, *J Contemp Med*, 7(3):225-233.
- Atalay M (1997). Hemşirelik Esasları El Kitabı. Birinci Baskı. İstanbul. Birlik Ofset. Ltd. Şti. Başalan İz F, Bayık Temel A (2009). Hemşirelikte Kültürel Yeterlik , Aile ve Toplum,
- Bayık Temel A. (2008). Kültürlerarası (Çok Kültürlü) Hemşirelik Eğitim, Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, s:11: 2
- Bebiş H, Özdemir S. (2013). Savaş, Terör ve Hemşirelik, *Florance Nigtingale. Hemşirelik Dergisi*,(21):1, 57-68.
- Eliason MJ. (1993). Ethics and transcultural nursing care. *Nurs Outlook*, Sep-Oct;41(5):225-8. Horvat L, Horey D, Romios P, Kis-Rigo J. (2014). Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database of Systematic Review*, Issue 5. Art. No.: CD009405. DOI: 10.1002/14651858.CD009405.pub2.
- Hotun Şahin N, Bayram Onat G, Avcı D.(2009). Kültürlere Duyarlı Yaklaşım: Transkültürel Hemşirelik. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 6 (1): 2-7. <http://transculturalcare.net/the-process-of-cultural-competence-in-the-delivery-of-healthcare-services/>
- Jeffrey, M, N. (2000). Development and psychometric evaluation of the transcultural self- efficacy tool: A synthesis of findings. *Journal of Transcultural Nursing*,11(2): 127- 136.
- Karabuğa Yakar H, Ecevit Alpar Ş. (2017). Kültürlerarası farkındalık ve kültürlerarası etkililik Kasper H., Reddy S. (2017). Spaces of connectivity: The formation of medical travel destinations in Delhi National Capital Region (India). *Asia Pacific Viewpoint*, 58(2), 228-241. <https://doi.org/10.1111/apv.12159>
- Leinenger M. (2002). Culture care theory: A Major Contribution to Advance Transcultural Nursing Knowledge and Practices, *Journal of Transcultural Nursing*, 13: 189- 192.
- ölçeklerinin güvenilirlik ve geçerliğinin belirlenmesi, *International Journal of Human Sciences*,17(3): 2747- 2761.
- Öztürk E, Öztaş D. (2012). Transkültürel Hemşirelik Yaşam Bilimleri Dergisi, (1)1:293- 300. Pavord, E., & Donnelly, E. (2015). Communication and interpersonal skills. Scion Publishing Ltd.

- Porter, PA, Perry, AG. (1995). Fundamentals Of Nursing Concept, Process And Practice Problemlerinde Başvurdıkları Geleneksel Uygulamalar.Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi.ISSN 1303- 5134.
- Ruiz İ.J, Martinez PA. (2017). Female genital mutilation and transcultural nursing: adaptation of the Rising Sun Model,Contemporary Nurse, 53: 186- 192.
- Schyve P. M. (2007). Language differences as a barrier to quality and safety in health care: The Joint Commission perspective. Journal of General Internal Medicine, 22(2), 360-361. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0365-3>
- Seviğ Ü, Tanrıverdi G.(2014). Kültürlerarası Hemşirelik, Akademi Basın Yayınevi.
- Sevil Ü.(2006) Sağlık Hastalık ve Kültür Etkileşimi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. Cilt:9, Sayı:3 (78- 87)
- Tanrıverdi G, Ümit Seviğ Ü, Bayat M, Cüneyt Birkök M. (2009). Hemşirelik Bakımında Kültürel Özellikleri Tanılama Rehberi, İnsan Bilimler Dergisi, (6)1: 794- 806.
- Taşçı Duran E. (2009). Prenatal Dönemdeki Kadınların Sağlık Davranışlarının Prenatal Dönemdeki Kadınların Kültürel Yaklaşımına İrdelenmesi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Doktora Tezi.
- Temel Eğinli A. (2011). Kültürlerarası Yeterliliğin Kazanılmasında Kültürel Farklılık Eğitimlerinin Önemi, Öneri Dergisi,(9)35: 215-227.
- Topbaş E, Bay H, Turan BB, Emir,AH, Çıtlak U. (2013). Kültürlerarası Hemşirelik Kavramının Yoğun Bakıma Yansımaları, Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 17(1): 37- 43.
- Tortumluoğlu G, Karahan E, Bakır B. (2004). Türk , Kırsal Alandaki Yaşlıların Sağlık
- Tortumluoğlu G.(2005). Transkültürel hemşirelik ve kültürel bakım model tanıtımı. Cumhuriyet Üniversitesi HYO Dergisi, 8(2):47-57.
- Tracey L, Abitz MS. (2016). Cultural Congruence and Infusion Nursing Practice ,The Art and Science of Infusion Nursing, 39(2): 75- 79.
- Travelbee J. (2002). *Mellemmenskelige aspekter i sygepleje* [Interpersonal aspects of nursing].
- Munksgaard.
- Tuna Oran N, Yüksel E. (2015). Kültürlerarası Hemşirelik ve Etik, Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics, 1(3): 8-13.
- Whittemore R. (2007). Culturally Competent Interventions For Hispanic Adults With Tip Diabetes: A Systematic Review, Journal Of Transcultural Nursing, 18(2): 157. 166.
- Yılmaz M. (2015). Diyaliz Tedavisi Alan Hasta ve Ailesinin Bakımında Transkültürel Hemşirelik Yaklaşımı, Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 32-39.

Bölüm 69

Pulmoner Rehabilitasyon

Emine ÜSTÜN GÖKÇE¹

¹ Öğr.Gör. Dr., Bartın Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü.
eustun@bartin.edu.tr ORCID No: 0000-0001-7022-5043

ÖZET

Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum bozukluğu olan hastaların fiziksel ve sosyal işlevlerini optimize etmek için multidisipliner ekiplerle birlikte uygulanmaktadır. Bu programlar, en az 6 hafta boyunca haftada en az üç seans (biri gözetimsiz olabilir) kullanılarak yatarak, ayakta veya evde bireyin rehabilitasyonu sağlar. Programlar genellikle egzersiz eğitimi, eğitim ve psikososyal/davranışsal bileşenlerden oluşur. Üst ekstremitte egzersizleri ve nefes alma tekniği eğitimi çoğu rehabilitasyon programına dahil edilerek, dispneyi azaltır, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda nefes darlığı hissinde azalma, fonksiyonel egzersiz kapasitesinde artış ve yaşam kalitesinde artış, pulmoner rehabilitasyonun bilinen faydalarıdır. Şiddetli KOAH'lı hastalarda pulmoner rehabilitasyon programlarının etkinliğini destekleyen güçlü kanıtların bulunmasına rağmen, üçüncü taraf geri ödeme politikaları tutarsız olmuştur. Bununla birlikte, özellikle şiddetli KOAH'lı olanlar olmak üzere, kronik solunum yetmezliği olan tüm uygun adaylar için bir pulmoner rehabilitasyon programına kayıtolması için teşvik edilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Rehabilitasyon, Solunum Sistemi, Hemşirelik, Dispne, Egzersiz

GİRİŞ

Pulmoner Rehabilitasyon Nedir?

Pulmoner rehabilitasyon, dünyada mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olan kronik solunum yolu hastalıklarına bağlı sorunlar yaşayan bireyler de akciğer hacmini korumak ve arttırmak için uygulanan yani başlıca solunum problemleri olan hastalarda semptomları kontrol altına alabilmek, bireyin günlük yaşam aktivitelerini sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi, fonksiyonel olarak sağlığın sürdürülmesi ve bireyin mevcut duruma uyumunu sağlamak amacıyla yapılan; egzersiz, beslenme, eğitim, iş-uğraş terapisi, tedaviye uyumun sağlanması gibi çeşitli müdahaleleri içeren, hastanın ve ailesinin merkezde olduğu, multidisipliner bir ekibin birlikte çalışmasını gerektiren, hastaya göre bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulduğu bir programdır (McCarthy et.al.,2015;Tuncay,2021). Pulmoner Rehabilitasyon, farklı disiplinleri içermeye olanağına sahip olmalı ve çeşitli formatlarda ve sağlık hizmetlerinde sunulmalıdır (Spruit et.al.,2014; Thierry et.al.,2023).

Pulmoner Rehabilitasyonun Amacı

Pulmoner rehabilitasyon, solunum yolu hastalıklarının daha fazla ilerlemesinin önlenmesine (farmakoterapiyi ve tedaviye uyumu optimize ederek) ve hastanın fiziksel ve zihinsel sağlığını iyileştirmeye yönelik tedavilerin başlatılmasına odaklanarak, bütüncül bir yaklaşım çerçevesinde solunum dışı sorunları çözmeyi amaçlar. Hastaların fiziksel aktiviteyi ve sigarayı bırakma ve beslenme dahil olmak üzere diğer sağlığı iyileştirici davranışları en üst düzeye çıkarmayı hedeflemektedir (Spruit,2013).

Pulmoner Rehabilitasyonun Uygulanmadığı Durumlar

Birey de egzersizi engelleyen bilişsel-psikolojik bir hastalık, artrit, ciddi nörolojik bozukluk, kemorbid hastalık (pulmoner hipertansiyon, unstabil kardiyovasküler hastalık) varsa pulmoner rehabilitasyon uygulanmamalıdır.[Tuncay,2021].

Pulmoner Rehabilitasyonun Hedefleri

- Semptomları (öksürük, nefes darlığı vb.) kontrol altına almak, azaltmak
- Anksiyete ve depresyon şikayetlerini en aza indirmek
- Bireyin günlük yaşam aktivitelerine katılımını arttırmak
- Erken taburcu olmayı sağlamak
- Sağlık harcamalarında maliyeti mümkün olduğunca azaltmak
- Egzersiz toleransını ve mevcut fonksiyonel kapasiteyi arttırmak
- Sistemik bulguların geri dönmesini ya da stabilize olmasını sağlamak

- Kalıcı davranış değişikliği oluşturmak ve hasta bireyim mevcut duruma uyumunu sağlamak
- Sedanter yaşama bağlı komplikasyonları azaltmak
- Kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmak
- Hasta bireye ve ailesine danışmanlık sağlayarak, ihtiyaç duyduğu konularda eğitimler düzenlemek, yararlanabilecekleri uygulamalar, kaynaklar hakkında bilgi vermek

Pulmoner Rehabilitasyon Bileşenleri

Değerlendirme, Beslenme Desteği, Egzersiz, Psikososyal Destek, Hasta ve Aile Eğitimi, İş-uğraş Terapisi. Bu temel bileşenler dışında sigarayı bıraktırma, oksijen tedavileri, kemorbiditenin değerlendirilerek hastaya yönelik girişimler yapılması programın önemli parçası olarak yer almaktadır.

Pulmoner Rehabilitasyon Ekibi

Minimal Ekip	Opsiyonel Ekip
Fizyoterapist Hemşire Doktor (Göğüs Hastalıkları Uzmanı)	Medikal direktör Program koordinatörü Solunum terapisti Diyetisyen Psikolog İş-uğraş terapisti Sosyal Hizmet Uzmanı

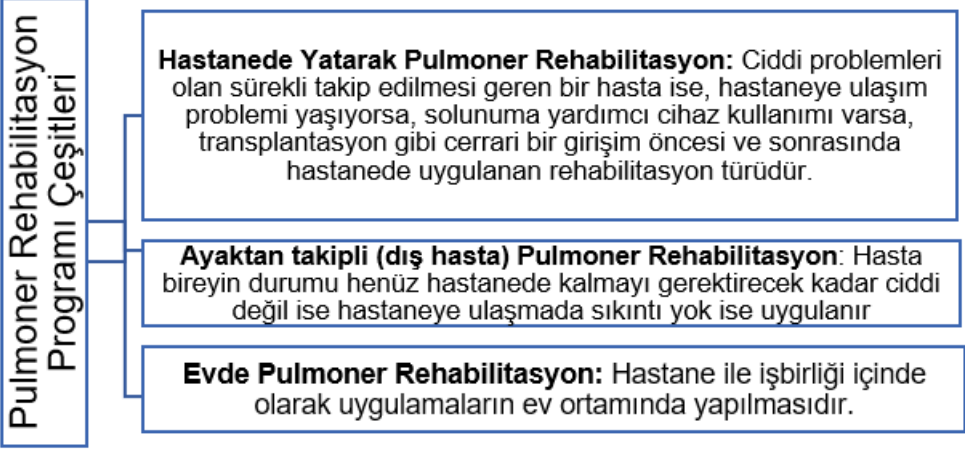
Pulmoner Rehabilitasyon Programı Özellikleri

- Pulmoner rehabilitasyon (PR) uygulamaları hastalığın herhangi bir döneminde başlayabilir. Programın süresi ile ilgili kısıtlamalar yoktur. Ancak yapılan çalışmalar da ortalama 6-12 haftalık uygulanan programlarda istenilen etkinin ortaya çıktığı (örneğin egzersiz kapasitesi) görülmüştür.
- PR programlarının sıklığı ile ilgili de bir kısıtlama bulunmamaktadır. Ancak haftada 2 seansın gözetim altında yapılması önerilmektedir.
- PR da görev alan ekipte farklılık göstermektedir. Programın bireye daha faydalı olabilmesi için multidisipliner bir ekibin olması önemlidir. Ancak minimal bir ekip mutlaka bulunmalıdır. Ekibin her üyesinin üstlendiği önemli bir görevi vardır örneğin hemşire hasta ve ailesine destek olup,

hastaya ve hastalığına özel eğitimleri verirken, diyetisyenin beslenme programı hazırlaması gerekir.

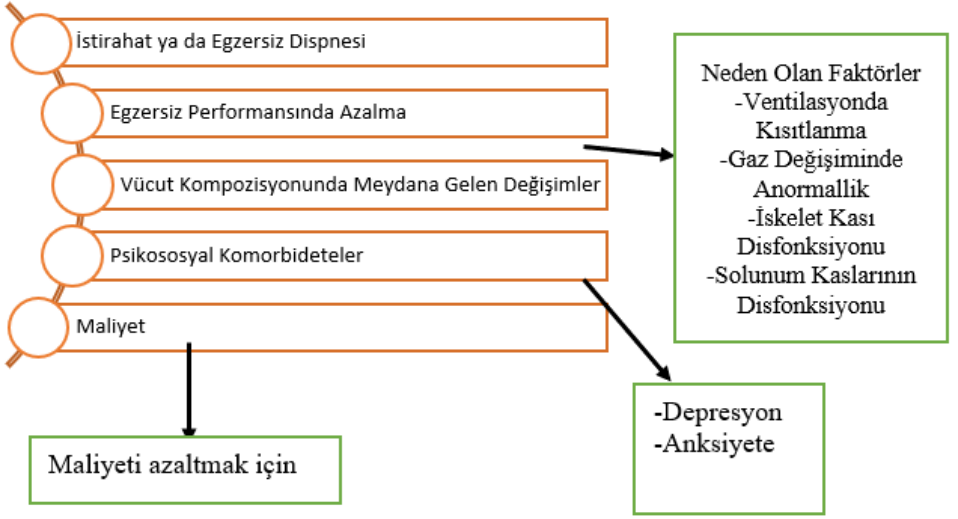
- Hastaların PR öncesi, uygulama sırası ve sonrasında kapsamlı olarak değerlendirilmiş olması hem hastanın güvenliği hem de uygulamanın veriminin artması, kişiye özgü programın ortaya konması için çok önemlidir

Pulmoner Rehabilitasyon Programı Çeşitleri



Pulmoner Rehabilitasyon programı, direkt gözetimli olarak hastanede yatarak hastane merkezli ayaktan takipli ünitelerde veya evde bakımın bir bileşeni olarak devamlılığı sağlanabilmektedir (Spriut,2014).

Kronik Solunum Yolu Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon Uygulamaları Neden Gereklidir?



Pulmoner Rehabilitasyona İhtiyacı Olan Hastalarda Sık Görülen Semptomlar ve Kontrolü

Dispne: Kronik akciğer hastalığı olan bireylerde sıklıkla görülen bir semptomdur. Oksijen düzeyindeki azalmaya bağlı, hastada dinlenmekle geçmeyen yorgunluğa, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirirken zorlanmaya ve bununla birlikte iş ve aile yaşamına olumsuz etkilemeye neden olabilmektedir. Dispneyi değerlendirmek için kullanılan farklı ölçekler mevcuttur. Bu ölçekler tek ve çift yönlü olmak üzere ikiye ayrılır. Vizüel Analog Skalası (VAS), Oksijen Tüketim Diagramı (OTD) ve Modifiye BORG (mBORG) Skalası kullanılan tek yönlü ölçekler arasında bulunmakla birlikte, Baseline Dyspnea Index (BDI), Transitional Dyspnea Index (TDI) ve Medical Research Council Scale (MRCs) ise çift yönlü ölçeklerdir. Dispne durumunda hemşirelik uygulamaları arasında, farmakolojik ya da non farmakolojik girişimler uygulanabilmektedir. Dispne durumunda uygulanabilecek non-farmakolojik girişimler arasında; pozisyon verme (semi-fowler, bir eşyadan destek alarak durma gibi), solunum tekniklerinin kullanımı (büyük dudak solunumu gibi), psikososyal destek verme, yüz bölgesine el fanı uygulama, stres yönetimi tekniklerinin uygulama, enerji koruma tekniklerinin kullanımı, dikkati başka yöne çekme, gevşeme teknikleri yer almaktadır. Uygulanan farmakolojik girişimler olarak; opioid, benzodiyazepinler ve antidepresan grubu gibi ilaçların kullanımı önerilmektedir (Akın ve Pınar,2012; McCarthy et.al.,2015; Akın ve Temiz,2021). Dispne Kontrolüne Yönelik Amerikan Toraks Derneği orta ve şiddetli dispne durumlarıpulmoner rehabilitasyonu önermektedir. Hafif dispne için en temel girişim altta yatan

hastalığın tedavisi öncelikli olarak uygulanmalıdır (Akın ve Pınar,2012; Akın ve Temiz,2021).

Yorgunluk: Kronik solunum yolu hastalığına sahip bireylerde ortaya çıkan yorgunluk dinlenmekle geçmez. Altta yatan birçok sebebe bağlı (örneğin kullanılan bir tedavi yöntemi, hastalığın sebep olduğu diğer bir semptom dispne nedeniyle) yorgunluk ortaya çıkabilir. Egzersiz, günlük oluşturulan planlarla aktivite zamanları ayarlanması, uyku hijyenine yönelik girişimler, enerji koruma tekniklerinin kullanımı, aktivite öncesinde ilaç alma, stresli ve son dakika işlerden uzak durma ve beslenme programları ile yorgunluk hafifletilebilir.

Ağrı: Ağrı için girişim yapmadan önce daha çok ne tür girişim uygulanacağına karar vermek, girişim sonrası hastada iyileşme sağlayıp sağlamadığını kontrol etmek için çeşitli ölçekler kullanılır. Farmakolik yöntem olarak ilaçlar kullanılır. Bu ilaçların kullanımında basamak ağrı tedavisi yaklaşımı benimsenir. Nonfarmakolojik yöntem olarak müzik dinleme, masaj gibi uygulamalardan yararlanılabilir.

Öksürük: Sıklıkla kronik öksürük olarak hastalarda ortaya çıkan bir semptomdur. Hastalığa göre kuru ya da balgamlı olabilir. Öksürüğün özelliklerini (hangi zamanlarda ortaya çıkıyor,arttıran azaltan faktörler neler, balgam varsa rengi-kıvamı vb.) değerlendirmek gerekir. Nonfarmakolojik yöntem olarak; postüral drenaj, vibrasyon, sekresyonların aspirasyonu, göğüs fizyoterapisi, solunum egzersizleri, öksürme tekniği uygulanabilir. Farmakolojik girişim olarak; mukolitik ajanlar, Antitüssifler kullanılabilir.

Anksiyete-Depresyon: Anksiyete-Depresyon solunumsal olarak bireylerin daha fazla sorunla karşılaşmasına sebep olur. Örneğin bir dispne şiddeti daha fazla birey tarafından hissedilir. Psikososyal destek verilebilir, aileye ve bireye stresle baş etme yöntemleri öğretilir, psikoterapi programlarına bireyler dahil edilebilir. Bu uygulamalar dışında bireyi grup konuşmalarına katılmaya teşvik etmek, çevresel düzenlemeler, davranış terapileri ve ileri durumlarda ilaç tedavileri ile anksiyete-depresyon kontrol altına alınabilir.

Beslenme Sorunları: Akciğer hastalarında malnütrisyon problemi görülebilir. Kullanılan ilaçların yan etkileri, anabolizma-katabolizma süreçlerindeki bozulmaların olması, hastada var olan diğer sorunlar (disfaji, ağız kuruluğu, mukozit vb.) malnütrisyona sebep olabilir. Genel olarak akciğer hastalarında beden gereksiniminden daha az beslenme görülür. Bu durum sonraki süreçte kas kütlelerinde azalmaya, bağışıklık sisteminin olumsuz etkilenmesine sebep olur. Enteral veya parenteral yolla beslenme durumu varsa enfeksiyon gelişebilir ya da sıvı völüm fazlalığı ortaya çıkabilir [6]. Beslenme sorunun nedeni belirlenerek bunu yönelik bir girişim uygulanır. Örneğin bireye özel diyet oluşturulabilir.

Uyku Sorunları: Dispne, öksürük, dinlenmekle geçmeyen yorgunluk, anksiyete gibi durumlar uyku kalitesinin bozulmasına neden olur. Sıklıkla hastalarda uykusuzluk, obstrüktif uyku apnesi, noktürnal hipoksi gibi durumlar ortaya çıkar. Uyku örüntüsü etkileyen faktörler kontrol altına alınabilir, uyku hijyeni eğitimi verilebilir, çevresel faktörler (gürültü gibi) düzenlenerek uyku sorunları düzeltilmeye çalışılmalıdır.

KOAH' da Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH' lı hastanın pulmoner rehabilitasyonu bütüncül bir yaklaşımla KOAH hastasını ele alarak kalıcı davranış değişikliği oluşturmak istediğimiz kapsamlı bir programdır. Hasta da var olan nefes darlığı, kronik öksürük, kronik sekresyon varlığı şikayetleri günlük yaşam aktivitelerine kısıtlama getirdiği gibi, bireyin çevresinden de ayrılmasına yani sosyal izolasyona da sebep olabilmektedir. Bu döngü yaşam kalitesini azaltarak, hastalığın şiddeti artıkça da bireye zorlukları da beraberindegetirmektedir. Bu yüzden pulmoner rehabilitasyon programları çok önemlidir. Hastanın kapsamlı değerlendirilmesi ile süreç başlar, değerlendirme sonuçlarına göre hasta ve ailesine eğitim verilmektedir. Bu eğitim kapsamında, hastaya egzersiz eğitimi, beslenme programı oluşturulur, sigara kullanıyorsa bırakması için tedavi uygulanır, iş-uğraş terapistine yönlendirilir yani temel bir rehabilitasyon programının bileşenleri multidisipliner bir ekiple KOAH hastası için bireysel bir programla uygulanmış olmaktadır (Chhabra et.al.,2009; Yıldırım,2019).

Olgunun Değerlendirilmesi: KOAH hastasına pulmoner rehabilitasyon uygulamak istiyorsak, hastanın güvenliğini sağlamak daha başarılı sonuçlar elde etmek, hastaların ihtiyaçlarını daha iyi karşılamak gibi sebeplerden dolayı önce hastanın değerlendirilmesi ile başlanır. Bu amaçla medikal direktör; hastanın tıbbi öyküsü, yaşı, eğitim durumu gibi demografik özellikleri, sigara kullanma durumunu (eğer kullanıyorsa ne zamandır kullanıyor, günlük miktarı sorular), mevcut yakınmaları, kullanmakta olduğu ilaçlar, kan ve tam idrar inceleme sonuçları, beden kitle indeksi, PA akciğer grafisi, EKG, ECO, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı sonuçları, fizik muayene bulguları değerlendirir [2]. Egzersiz yapabilme durumuna bakılır (KPET, altı dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, endurans testi ile), dispne şiddeti değerlendirilir (BORG, MMRC ile), yaşam kalitesine bakılır (SGRQ, SF-36, KSHA), beslenme durumu, psikososyal durumu, motivasyonu, günlük yaşam aktivitelerine katılım düzeyi, mesleki özellikleri (hangi iş ile uğraşıyor, çalışma süresi, oturarak mı ayakta mı çalışıyor?), hastaneye ulaşım durumu, yardımcı alet ihtiyacı, ekonomik durumu, eğitim gereksinimleri, komorbiditeler, pulmoner rehabilitasyon uygulanması için kontrendikasyon var mı bakılması gerekir (Yıldırım,2019).

Egzersiz Programının Uygulanması: Yapılan ilk değerlendirmede kullandığımız alan testler ve diğer testlerin sonucu hastanın nasıl bir egzersiz programı alması gerektiğini belirler. Programlar bireye göre oluşturulduğu için rutin olarak uygulan bir program yoktur yani sıklık, yoğunluk, süre gibi özellikler bireye göre belirlenir. Egzersiz güvenli bir şekilde sürdürülebilmesi için egzersiz öncesinde, sonrasında ve özellikle egzersiz sırasında; nabız, oksijen saturasyonu, kan basıncı gibi değerleri takip edilmelidir. Eğer hasta egzersiz sırasında göğüs ve bacak ağrısı hisseder, oksijen saturasyonu düşerse, ciddi dispne, göğüste ağrı, baş dönmesi, çarpıntı, hipotansiyon, taşikardi yaşarsa egzersize ara verilmelidir. Böyle bir durumda oksijen uygulaması yapılabilir. Ayrıca diyabetli hastalarda kan şekere de bakılmalıdır. Egzersizin en az 8 hafta olması önerilir. Egzersiz için hastalarda sabit bisiklet, koşu bandı gibi araçlar kullanılabilir. KOAH da anaerobik metabolizma ve laktik asidoz erken dönemde meydana gelir. Egzersizi planlarken bu gibi hastalığın getirmiş olduğu özelliklere dikkat edilir. Egzersizi planlarken büyük ve küçük kas gruplarının çalıştırılması planlanmalıdır. Yüksek yoğunluklu egzersiz programları oksijen ihtiyacını arttıracığı için her hastaya uygulanmamalı ve uygulanacaksa da kademeli olarak egzersizler arttırılmalıdır [Yıldırım,2019].

Egzersiz ile oksidatif kapasite artarak, ventilasyon ihtiyacını ve dinamik hiperinflasyon azaltarak efor dispnesini de azaltır. Temel olarak uygulanan egzersizler aerobik (endurans) egzersizler ve güçlendirme (kuvvet) egzersizleri şeklinde uygulanır. Bunun dışında KOAH hastalarının egzersiz programına solunum kası egzersizleri eklenebilmektedir [Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019; .

Aerobik (Endurans) Egzersizler: Alt ekstremitte ve üst ekstremitte de seçilmiş kas guruplarını çalıştırmak için (örneğin Biseps, triceps, deltoid gibi) yapılan egzersizlerdir. Aralıklı olarak uygulanabilir. Üst ekstremitenin çalıştırılması önemlidir çünkü KOAH'lı hastalar üst ekstremitte desteği olmadan egzersiz yaptıklarında ciddi nefes darlığı yaşadıkları gözlenmektedir (Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019).

Güçlendirme egzersizleri: Aerobik egzersizlerle birlikte hastalara uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda KOAH da güçlendirme ve aerobik egzersizleri birlikte uygulandığında kas gücünde, egzersiz performansında ve yaşam kalitesinde iyileşmelerin olduğu görülmüştür. Güçlendirme egzersizleri için ağırlıklar, çeşitli makineler, tekrar eden direnç uygulamalarından yararlanılabilir (Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019).

Göğüs Fizyoterapisi ve Bronşiyel Hijyen Uygulamaları: Göğüs fizyoterapisinin temel uygulamaları; solunum egzersizi, postüral drenaj, perküsyon, vibrasyon, shaking, öksürük ve zorlu ekspirasyondur. Perküsyonda

akciğerin bazı alanlarını uyardığımız için sekresyonlar daha kolay çözülmektedir. Vibrasyonla, çözülmüş sekresyonların hareketini kolaylaştırdığı için bronşlara doğru harekete yardımcı olur. Postüral drenaj ve öksürme teknikleri ise sekresyonların vücuttan daha rahat atılımını sağlamaktadır (Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019).

Gevşeme Egzersizleri: Gevşeme Egzersizleri anksiyeteyi, kalp atım hızını, dispneyi azalttığı için KOAH hastalarında uygulanması önemlidir (Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019).

Solunum Egzersizi: Solunum egzersizleri nefes alırken ve nefes verirken kullandığımız kaslara uygulanan egzersizlerdir. Toraksın hareketini ve ventilasyonu arttırmak, solunum kaslarındaki uzunluğu-gerilimi düzenlemek için yapılır. KOAH'da göğüs kafesinin yapısında, kas liflerinde değişim yaşandığı ve bu değişimler nefes almayı zorlaştırdığı için mutlaka solunum egzersizi uygulanmalıdır. Büyük Dudak Solunumu ('Pursed-lip' Solunum), Diyafragmatik Solunum (rahatlatıcı pozisyonla birlikte uygulanırsa etkinliği artar), Segmental Solunum (Lokal Ekspansiyon) Egzersizleri, Maksimum İnspiryumda Tutma Solunumu ve İnsentif Spirometre ile solunum egzersizi yapılabilir ((Ekren ve Gürgün,2013; Yıldırım,2019).

Mekanik-Ventilatör Desteği: KOAH hastalarında akut alevlenmelerde ya da kronik KOAH tablosunda uygulanabilir. İki şekilde uygulama mevcuttur; Aralıklı pozitif basınç solunumu (IPPB) ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP). Mekanik desteğin kullanılması ventilasyonun, kan gazı değerlerinin düzelmesini sağlarken aynı zamanda solunum kaslarının yükünü azaltmaktadır. Bu uygulamalar dışında aktif solunum döngüsü tekniği (solunum kontrolü, torasik ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğini içerir), Pozitif Ekspiratuar Basınç (PEP) yöntemlerinden de yararlanılabilmektedir (Ekren ve Gürgün,2013; Rodrigues et.al.,2016; Yıldırım,2019).

KOAH da Hasta ve Aile Eğitiminde Ele Alınması Gereken Konular:

Eğitim Konuları
KOAH hakkında bilgi
Semptom Yönetimi
Solunum Teknikleri
Enerji Tasarrufu
Göğüs Temizleme Tekniği
Sigarayı Bırakma
İlaç Kullanımı
Gevşeme teknikleri
Stresle Baş Etme Yöntemleri
Destek Alınabilecek Yerler

Egzersizin Önemi, Faydaları
Beslenmenin Önemi, Faydaları, Yeterli Sıvı Alımı
KOAH Alevlenmesinin Önlenmesi, Erken Tanıma(hışıltılı solunum, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, balgamda koyu kıvam-renk değişikliği)
KOAH ile Seyahat
influenza ve pnömokok Aşısını Olmanın Önemi
Hava Kirliliğinin Yoğun Olduğu Ortamlardan Uzak Durma

Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi-Nutrisyonel Destek:

KOAH hastalarında var olan komorbiditeler (örneğin hipertansiyon, diyabet), ilaçların yan etkisi, ilaca bağlı sıvı ihtiyacında artma, uygulanan tedavilere ve hastalığın kendisinin getirdiği özelliklere bağlı kalori ve sıvı alımı azalabilir, bazal metabolizma hızında değişim olur, inflamatuvar sürece bağlı mediyatörler artar, vücut kompozisyonlarında değişim olur, buna bağlı olarak kilo kayıpları, kaslarda zayıflama, solunum kaslarında yük artışı ve egzersiz performansında azalma meydana gelebilir. Yani birçok faktör birey de sıvı ve enerji alımını etkileyebilir. Mekanik ventilasyon uygulanan bir KOAH hastasında beslenme problemleri daha fazla yaşanabilir. Ayrıca KOAH'lı bireyler dinlenme halinde daha fazla enerji harcar. Yapılan bir çalışmada YKİ düşük çıkanlarda egzersiz kapasitesi ve MIP de düşük çıkmıştır [14,15]. Bu yüzden beslenme için de kapsamlı değerlendirmeler yapılmalıdır. Vücut Kompozisyonunun değerlendirilmesinde antropometrik ölçümler, Skinfold (Deri kıvrım kalınlığı) Ölçümleri, Bioelektrik Direnç (İmpedans) Analizi, Dual-Enerji X-Işını Absorpsiyometri (DEXA), İnfaruj Etkileşim

Yöntemleri, Görüntüleme, Biyokimyasal Analizler kullanılabilir. Değerlendirmede yapıldıktan sonra bir beslenme planı oluşturulur (Kılıç,2019 ; Çiftçi ver ar.,2008).

Beslenme Planı; beslenme programı ne kadar süre uygulanacak, değerlendirmeler nasıl yapılacak, taburculuk sonrası beslenme nasıl olmalı, günlük olarak ne kadar enerji alınmalı, hangi besin gurubundan ihtiyaçlar karşılanacak ve sıvı gereksinimleri ne kadar, beslenme için hangi yol daha uygun olur bir beslenme planında mutlaka olmalıdır [14]. Hasta süreç boyunca ve sonrasında mutlaka takip edilmelidir.

Karbonhidrat	Günlük alınan karbonhidrat miktarının sınırlandırılması gerekir. Çünkü karbonhidratlar katabolize olduğunda açığa çıkan karbondioksit solunumun güçleşmesine sebep olabilir.
Yağ	Doymuş yağlar tüketilmemelidir.
Protein	Proteinden zengin bir diyet olmalıdır. Protein kaynağı olarak kaliteli olanlar tercih edilmelidir. Protein akciğer ve kas dokusunun korunumu ve onarımı için son derece önemlidir.
Vitamin ve Mineraller	Günlük alınan miktar bireye göre (kemik mineral yoğunluğu, diğer hastalıkların olması gibi) değişir. Özellikle KOAH hastalarında C,D,K vitamini ve magnezyum, kalsiyum gibi mineraller diyetle olmalıdır.

Psikososyal Destek: Özellikle KOAH gibi hastalıklarda depresyon ve anksiyete bireyler tarafından daha fazla yaşandığı için temel gereksinimlerden biri de psikososyal destektir. Ayrıca dispne gibi semptomların yaratmış olduğu günlük yaşam aktivitelerinde katılmada azalmanın olması sebebiyle hastalar sosyal açıdan yalnızlaşabilir, mesleki performansları azaldığı için işten ayrılmak zorunda kalabilirler, cinsel fonksiyonlarında bozulma yaşayarak kendilerini eksik hissedebilirler bu yüzden psikolojik destek çok önemlidir. Hastalar bu açıdan değerlendirilmeli gerekli ise bir psikolojik danışmanla görüşmesi sağlanmalı, psikoterapi programlarına dahil edilmelidir. Yine gerekli ise cinsel danışmana yönlendirilmelidirler. Bazı hastaların tedavisinin etkinliği için antidepresan ilaç kullanımı gerektiği belirtilmektedir (Verril et.all.,2005; Singh et.al.,2013; Fan and Meek,2014).

İş-Uğraş Terapisi: Pulmoner rehabilitasyon programının bileşenlerinden birisi de iş-uğraş terapisi. KOAH hastalarının rehabilitasyon programında olması gereken bir bileşendir. Mevcut kas fonksiyonlarındaki ve kas kütleindeki azalma, nefes darlığı, yorgunluk, kronik öksürük, sedanter bir yaşam şeklini benimseme sonucunda bu bireylerin iş-uğraş terapisine ihtiyaçları vardır. Bireylerin topluma kazandırılması açısından çok önemlidir. İş-uğraş terapisi ile temel, kompleks ve enstrümental yaşam aktiverinde iyileştirme olması hedeflenir. Bu amaçla bireylerin seçilmiş işlerde verimliliğinin artması, yeni durumlara uyum sağlaması, mevcut yeteneklerini ortaya çıkarılması, geliştirilmesi, sosyal yaşama bireyin katılımı sağlanır (Egan,2012; Tuncay,2021)

SONUÇ

KOAH hastalığı başta olmak üzere kronik solunum yolu hastalıklarında pulmoner rehabilitasyon uygulamaları çok önemlidir. Birey rehabilitasyon programına alındığında yaşam kalitesinin artması tekrar topluma dahil edilmesi için gerekli olan tüm destek bireye sağlanmış olur. Rehabilitasyon süreci değerlendirme ile başlar, bireye göre oluşturulmuş programların uygulanması ile devam eder. Bu sayede hasta kendi için en iyi bakımı almış olur. Bu yüzden multidisipliner bir ekiple hastaya bakım sunmamız gerekir. KOAH hastalarında

gördüğümüz nefes darlığı, kronik öksürük-balgam şikayetlerinin azaltılması için özellikle solunum egzersizleri, bronşiyal hijyeni sağlamaya yönelik uygulamalar KOAH'lı bireyin rehabilitasyon programının en temel bileşenleridir. Ayrıca komorbiditelerin ele alınması, nutrisyonel değerlendirmenin yapılması, hastanın eğitimi ve eğitime hasta yakının da dahil edilmesi pulmoner rehabilitasyon programının başarısının artması için ele alınması gereken bir diğer önemli konulardır. KOAH hastasına uyguladığımız pulmoner rehabilitasyon sadece hastayı hastalığın getirdiği zorluklar yönünden rahatlatmaz hem hasta için hem de sağlık hizmetlerine yönelik maliyetin de azalmasını sağlayarak ekonomik yükü azaltmış oluruz. Tüm bu uygulamalar dolaylı ya da doğrudan yaşam kalitesini etkilediği için son derece önemlidir ve özellikle hasta bireye sağladığı yararlar düşünüldüğünde kesinlikle pulmoner rehabilitasyon uygulanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Tuncay, F. (2021). Pulmoner Rehabilitasyon. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 24(2).
2. Ergün, P. (2019). Pulmoner rehabilitasyon güncel yaklaşımlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 7, 7-18.
3. Çil A, & Olgun, N. (2005). KOAH/ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Pulmoner Rehabilitasyon İle Yönetimi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 21(1), 103-113.
4. Polat, M. G. (2015). Pulmoner Rehabilitasyon Açılımı: Kavramlar Ve Uygulama Modelleri. *Bulletin Of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 6(1).
5. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003793.
6. Akın, S., & Temiz, G. (2021). Akciğer Hastalıklarında Semptom Yönetimi. *Sağlık ve Toplum*, 31(2), 21-31.
7. Akıncı, A., & Pınar, R. (2012). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda dispne rehabilitasyonu. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 1(1), 24-29.
8. Çörtük, M. Koah'm Tanımı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. <http://ghskitap.asyod.org/Dosyalar/GHS/2022/1/dbec6e21-5d21-4731-a1fc-01be692c309a.pdf>
9. Mirici, A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sistemik etkileri, Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları - Özel Konular 3(1).
10. Başıyigit, İ. (2010). Koah Patogenezi ve Fiziopatolojisi. *Ttd Toraks Cerrahisi Bülteni*, 1(2), 114-118.
11. Yıldırım, E. (2019). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Ve Pulmoner Rehabilitasyon. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 7 (1): 90-100.
12. Ekren, PK., Gürgün, A. (2013). Koah'da Pulmoner Rehabilitasyon: Kime, Ne Zaman, Nasıl. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 1(1), 124-135.
13. Şahin, H., & Pehlivan, E. Koah'da Pulmoner Rehabilitasyon. Son erişim: <http://ghskitap.asyod.org/Dosyalar/GHS/2022/1/f5a79f77-bc86-4bf8-a9ad-6bc718c02fcd.pdf>.
14. Kılıç, L. (2019). Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi-Nutrisyonel Destek. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 7 (1): 67-74.
15. Çiftçi, H., Akbulut, G., Mercanlıgil, SM. (2022). Solunum Sistemi Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara.

- 16.Özyılmaz, S.,mGürses, HN. (2012). KOAH'ta göğüs fizyoterapisi. *İçinde Gürses HN, Biber Ç. Editör. KOAH'ta pulmoner rehabilitasyon. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. İstanbul: Probiz Ltd Şti*, 166-82.
- 17.Uysal H.(2020). "Solunum Sistemi Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı.", İç Hastalıkları Hemşireliği, Enç N, 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi,İstanbul.
- 18.Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al.(2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 188: e13–e64. doi:10.1164/rccm.201309-1634.
- 19.Thierry T, Wim J, Heleen D, Roberto A.(2023). Rabinovic *European Respiratory Review*, 32: 220222; DOI: 10.1183/16000617.0222-2022
- 20.Spruit MA, et al. (2014). Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *European Respiratory Journal*, 43: 1326-37.
- 21.Chhabra SK, Gupta AK, Khuma MZ, et al. (2009). Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease *Ann Thorac Med*, 4: 128-32.
- 22.Rodrigues A, Di Martino M, Nellessen AG, et al.(2016). Is the sixminute walk test a useful tool to prescribe high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Heart Lung*, 45: 550-6.
- 23.Singh SJ, ZuWallack RL, Garvey C, et al. (2013) Learn from the past and create the future: the 2013 ATS/ERS statementon pulmonary rehabilitation. *American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Pulmonary Rehabilitation. Eur Respir J*, 42:1169-74.
- 24.Verrill D, Barton C, Beasley W, et al.(2005) The effects of shortterm and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest*,128:673-83
- 25.Fan VS, Meek PM. (2014). Anxiety, depression, and cognitive impairment in patients with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med*, 35:399-409.
- 26.Egan C, Deering BM, Blake C, et al. (2012). Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med*, 106: 1671-1679. [Crossref] [PubMed].

Bölüm 70

Keçi Süt ve Ürünlerinde Farklı Hayvan Türlerine Ait Süt Varlığının Tespitinde En İdeal Yöntem¹

Rabia Mehtap TUNCAY²

Yakup Can SANCAK³

1 Bu alışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TSA-2020-8901 proje numarası ile desteklenmiştir.

2 Doç. Dr. ; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. r.m.gunes@yyu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-3510-5369

3 Prof. Dr. ; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı. ycsancak@yyu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-4490-9606

ÖZET

Sağlıklı, yeterli ve dengeli beslenme; vücut hücrelerinin normal çalışabilmesi için protein, yağ, karbonhidrat, vitamin ve mineraller gibi besin elementlerinin vücudun günlük ihtiyacını karşılayacak miktarlarda alınmasını ifade etmektedir. İnsan sağlığının korunması, geliştirilmesi ve kaliteli bir hayatın sürdürülebilmesi yeterli ve dengeli beslenme ile mümkün olmaktadır. Et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, sebze ve meyveler ile tahıl grubu ürünler vücudun ihtiyacı olan yeterli ve dengeli beslenme için önemli besin gruplarıdır.

Son zamanlarda, keçi sütünün diğer hayvan türlerine ait sütlerden daha çok tercih edilmesinin nedenleri, sahip olduğu üstün besinsel özelliğinin ve protein, vitamin, mineral açısından zengin, aynı zamanda daha az yağ molekülüne sahip olmasıdır. Keçi sütü besleyici bir besin maddesi olarak kabul edilmekte ve tüketiciler için nutrasötik bir gıda maddesidir. Bu nedenle inek sütüne göre daha yüksek fiyatlarla satılmaktadır. Bu durumdan dolayı keçi sütüne inek sütü karıştırılması önemli bir sorun haline gelmiştir. Sadece görünümüne bakılarak keçi sütünü inek sütünden ayırt etmek kolay değildir. Keçi sütüne inek sütü karıştırılması hem tüketicinin ekonomik zarara uğratılması yönünden hem de özellikle inek sütü alerjisi olan insanların keçi sütü diye inek sütü ile karıştırılmış sütleri tüketmesi yönünden önemli bir risk oluşturmaktadır.

Çeşitli çalışmalar, hayvanlara ait süt türlerinin tespiti için immünolojik ve moleküler yaklaşımların geliştirildiğini göstermektedir. Bu yöntemler arasında PCR (Polymerase Chain Reaction) en önemli analiz yöntemidir. Yapılan çalışmalar PCR analizlerinin genellikle %0.1 ila %1 oranlarında karışımları belirleme yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir. Süt ürünlerindeki tür karışımlarının belirlenmesinde moleküler yöntemler etkili bir araçtır. Hatta Real Time PCR, hileli süt türlerini daha güvenilir ve hassas bir şekilde tespit edebilme potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, keçi sütü sağlıklı beslenmenin önemli bir parçası olabilir ve alternatif tedavi seçenekleri sunabilir. Keçi sütünün farklı besin öğeleri bakımından zengin yapısı ve düşük yağ içeriği, sağlığa faydalar sağlayabilir. Ancak, keçi sütünün saflığını ve kalitesini belirlemek, yanlış etiketlemeyi ve tağşişi önlemek için dikkatli kalite kontrol önlemlerini gerektirir. DNA tabanlı teknolojiler arasında PCR, işlenmiş gıdalarda bile düşük DNA miktarlarını hızlı ve özgül bir şekilde çoğaltabilir. Hedeflenen gen bölgeleri genellikle küçüktür, bu da termal, kimyasal veya fiziksel işlemlerle bozulan DNA'nın tespit edilebilmesini sağlar. Multipleks PCR ile farklı uzunluktaki spesifik ampliconlar tek adımda tespit edilebilir. Süt ürünleri gibi sınırlı türler içeren durumlarda multipleks PCR avantajlıdır. Ancak Real Time PCR, nicel bir yöntem dolayısıyla birlikte daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır.

1- GİRİŞ

Sağlıklı, yeterli ve dengeli beslenme; vücut hücrelerinin normal çalışabilmesi için protein, yağ, karbonhidrat, vitamin ve mineraller gibi besin elementlerinin vücudun günlük ihtiyacını karşılayacak miktarlarda alınmasını ifade etmektedir (Yangılar, 2013). İnsan sağlığının korunması, geliştirilmesi ve kaliteli bir hayatın sürdürülebilmesi yeterli ve dengeli beslenme ile mümkün olmaktadır. Et ve et ürünleri, süt ve süt ürünleri, sebze ve meyveler ile tahıl grubu ürünler vücudun ihtiyacı olan yeterli ve dengeli beslenme için önemli besin gruplarıdır (Çom, 2008).

Son zamanlarda, keçi sütünün diğer hayvan türlerine ait sütlerden daha çok tercih edilmesinin nedenleri, sahip olduğu üstün besinsel özelliğinin ve protein, vitamin, mineral açısından zengin ve aynı zamanda daha az yağ molekülüne sahip olmasıdır (Golinelli ve ark., 2014).

Keçi sütü besleyici bir besin maddesi olarak kabul edilmekte ve tüketiciler için nutrasötik bir gıda olarak inek sütüne göre daha yüksek fiyatlarla satılmaktadır. Bu nedenle keçi sütüne inek sütü karıştırılması önemli bir sorun haline gelmiştir. Sadece görünümüne bakılarak keçi sütünü inek sütünden ayırt etmek kolay değildir. Keçi sütüne inek sütü karıştırılması hem tüketicinin ekonomik zarara uğratılması yönünden hem de özellikle inek sütü alerjisi olan insanların keçi sütü diye inek sütü ile karıştırılmış sütleri tüketmesi yönünden önemli bir risk oluşturmaktadır (Cheng ve ark., 2006).

2-KEÇİ SÜTÜ

2.1-Keçi Sütü Bileşimi ve Özellikleri

Süt ve süt ürünleri insan gıdalarının temel bileşenlerindedir. Son zamanlarda, insan sağlığına olan yararlı yönlerinin keşfedilmesiyle keçi sütü ve ürünlerine gösterilen ilgi dünya çapında hızla artmaktadır. Kendine has tadı olan keçi sütünün kompozisyonuna bakıldığında; daha düşük oranda α 1-kazein içermesi, yağ moleküllerinin küçük çaplı olmaları, laktoz oranının az olması gibi nedenlerden dolayı diğer sütlerden ayrılmaktadır. Küçük yağ molekülleri, keçi sütünün sindirilebilirliğini ve absorpsiyonunu arttırmaktadır. Ayrıca, inek sütü alerjisi ve laktoz intoleransı olan kişiler için alternatif bir gıda maddesidir (Haenlein, 2004; Park, 2006; Yaralı ve ark., 2013; García ve ark., 2014; Altun ve Sarıcı, 2017).

Türk Gıda Kodeksi'ne göre "süt, bir veya daha fazla inek, keçi, koyun veya mandanın sağılmasıyla elde edilen, 40 °C'nin üzerine ısıtılmamış veya eşdeğer etkiye sahip herhangi bir işlem görmemiş kolostrum dışındaki meme bezi salgısıdır" şeklinde tanımlanmaktadır (TGK, 2019).

Süt ve süt ürünleri; büyüme ve gelişme için, vücudun ihtiyacı olan kalsiyum, fosfor, magnezyum, selenyum, A vitamini, B1 vitamini (tiamin), riboflavin (B2 vitamini), niasin (B3 vitamini), pantotenik asit (B5 vitamini), B6, B12 vitamini ve folik asit gibi mineral madde ve vitaminleri içeren önemli bir besin grubudur (Anonymous, 2015; Anonim, 2016).

Keçi sütü yağ, protein, laktoz, vitamin, enzim ve mineral tuzları bakımından oldukça zengin bir besin maddesidir. Keçi sütünün bileşenlerinin çoğu, diğer süt üreten hayvanların sütünden daha fazla miktardadır. Örneğin, keçi sütü % 25 daha fazla B6 vitamini, % 47 daha fazla A vitamini ve % 13 daha fazla kalsiyum içerir. Keçi sütü, inek sütünden daha az B12 vitamini, folat ve pantotenat içermektedir (Anonymous, 2002).

Keçi sütü; Ca, Na, Mg, P, K ve Zn, Mn, Se, Co, Cu, Fe gibi majör ve eser mineralleri de içeren doğal bir besindir (Anonymous, 2002; Haenlein, 2002; Lui, 2003; Yaralı ve ark., 2013; Getaneh ve ark., 2016; Altun ve Sarıcı, 2017).

Keçi sütü inek sütüne oranla daha az miktarda kazein, daha yüksek miktarda serum proteinleri içermektedir (Ceballos ve ark., 2009). İnek sütü, gastrointestinal ve kutanöz rahatsızlıklara neden olan besindir; bebeklerin yaklaşık %2.5'inde yaşamlarının ilk yıllarında inek sütü alerjisi görülmektedir (Crittenden ve Bennett, 2006). İnek sütü alerjisine genellikle laktoglobulinler ve kazeinler gibi ana proteinler neden olmaktadır. Keçi sütü, inek sütüne benzer miktarda laktoglobulin içerir, ancak α 1-kazein olarak bilinen kazein miktarı ise daha azdır (Tomotake ve ark., 2006).

Keçi sütü on esansiyel amino asitten altısını, inek sütüne göre daha yüksek seviyelerde içermektedir (Park, 1994). Keçi sütünde tirozin ve serotonin haricinde diğer tüm amino asitler yüksek miktarda bulunmaktadır. Sistein konsantrasyonu hariç, inek ve insan sütüne benzer bir amino asit profili içermektedir (Rutherford ve ark., 2008; Ceballos ve ark., 2009). Keçi sütü insan yeni doğanı ve yetişkin için değerli bir taurin kaynağıdır. İçerisinde bulunan nükleotidler yavrualarda bağışıklığın gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Keçi sütünden yapılan bebek formülünün nükleotid içeriği, başka nükleotidlere ihtiyaç duymadan insan sütü ile aynı seviyede bir gıda olmasını sağlayabilir (Prosser ve ark., 2008; Silanikove ve ark., 2010).

Sütün içindeki ortalama yağ içeriği, diğer ruminant türlerinin sütleri ile benzerdir; ancak, keçi sütündeki yağ yüzdesi inek sütünden daha fazla ve yağ globülleri inek sütünden daha küçüktür. Keçi sütündeki yağ globüllerinin küçük olması keçi sütünün sindirilmesini kolaylaştırır. Yağ bileşiminde; ırk farklılıkları, yemlerin kalitesi ve miktarı, genetik, mevsim, laktasyon aşaması gibi faktörlerin rolü vardır. Kolesterol açısından da keçi sütünün inek sütü ile karşılaştırıldığında belirli bir ayırım sağladığı görülmüştür. İnek sütü tipik olarak

100 g süt başına yaklaşık 14 ila 17 mg kolesterol içerirken, keçi sütü daha çok 100 g başına 11 mg kolesterol içermekte, keçi sütü tüketiminin kolesterol üzerine etkisi daha düşüktür (Auld ve ark., 2000; Alferez ve ark., 2001; Tomotake ve ark., 2006).

Keçi sütünde tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri ile orta zincirli trigliseridlerin miktarı inek sütünden daha fazladır. Keçi sütü; C6, C8 ve C10 yağ asitlerinden zengindir. Kalp hastalığı için risk faktörü olduğu bilinen bazı trans yağlar keçi sütünde önemli ölçüde daha düşük oranlarda bulunmaktadır (Alonso ve ark., 1999). Keçi sütü bu özelliğinden dolayı insan sağlığı için, özellikle de kardiyovasküler hastalıklarda önemlidir (Haenlein, 2004).

Keçi sütünde bulunan oligosakkaritlerin bağırsak iltihaplanmasını azalttığı ve kolit iyileşmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (Lara-Villoslada ve ark., 2006). İnsan sütünde bulunan oligosakkaritler, prebiyotik ve antienfektif özelliklerinden dolayı yararlı bileşenler olarak kabul edilmektedir (Bohem ve Stahl, 2007). Keçi sütü, inek ve koyun sütünden çok daha yüksek, insan sütüne göre daha düşük miktarda oligosakkarit içermektedir. Ancak, keçi sütündeki oligosakkaritlerin yapısı, insan sütünde bulunan oligosakkaritlerin profiline benzemektedir (Viverge ve ark., 2007). Keçi sütü içinde küçük miktarlarda inositol bulunsa da serbest halde bulunan başlıca karbonhidrat çeşidi laktozdur (Auld ve ark., 2000). Keçi sütündeki alkali fosfataz seviyesi inek sütlerindeki kadar biraz daha azdır fakat her iki süt çeşidindeki enzim de aynı derecede ısı duyarlılığı göstermektedir. Bu nedenle inek sütüyle aynı şekilde pastörizasyon indikatörü olarak kullanılabilir. Her iki türün sütünün içindeki peroksidaz aktivitesi her bakımdan aynıdır. Keçi sütünde ksantin oksidaz seviyesi daha düşüktür. Keçi sütü, ribonükleaz ve lizozim için daha yüksek aktivite seviyelerine sahiptir (Bruhn ve Schutz, 1999).

Keçi sütü, nispi antimikrobiyal, immünmodülatör özellikleriyle anne sütüne diğer sütlerden daha fazla benzerlik göstermekte ve bebek, süt çocuğu ve çocuk beslenmesinde anne sütünün verilemediği durumlarda alternatif bir besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, keçi sütü gastrointestinal rahatsızlıklar, kusma, kolik, ishal, kabızlık gibi sindirim problemleri ve astım gibi solunum problemleri ile egzama, nezle gibi önemli sağlık problemlerine karşı da tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Harden ve Hepburn, 2011; Yaralı ve ark., 2013; Getaneh ve ark., 2016; Altun ve Sarıcı, 2017).

Keçi sütü; koku ve lezzetinin güzel olması, daha az alerjik etkilerinin bulunması, yüksek sindirilebilirliği ve inek sütünden daha düşük trans C18:1 yağ asidi içermesi gibi nedenlerle son yıllarda tüketiciler tarafından daha çok talep edilmektedir. Keçi yetiştiriciliğinin kolay olması ve süt verimi yüksek keçi ırklarından istenilen miktarda süt elde edilebilmesi nedeniyle ülkemizde ve

dünyada keçi sütü yetiştiriciliği ve üretimi giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak da keçi sütü ile keçi sütünden elde edilen ürünlerin üretimi giderek fazlaşmakta, tüketiciler keçi sütü ve ürünlerini daha fazla almaya eğilim göstermektedirler (Savran ve ark., 2011; Akan ve Kınık, 2015).

2.2- Farklı Hayvan Türlerine Ait Sütlerin Keçi Sütüne İlave Edilmesi Durumunun İncelenmesi

Üretiminin mevsime bağlı olması ve gelişmekte olan birçok ülkede hayvancılıkla uğraşan küçük ölçekli çiftçiler tarafından üretilmesi keçi sütü ve ürünlerinin, inek ve koyun sütünden daha yüksek fiyatlara sahip olmasına neden olmaktadır. Keçi sütü ve ürünlerinin tüketiciler tarafından daha fazla talep edilmeye başlanması ve bu grup ürünlerin inek sütü ve ürünlerine göre fiyatının daha yüksek olması, keçi sütlerine farklı tür hayvanların özellikle de daha ucuz ve bol bulunabilir olmasından dolayı inek sütlerinin karıştırılabileceği ihtimalini gündeme getirmiştir. Bu nedenle, çiğ keçi sütü ve ürünlerinin kalitesini kontrol etmek zordur. Özellikle de keçi sütüne inek sütünün karıştırılması giderek artmaktadır. Bu durum eğer ürünün etiketinde bildirilmemiş ise tağşiş olarak kabul edilmektedir ve birçok ülkenin mevzuatında yapılması yasaktır. Ciddi bir sorun olan bu durumun önlenmesi için yasal olmayan ticaretten kaçınılmalı ve doğru etiketlemeyi sağlamak için süt türlerinin kökeni doğrulanmalıdır (Ferreira ve Cacote, 2003; Moatsou ve Anifantakis, 2003; Hurley ve ark., 2004, Haenlein, 2004; Dias ve ark., 2009; Golinelli ve ark., 2014; TGK, 2017).

Dünya çapında, yanlış etiketlenmiş süt ürünleri geniş çapta rapor edilmekte, gıda bileşenlerinin kalitesi ve gıda güvenliği gıda üretiminde önemli konular arasında yer almaktadır (Di Pinto ve ark., 2017). Gıdaların tanımı ve etiketlenmesi, tüketicilerin satın aldıkları ürünler hakkında bilinçli seçimler yapabilmeleri için doğru ve zorunlu olmalıdır (Herman, 2001).

2.3-Keçi Süt ve Ürünlerinde Farklı Hayvan Türlerine Ait Süt Varlığının Tespitinde Kullanılan Yöntemler

Bugüne kadar, çeşitli hayvanlara ait süt türlerinin farklılığının araştırılması için immünolojik yaklaşımlar dahil olmak üzere farklı analitik yöntemler geliştirilmiştir (López-Calleja ve ark., 2007; Chàvez ve ark., 2008; Rodríguez ve ark., 2010; Mayer ve ark., 2012).

Günümüzde, keçi sütleri ve diğer tür hayvanlara ait sütlerin karıştırılıp karıştırılmadığının tespit edilebilmesi için, spesifik protein veya lipid profillerindeki farklılıklara dayalı çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. İmmünolojik olmayan yöntemler, gaz kromatografisi ile yağ asidi kompozisyonunun analizi veya HPLC, ureapolyacrylamide jel elektroforezi

(CNS, 1998), poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) ile spesifik protein bileşenlerini saptama (Lee ve ark., 2004) ve izoelektrik odaklama bu durumu tespit etmek için kullanılan teknikler arasında yer almaktadır (Amigo ve ark., 1991; Kim ve Jimenez-Flores, 1993; Chen ve ark., 2004). Tüm bu yöntemlerin zaman alıcı ve ekonomik olmaması gibi dezavantajları vardır (Anguita ve ark., 1996; Ritcher ve ark., 1997).

Bu yöntemlerde meydana gelen yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların düzeltilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction/PCR) ise mitokondriyal DNA'nın analizi ile orijinal sütün içine yabancı süt veya süt ürünlerinin ilave edilip edilmediğinin belirlenmesinde alternatif bir yöntem sağlamaktadır (Bania ve ark., 2001; Maudet ve Taberlet, 2001; Bottero ve ark., 2003).

Süt türüne özgü tespit ve doğrulama için geçerli olan hızlı, hassas ve hata payı düşük bir yöntemdir (Abdel-Rahman ve Ahmed, 2007). Yapılan çalışmalarda; kromotografik, elektronik sensör sistemleri, immünolojik yöntemler ve DNA temelli PCR analizleri gibi farklı metotlar ile keçi sütlerinde diğer hayvan türlerine ait sütlerin varlığı araştırılmış ve bu çalışmalarda keçi sütlerine farklı tür hayvanların sütlerinin hile ve tağşiş amacıyla karıştırılabileceği ortaya konulmuştur (Bania ve ark., Chen ve ark., 2004; Cheng ve ark., 2006; Rodrigues ve ark., 2012).

Yapılan benzer çalışmalara ait bulgular da ise;

Bottero ve ark. (2003), süt ürünlerinde multipleks PCR kullanarak tür tayini ile ilgili yaptıkları çalışmalarında, keçi sütüne %1, % 0,5 ve % 0,1 oranında sığır sütü kattıktan sonra lor elde etmişlerdir. Bu deneysel lor peynirinde PCR tekniği ile tür tayini yapmışlar ve içeren süt karışımlarından elde edilen lor peynirlerini doğrulamışlardır. Çalışmada, multiplex PCR tekniğinde minimum tespit limitini %0.5 olarak tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, önerilen multipleks PCR'ın, rutin olarak uygulanabilen hızlı ve hassas bir yöntemi temsil ettiği, tek bir adımda, iyi bir hassasiyet eşliğine (% 0.5) sahip olduğu kanısına varmışlardır.

López-Calleja ve ark. (2004), koyun ve keçi sütünde inek sütünün PCR ile tespiti için yaptıkları deneysel çalışmada, koyun veya keçi sütüne %0.1, 0.5, 1.5, 10 ve 100 oranında inek sütü katmışlardır. Mitokondriyal 12S rRNA genini hedefleyen primerler kullanılarak farklı oranlarda inek sütü katılan sütleri PCR ile tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda çiğ ya da ısıl işleme uygulanmış süt ve süt ürünlerinde farklı sütlerin %0.1 oranında bile tespit edildiğini belirtmişlerdir. Önerilen PCR testinin rutin analizlerde, geçerli, hızlı ve basit bir yöntemi temsil ettiği ifade edilmiştir.

Cheng ve ark. (2006), daha önce ineklerin süt katkısının tanımlanması için kullanılan α S1- kazeinin farklı hareketliliğine sahip üre-poliakrilamid jel elektroforez deneyine alternatif hızlı ve hassas bir yöntem geliştirmeyi amaçladıklarını bildirmişlerdir. Bu amaçla keçi sütü tozu içerisine %0.1, 0.5, 1 ve 2 oranında inek sütü kattıktan sonra bu karışımdan fenol-kloroform ve chelex ile DNA izolasyonu yapmışlardır. Her iki yöntemde de benzer sonuçlar aldıklarını ve chelex hızlı DNA prosedürü uygulanan keçi sütü tozunda tespit edilme limiti %0.5-1 oranında bulduklarını belirtmişlerdir.

Mašková ve Paulíčková (2006) keçi ve koyun peynirlerinde inek sütünü tespit etmek için PCR yöntemini kullanmışlardır. Hayvan kökenli numuneler için tasarlanmış Invitek Co tarafından zolasyon kiti Invisorb Spin Food I kullanılarak peynirlerden DNA izole etmişlerdir. Uygulanan PCR yönteminde, 274 bp büyüklüğünde inek, 157 bp'lik keçi ve 331 bp'lik koyun DNA'sı kullanmışlardır. Araştırmacılar kullandıkları PCR yönteminde tespit limitini saf keçi peynirinden yapılan model numuneleri ile inek sütünden yapılan belirli bir peynir ilavesiyle %1 olarak belirlemişlerdir. Sonuç olarak, toplam 17 keçi peyniri örneğinin 3'ünde ve 7 koyun peyniri örneğinin isel'inde inek sütü varlığını tespit etmişlerdir.

López-Calleja ve ark. (2007), koyun ve keçi sütü peynirlerinde inek sütü varlığını PCR ve ELISA yöntemi kullanarak araştırdıkları çalışmada, 16 adet peynir örneğinin 5'inin etikette yazılmış olan hayvan türünden farklı olduğunu belirtmişlerdir. Deneysel bir ön çalışma yaptıkları bu çalışmada her iki yöntemde de %1 oranında katılmış farklı hayvan sütlerinin tespit edilebildiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada elde ettikleri sonuçların hem PCR hem de ELISA tekniğinin peynirdeki spesifik tespit sığır sütü için güvenilir bir yol sağlayabileceğini, ancak peynir altı suyu proteinlerinin süte hileli olarak dahil edilmesi durumunda kazeinlere karşı kullanılan antikörlerin ELISA tekniği için dezavantaj olabileceğini belirtmişlerdir. Öte yandan PCR'ın, özgüllük ve duyarlılığının daha fazla olduğunu ve direkt sığır DNA'sını tespit ettiğini bildirmişlerdir.

Bobková ve ark. (2009), PCR yöntemi ile koyun ve keçi sütünde inek sütü varlığını tespit ettikleri çalışmalarında, deneysel olarak koyun sütüne %10, 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001, 0.00001 ve 0.000001 oranlarında inek sütü ilave etmişlerdir. Toplam 8 adet deneysel olarak hazırladıkları süt karışımlarına uyguladıkları PCR yöntemi sonucunda, farklı süt oranının tespit limitini %0.01 olarak bulmuşlardır.

Rodrigues ve ark. (2012), duplex PCR'ın analitik duyarlılığını belirlemek için taze keçi sütüne %0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50 ve 100 konsantrasyonlarında sığır

sütü karıştırmışlardır. Çalışmada, d-PCR'ın tespit limitinin %0.5 oranında olduğunu bildirmişlerdir.

Khaznadi ve ark. (2013), koyun sütünde inek ve keçi sütünü multiplex PCR yöntemiyle belirledikleri çalışmada, 105 adet koyun sütü ve ürününün (35 yoğurt, 35 süt, 35 peynir) sadece 21'inin etiketle uyumlu olduğunu, 84'ünün ise etiketle uyumsuz olduğunu belirlemişlerdir.

Agrimonti ve ark. (2015), süt ürünlerinde hileleri belirlemek için quadruplex PCR (qxPCR) testi kullanarak yaptıkları çalışmada inek sütlerine %0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25 oranlarında manda, koyun, keçi sütleri katmışlardır. Yaptıkları çalışmada qxPCR tespit limitini %0.1 olarak bulduklarını bildirmişlerdir.

Di Pinto ve ark. (2017), end-point PCR sonuçlarına göre 80 adet keçi sütü ve ürünleri üzerinde yaptığı çalışmada 58'inin etiketle uyumlu olmadığını bildirmişlerdir. Analiz sonuçlarına göre 26 olgunlaşmış peynir örneğinin 24'ünün, 18 adet taze peynir örneğinden 14'ünün, 10 ricotta örneğinin 6'sının, 10 cacioricotta numunesinden 8'inin, 4 adet mavi peynir örneğinin tamamının, 4 adet yoğurt örneğinin ise 2'sinin etiket üzerindeki içerik ile eşleşmediğini; 4 adet UHT süt ve süt tozu örneğinin etiket üzerindeki içerik listesi ile tamamen eşleştiğini belirtmişlerdir. Real Time PCR sonuçlarının ise end-point PCR sonuçlarını doğruladığı fakat analiz edilen 80 keçi ürününden 64'ünün etiket ile uyumsuz olduğunu bildirmişlerdir. Real Time PCR'ın daha yüksek hassasiyeti olduğunu ve analiz sonuçlarındaki farkların 2 olgunlaşmış, 2 taze peynir ve 2 ricotta örneğine karşılık geldiğini belirtmişlerdir.

Zengin ve Kara (2022), koyun ve keçi peynirlerinde süt orijini Real-Time PCR ile araştırdıkları çalışmada 60 adet keçi peynirinin 12'sinde (%20) keçi sütü, 23'ünde (%38.33) keçi ve inek sütü karışımı, 25'inde (%41.67) sadece inek sütü, 60 adet koyun peyniri örneğinin ise 11'inde (%18.33) koyun sütü, 30'unda (%50) koyun ve inek sütü karışımı, 19'unda (31.67) ise sadece inek sütü tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Tuncay ve Sancak (2022), keçi sütüne eklenen farklı süt türlerinin belirlenmesi için pcr yöntemlerinin karşılaştırılması ile ilgili çalışmalarında Van ilindeki çiftliklerden keçi, inek ve koyun sütü toplamışlar ve koyun sütü (0.5%, 0.1%, 1%, 2%, 5%) ilave edilerek PCR deneyleri yapmışlardır. Multiplex konvansiyonel ve Real Time PCR kullandıkları deneylerde keçi sütüne %1, %2 ve %5 oranında inek ve koyun sütü ilave etmişlerdir. Multiplex PCR sonuçlarında %0.5 oranında eklenen süt karışımlarının jel görüntüsünün pozitifliğinin belirsiz olduğu ve %0.1 oranındaki karışımların tespit edilemediğini Ancak Real Time PCR yönteminde ise tüm karışımlarda inek ve koyun sütü varlığını tespit edebildiklerini ve pozitif grafikler belirlediklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak; Real Time PCR yönteminin, ticari olarak satılan

keçi sütü ile %0.1 inek veya koyun sütü karıştırıldığında bile daha güvenilir sonuçlar verdiğinin kanısına varmışlardır.

2.4- Keçi Süt ve Ürünlerinde Farklı Hayvan Türlerine Ait Varlığının Tespitinde En İdeal Yöntem

Günümüzde süt ve süt ürünlerinde tür tanımlaması için immünolojik dahil olmak üzere farklı yöntemler kullanılmaktadır (Addeo et al, 1995).

Başlarda Avrupa Birliği proteinlerin saptanmasına dair yöntemler önerse de (CR, 2001) son zamanlarda özellikle hayvansal kaynaklı gıdalarda tür tanımlaması için protein yerine nükleik asit temelli teknikleri kullanmaya başlanmıştır (Woolfe ve Primrose, 2004; Kumari ve ark., 2015).

PCR, multipleks PCR, PCR-Kısıtlama Fragment Uzunluğu Polimorfizmi (PCR-RFLP) ve Real-Time PCR olmak üzere en yaygın kullanılan moleküler tekniklerdir (Bottero ve ark., 2003; Sakaridis ve ark., 2013; Jiang ve ark., 2013). Yapılan çalışmalara bakıldığında en ideal yöntemin DNA tabanlı yöntemler olduğu görülmüştür.

DNA tabanlı teknolojiler arasında PCR, ağır gıda işlemeden sonra bile küçük DNA miktarlarını hızlı ve spesifik bir şekilde çoğaltabilmektedir (Mafra ve ark., 2007; Rodríguez-Ramírez, ve ark., 2011). Ayrıca, hedeflenen gen bölgeleri nispeten küçük olduğundan gıdanın hazırlandığı termal, kimyasal ve/veya fiziksel işlemlerle bozulan DNA molekülleri bile tespit edilebilir (Drummond ve ark., 2013). Multipleks PCR ile, spesifik amplikonların farklı uzunlukta olması ve agaroz jel elektroforezi ile kolayca çözülmesi şartıyla, kompleks karışımlar tek bir adımda tespit edilebilir. Süt ürünleri ile ilgili olarak, genellikle sadece birkaç tür (inek, keçi, koyun ve manda) dahil olduğundan ve diğer bilinmeyen türlerin bulunması pek olası olmadığından, multipleks PCR avantajlı bir şekilde uygulanabilir (Bottero ve ark. 2003). Fakat konvansiyonel teknikler, tanımlanmış bir tespit limiti ile farklı türlerin kalitatif tespitine izin verirken Real Time PCR genellikle daha fazla duyarlılık ve özgüllük sunar ve türlerin tanımlanması için nicel bir yöntemdir (Walker ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, S. M., ve Ahmed, M. M. (2007). Rapid and sensitive identification of buffalo's, cattle's and sheep's milk using species-specific PCR and PCR-RFLP techniques. *Food Control*, 18, 1246-1249.
- Addeo, F. M. A., Nicolai, L., Chianese, L., Moio, S., Musso, S., Bocca, A., ve Del Giovine, A. (1995). A control method to detect bovine milk in ewe and water buffalo cheese using immunoblotting. *Milchwissenschaft*, 50, 83-85.
- Agrimonti, C., Pirondini, A., Marmiroli, M., ve Marmiroli, N. (2015). A quadruplex PCR (qxPCR) assay for adulteration in dairy products. *Food Chemistry*, 187, 58-64.
- Alferez, M. J. M., Barrionuevo, M., Aliaga, I. L., Sanz-Sampelayo, M. R., Lisbona, F., Robles, J. C., ve Campos, M. S. (2001). Digestive utilisation of goat and cow's milk fat in malabsorption syndrome. *Journal of Dairy Research*, 68, 451-461.
- Alonso, L., Fontecha, J., Lozada, L., Fraga, M. J., ve Juárez, M. (1999). Fatty acid composition of caprine milk: major, branched-chain, and trans fatty acids. *Journal of Dairy Science*, 82, 878-884.
- Altun, D., ve Sarıcı, S. Ü. (2017). Keçi sütü: Bebek beslenmesinde ilk tercih mi olmalı? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 60, 22-33.
- Amigo, L., Ramos, M., Martin-Alvarez, P. J., ve Barbosa, M. (1991). Effect of technological parameters on electrophoresis detection of cow's milk in ewe milk cheeses. *Journal of Dairy Science*, 74, 1482-1490.
- Anguita, G., Martin, R., Garcia, T., Morales, P., Haza, A. I., Gonzalez, I., Sanz, B., ve Hernandez, P. E. (1996). Immunostick ELISA for detection of cow's milk in ewe milk and cheese using a monoclonal antibody against bovine β -casein. *Journal of Food Protection*, 59, 436-437.
- Anonim. (2016). Sütün Önemi ve Faydaları. <https://tekirdag.tarim.gov.tr/Sayfalar/Detay.aspx?OgeId=81veListe=Duyuru>. Erişim tarihi: 16.07.2018
- Anonymous. (2002). McCance and Widdowson's The Composition of Foods. Sixth Summary Edition. *Food Standards Agency*, Cambridge, Royal Society of Chemistry.
- Anonymous. (2015). The role of milk and dairy products in human nutrition. <http://theorganicfarmer.org/Articles/role-milk-and-dairy-products-human-nutrition>. Erişim tarihi: 16.07.2018.
- Auld, G. W., Bruhn, C. M., McNulty, J., Bock, M. A., Gabel, K., Lauritzen, G., Medeiros, D., Newman, R., Nitzke, S., Ortiz, M., Read, M., Schutz, H., Sheehan, E. T. (2000). Reported adoption of dietary fat and fiber

- recommendations among consumers. *Journal of the American Dietetic Association*, 100(1), 52-58.
- Bania, J., Ugorski, M., Polanowski, A., ve Adamczyk, E. (2001). Application of polymerase chain reaction for detection of goats' milk adulteration by milk of cow. *Journal of Dairy Research*, 68, 333-336.
- Bobková, A., Židek, R., Flimelová, E., Bobko, M., ve Fiková, M. (2009). Application of PCR method for milk adulteration and milk products identification. *Potravinářstvo*, 3(1), 1-3.
- Bottero, M. T., Civera, T., Nucera, D., Rosati, S., Sacchi, P., ve Turi, R. M. (2003). A multiplex polymerase chain reaction for identification of cow's, goat's and sheep's milk in dairy products. *International Dairy Journal*, 13, 277-282.
- Bruhn, C. M., ve Schutz, H. G. (1999). Consumer food safety knowledge and practices. *Journal of Food Safety*, 19, 73-87.
- Ceballos, L. S., Morales, E. R., Adarve, G. T., Castro, J. D., Martinez, L. P., ve Sampelayo, M. R. S. (2009). Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analysed by identical methodology. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22, 322-329.
- Chávez, N. A., Salinas, E., Jauregui, J., Palomares, L. A., ve Macas, K. (2008). Detection of bovine milk adulterated with cheese whey by western blot immunoassay. *Food and Agricultural Immunology*, 19, 265-272.
- Chen, R. K., Chang, L. W., Chung, Y. Y., Lee, M. H., ve Ling, Y. C. (2004). Quantification of cows' milk adulteration in goats' milk using high-performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 18, 1167-1171.
- Cheng, Y. H., Chen, S. D., ve Weng, C. F. (2006). Investigation of Goats' Milk Adulteration with Cows' Milk by PCR. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 19(10), 1503-1507.
- Chinese National Standard (CNS). (1998). Method of test for milk and milk products-detection of cow's milk in goat's milk. Chinese National Standard, No.14117, N6304, 1-3.
- Commission Regulation (CR). (2001). Commission Regulation No. 213/01 of 9 January, 2001 laying down detailed rules for the application of Council Regulation (E.C.) No. 1255/1999 as regards methods for the analysis and quality evaluation of milk and milk products and amending Regulations (E.C.) No. 2771/1999 and (E.C.) No. 2799/1999. Official Journal of the European Communities, L037, 1-99.

- Crittenden, R. G., ve Bennett. (2006). Cow's milk allergy: A complex disorder. *Journal of the American College of Nutrition*, 24(6), 582-591.
- Çom, S. (2008). Beslenmede Sütün Önemi. Ed: Ünal, R. N., ve Besler, H. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kısmet Matbaa, Ankara.
- Di Pinto, A., Terio, V., Marchetti, P., Bottaro, M., Mottola, A., Bozzo, G., Bonerba, E., Ceci, E., ve Tantillo, G. (2017). DNA-based approach for species identification of goat-milk products. *Food Chemistry*, 229, 93-97.
- Dias, L. A., Peres, A. M., Veloso, A. C. A., Reis, F. S., Vilas-Boas, M., ve Machado, A. A. S. C. (2009). An electronic tongue taste evaluation: Identification of goat milk adulteration with bovine milk. *Sensors and Actuators B*, 136, 209-217.
- Drummond, M. G., Brasil, B. S. A. F., Dalsecco, L. S., Brasil, R. S. A. F., Teixeira, L. V., ve Oliveira, D. A. A. (2013). A versatile real-time PCR method to quantify bovine contamination in buffalo products. *Food Control*, 29(1), 131-137.
- Ferreira, I. M., ve Caçote, H. (2003). Detection and quantification of bovine, ovine and caprine milk percentages in protected denomination of origin cheeses by reversed-phase high-performance liquid chromatography of betalactoglobulins. *Journal of Chromatography A*, 1015, 111-118.
- García, V., Rovira, S., Boutoial, K., ve Lopez, M. B. (2014). Improvements in goat milk quality: A review. *Small Ruminant Research*, 121, 51-57.
- Getaneh, G., Mebrat, A., Wubie, A., ve Kendie, H. (2016). Review on goat milk composition and its nutritive value. *Journal of Nutrition and Health Sciences*, 3(4).
- Golinelli, L. P., Carvalho, A. C., Casaes, R. S., López, C. S. C., Deliza, R., Paschoalin, V. M. F., ve Silva, J. T. (2014). Sensory analysis and species-specific PCR detect bovine milk adulteration of frescal (fresh) goat cheese. *Journal of Dairy Science*, 97, 6693-6699.
- Haenlein, G. F. W. (2002). Composition of goat milk and factors affecting it. *Small Ruminant Research*, 51, 155-163.
- Haenlein, G. F. W. (2004). Goat milk in human nutrition. *Small Ruminant Research*, 51(2), 155-163.
- Harden, C. J., ve Hepburn, N. J. (2011). The benefits of consuming goat's milk. Centre for Food Innovation; *A Fresh Perspective on Food*. Sheffield Hallam University, 1-14.
- Herman, L. (2001). Determination of the animal origin of raw food by species-specific PCR. *Journal of Dairy Research*, 68, 429-436.

- Hurley, I. P., Ireland, H. E., Coleman, R. C., ve Williams, J. H. H. (2004). Application of immunological methods for the detection of species adulteration in dairy products. *International Journal of Food Science and Technology*, 39, 873–878.
- Jiang, Y. B., Wang, H., Hou, D. J., Yin, J., Li, T., Tian, X. L., Li, X. N., ve Yu, L. (2013). Identification of bovine, buffalo, and yak milk with polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism. *Journal of Food, Agriculture and Environment*, 11, 455-457.
- Khanzadi, S., Jamshidi, A., Razmyar, J., ve Mohsenzadeh, M. (2013). PCR-based detection of cow and goat milk in sheep milk and dairy products marketed in Mashhad city of Iran. *International Journal of Veterinary Medicine*, 7(4), 257-262.
- Kim, H. H., ve Jimenez-Flores, R. (1993). Two dimensional analysis of skim milk proteins using preparative isoelectric focusing followed by polyacrylamide gel electrophoresis. *Journal of Food Biochemistry*, 16, 307-321.
- Kumari, R., Rank, D. N., Kumar, S., Joshi, C. G., ve Lal, S. V. (2015). Real time PCR an approach to detect meat adulteration. *Buffalo Bulletin*, 34, 124-129.
- Lara-Villoslada, F., Debras, E., Nieto, A., Concha, A., Ga'ivez, J., Lo'pez-Huertas, E., Boza, J., Oblad, C., ve Xaus, J. (2006). Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clinical Nutrition*, 25, 477-488.
- Lee, C. C., Chang, H. S., ve Sheen, H. S. (2004). A quick novel method to detect the adulteration of cow milk in goat milk. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 17, 420-422.
- López-Calleja, I., González, I., Fajardo, V., Rodríguez, M. A., Hernández, P. E., ve García, T. (2007). Application of an indirect ELISA and a PCR technique for detection of cows' milk in sheep's and goats' milk cheeses. *International Dairy Journal*, 17, 87-93. cheeses. *International Dairy Journal*, 17, 87-93.
- López-Calleja, I., González, I., Fajardo, V., Rodríguez, M. A., Hernández, P. E., García, T., ve Martín, R. (2004). Rapid detection of cows' milk in sheep's and goats' milk by a species-specific polymerase chain reaction technique. *Journal of Dairy Science*, 87(9), 2839-2845.
- Lui, R. H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *American Journal of Nutrition*, 78(3), 5175-5205.

- Mafra, I., Ferreira, I., ve Oliveira, B. (2007). Food authentication by PCR-based methods. *European Food Research and Technology*, 227(3), 649-665.
- Mašková, E., ve Paulíčková, I. (2006). PCR-based detection of cow's milk in goat and sheep cheeses marketed in the Czech Republic. *Czech Journal of Food Science*, 24, 127-132.
- Maudet, C., ve Taberlet, P. (2001). Detection of cows' milk in goats' cheese inferred from mitochondria DNA polymorphism. *Journal of Dairy Research*, 68, 229-235.
- Mayer, H. K., Bürger, J., ve Kaar, N. (2012). Quantification of cow's milk percentage in dairy products- A myth? *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403, 3031-3040.
- Moatsou, G., ve Anifantakis, E. (2003). Recent developments in antibody-based analytical methods for the differentiation of milk from different species. *International Journal of Dairy Technology*, 56, 133-138.
- Park, Y. W. (1994). Hypo-allergenic and therapeutic significance of goat's milk. *Small Ruminant Research*, 14, 115-159.
- Park, Y. W. (2006). Goat milk. Chemistry and nutrition. In Y. W. Park ve G. F. W. Haenlein (Eds.), *Handbook of Milk of Non-bovine Mammals* (pp. 1-26). Blackwell Publishing.
- Prosser, C. G., McLaren, R. D., Frost, D., Agnew, M., ve Lowry, D. J. (2008). Composition of the non-protein nitrogen fraction of goat whole milk powder and goat milk-based infant and follow-on formulae. *International journal of food sciences and nutrition*, 59(2), 123-133.
- Ritcher, W., Krause, I., Graf, C., Sperrer, I., Schwarza, C., ve Klostermeyer, H. (1997). An indirect competitive ELISA for the detection of cows' milk and casein in goat's and ewes' milk and cheese using polyclonal antibodies against bovine γ -caseins. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung*, 204, 21-26.
- Rodrigues, N. P. A., Givisiez, P. E. N., Queiroga, R. C. R. E., Azevedo, P. S., Gebreyes, W. A., ve Oliveira, C. J. B. (2012). Milk adulteration: Detection of bovine milk in bulk goat milk produced by smallholders in northeastern Brazil by a duplex PCR assay. *Journal of Dairy Science*, 95(5), 2749-2752.
- Rodríguez, N., Ortiz, M. C., Sarabia, L., ve Gredilla, E. (2010). Analysis of protein chromatographic profiles joint to partial least squares to detect adulterations in milk mixtures and cheeses. *Talanta*, 81, 255-264.
- Rodríguez-Ramírez, R., González-Córdova, A. F., ve Vallejo-Cordoba, B. (2011). Review: authentication and traceability of foods from animal

- origin by polymerase chain reaction-based capillary electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, 685(2), 120-126.
- Rutherford, S. M., Moughan, P. J., Lowry, D., ve Prosser, C. G. (2008). Amino acid composition determined using multiple hydrolysis times for three goat milk formulations. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 59, 679-690.
- Sakaridis, L., Ganopoulos, L., Argiriou, A., ve Tsaftaris, A. (2013). High resolution melting analysis for quantitative detection of bovine milk in pure water buffalo mozzarella and other buffalo dairy products. *International Dairy Journal*, 28, 32-35.
- Savran, F., Aktürk, D., Dellal, İ., Tatlıdıl, F., Dellal, G., ve Pehlivan, E. (2011). Türkiye’de seçilmiş bazı illerde keçi sütü ve ürünleri tüketimine etkili faktörler. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(2), 251-256.
- Silanikove, N., Leitner, G., Merin, U., ve Prosser, C. G. (2010). Recent advances in exploiting goat’s milk: quality, safety and production aspects. *Small Ruminant Research*, 89, 110-124.
- Tomotake, H., Okuyama, R., Katagiri, M., Fuzita, M., Yamato, M., ve Ota, F. (2006). Comparison between Holstein cow’s milk and Japanese-Saanen goat’s milk in fatty acid composition, lipid digestibility and protein profile. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70, 2771-2774.
- Tuncay, R. M., ve Sancak, Y. C. (2022). Comparison of PCR Methods for Determination of Different Types of Milk Added to Goat Milk. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(3), 509-514.
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2017). Gıda etiketleme ve tüketicileri bilgilendirme yönetmeliği. Resmî Gazete, 26 Ocak 2017, Sayı: 29960.
- Türk Gıda Kodeksi (TGK). (2019). Türk Gıda Kodeksi İçme Sütleri Tebliği. Resmî Gazete, 27 Şubat 2019, Tebliğ No: 2019/12.
- Viverge, D., Grimmonprez, L., ve Solere, M. (2007). Chemical characterization of sialyl oligosaccharides isolated from goat (*Capra hircus*) milk. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1336, 157-164.
- Walker, J. M., Burns, M., ve Burns, D. T. (2013). Horse meat in beef products species substitution. *Journal of the Association of Public Analysts*, 41, 67-106.
- Woolfe, M., ve Primrose, S. (2004). Food forensics: using DNA technology to combat misdescription and fraud. *Trends in Biotechnology*, 22, 222-226.
- Yangılar, F. (2013). As a potentially functional food: goats’ milk and products. *Journal of Food and Nutrition Research*, 1(4), 68-81.

- Yaralı, E., Atay, O., Gökdal, Ö., ve Çetiner, ř. (2013). Keçi sütünün insan beslenmesi açısından önemi ve Türkiye’de ve dünyada keçi sütü üretimi. *Agrotime*, 1(1), 100-109.
- Zengin, Z. S., ve Recep, K. A. R. A. (2022). Investigation of milk origin in sheep and goat cheese with Real-Time PCR. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 7(2), 179-184.

Bölüm 71

Karotis Arter Kalsifikasyonu ve Diş Hekimliği

Ceren ÖZEREN KEŞKEK ¹

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve ene Radyolojisi Anabilim Dalı. ceren.ozerenkeskek@idu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-1758-0852.

ÖZET

Diş hekimliğinde, hastaların teşhis ve tedavi planlamalarında panoramik radyografi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu grafilere maksillofasiyal bölgedeki kalsifikasyonların tespitinde güvenilir, düşük maliyetli ve noninvaziv bir tanı aracı olarak önerilmektedir. Dental işlemler sırasında değerlendirilen panoramik radyografilerde tesadüfen saptanabilen karotis arter kalsifikasyonları, serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı ve ölüm gibi ciddi durumların önlenmesinde önemli belirteçler olabilmektedir. Ortaya çıkabilecek klinik sonuçlar göz önüne alındığında, karotis arter kalsifikasyonları arterde ileri düzeyde darlıkla ilişkili olabileceğinden, diş hekimleri radyografik olarak kalsifiye ateromlar konusunda dikkatli olmalıdır. Özellikle diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve sigara risk faktörleri olan ve grafisinde kalsifiye aterom tespit edilen yaşlı hastalar ileri tetkik için yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diş hekimliği, kalsifikasyon, panoramik radyografi.

GİRİŞ

Ateroskleroz, felç, kalp krizi veya koroner arter hastalığına sebep olabilen önemli bir hastalık ve halk sağlığı sorunudur. Aterosklerozun prevalansı, gelişmiş ülkelerde oldukça yüksek iken gelişmekte olan ülkelerde de yükseliş göstermektedir (Ross, 1999). Ateroskleroz sebebiyle meydana gelen vasküler kalsifikasyon, özellikle aortik ve karotis arterlerde oluşmaktadır. Bu arterlerde oluşan kalsifikasyonların erken tespiti, meydana gelebilecek klinik patolojilerin azaltılması açısından oldukça önemlidir (Santos et al., 2018). Karotis arter kalsifikasyonuna bağlı olarak oluşan tromboembolik materyal, semptomla veya semptomsuz, serebrovasküler sistemi bloke eden bir inmeye neden olabilmektedir. Karotis arter hastalığı, arterde tam tıkanma veya şiddetli şekilde kasılma olduğu ana kadar belirti göstermeyebilir. Bazı kişilerde inmenin ilk belirtisi olarak görülebilmektedir. Bu nedenle karotis arter kalsifikasyonu tanısı oldukça önemlidir (Lee, Joshi, Wang, Pashos, & Christensen, 2007).

Panoramik radyografiler, dental şikayetleri olan hastaların değerlendirilmesinde veya periyodik muayeneler sırasında rutin olarak kullanılmaktadır ve aterosklerozun belirlenmesinde oldukça değerli bilgiler sağlamaktadır. Karotis arter kalsifikasyonu, panoramik radyografilerde servikal vertebralardan C3-C4 intervertebral kesişme seviyesinde veya retromandibular alana bitişik olarak, hyoid kemikten bağımsız olarak mandibula açısından 45°'lik bir açıda görülebilir. Mandibula açısının altında, nodüler radyoopak kitle veya radyoopak vertikal bir çizgi olarak izlenebilirler (Friedlander, 1995).

Panoramik radyografilerin karotis arter kalsifikasyonlarının teşhisindeki yeterliliklerini değerlendirmek için farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bulguları, panoramik radyografiden önceki tanı yöntemlerine göre daha yaygın kullanıma sahip olduğu, daha düşük maliyetli olduğu ve daha kolay kullanılabilirliğini göstermiştir (Roldán-Chicano, Oñate-Sánchez, López-Castaño, Cabrerizo-Merino, & Martínez-López, 2006). Ancak karotis arter kalsifikasyonlarının radyografide izlenebilmeleri için görüntüleme alanında yer almaları gereklidir (Taheri & Moshfeghi, 2009). Karotis arter kalsifikasyonunun radyografideki görünümü, deneyimsiz bir klinisyen tarafından diğer yapılarla karıştırılabilir veya tespit edilemeyebilir. Karotis arter kalsifikasyonunun doğrulanması, anjiyografi, servikal omurga radyografileri veya Doppler ultrason görüntüleme ile yapılmaktadır (Friedlander & Friedlander, 1996).

Hipertansiyon, osteoporoz, diyabet vb. sistemik hastalığı olan ve herhangi bir semptomu olmayan hastalara ait panoramik radyografilerde karotis arter bölgelerinin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Diğer yüksek risk gruplarında ise ileri düzeyde araştırma yapılmalıdır. karotis arter kalsifikasyonu

saptanırken panoramik radyografilerin sınırlamaları da mutlaka dikkate alınmalıdır (Patil, 2015).

KAROTİD ARTER KALSİFİKASYONU

Ateroskleroz, periferik vasküler hastalık, iskemik serebrovasküler hastalıklara ve koroner arter hastalığına sebep olabilen inflamatuvar ve ilerleyici bir hastalıktır (Akkemik et al., 2020). Aterosklerozun görülme oranı pek çok ülkede yüksektir ve ayrıca yüksek ölüm oranlarına neden olmaktadır (Diehm, Kareem, & Lawall, 2004). Ateroskleroz, arter duvarlarının kalınlaşması veya elastikiyet kaybı ile karakterize, sıklıkla ateromların varlığıyla ilişkilendirilen, çok faktörlü kronik bir hastalıktır. Ateromlar, fibröz dokunun veya lipitlerin kan damarlarında birikmesi sonucunda kalsifiye olabilen plaklardır (Junior et al., 2014). Bu plaklarda zaman içerisinde kalsifikasyon meydana gelebilir ve bu durum kan akışında değişikliğe neden olabilir (Alves, Deana, & Garay, 2014). Ateroskleroz, klinik belirtileri olmayan bir hastalıktır. Bu nedenle, aterom plaklarını teşhis etmek için uygulanacak herhangi bir yöntem çok değerli ve önemlidir (Romano-Sousa et al., 2009).

Karotis arter kalsifikasyonu, uzun yıllardır yaşlanmanın bir sonucu olarak kabul görmektedir. Önceden dejeneratif ve pasif bir süreç olduğu düşünülen vasküler kalsifikasyon, son zamanlarda karmaşık enzimatik ve hücreysel bileşenleri içeren kendi kendini düzenleyen aktif bir süreç olarak kabul görmektedir. Vasküler kalsifikasyonun aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Agacayak, Guler, & Sezgin Karatas, 2020). İntrakraniyal ve servikal karotid arterler gibi daha küçük elastik damarların medial ve intimal katmanlarında kalsifikasyon gelişebilir. Ateromatöz plaklar intimal kalsifikasyon nedeniyle ortaya çıkar ve bu da vasküler darlığa, tıkanmaya veya diğer ikincil dejeneratif değişikliklere yol açabilir (Shi et al., 2020).

Karotis ateromu, karotis arterin bifurkasyonuna yakın bölgede meydana gelen aterosklerotik bir oluşumdur. Ateromun parçaları ayrılarak intraserebral arterleri tıkayarak inmeye sebep olabilen bir emboli meydana getirebilirler. Karotis arterin bifurkasyon bölgesindeki ateroma bağlı olarak meydana gelen arteriyel darlık, serebrovasküler olay (SVO) için en önemli risk faktörüdür (Madden et al., 2007). Felçlerin yaklaşık %80'i iskemik tipte görülmektedir. İskemik inmeler, karotis arter kalsifikasyonu ateromunu izleyen arteriyel stenoz, ateroskleroz, enflamatuvar ve septik bozukluklar ve fibromusküler displazi farklı vasküler bozukluklardan kaynaklanmaktadır (Hertzler et al., 1997). SVO, gelişmiş dünyada kanser ve kardiyovasküler hastalıktan sonra üçüncü ölüm nedenidir. Ve ayrıca ciddi sakatlıklarda meydana getirmektedir. İnmeden sağ kurtulan hastaların yarısından fazlası uzun süreli psikolojik ve fiziksel sakatlık yaşamaktadır. Bu nedenlerle

ateroskleroz ve inme, aynı zamanda dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (Fatahzadeh & Glick, 2006). Böylesine önemli bir durum göz önüne alındığında, karotis arter kalsifikasyonunun erken tespiti ve tabii SVO prevalansını azaltmak için her türlü çaba gösterilmelidir (Roldán-Chicano et al., 2006).

Ateroskerozu önleme ile ilgili olarak, epidemiyolojik çalışmalar, hastalıkla ilişkili bazı çevresel ve genetik risk faktörlerini öne sürmektedir. Değişen kolesterol metabolizmasının katkısıyla aterosklerotik plak gelişimine neden olan mekanizmaların anlaşılmasıyla aterosklerozun kronik inflamatuvar bir durum olduğu ve sadece yaşlanmanın dejeneratif sonucu olmadığı düşünülmektedir (Lusis, 2000).

Ateroskleroz için şimdiye kadar kabul edilen ana risk faktörleri; genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş, alkol, sigara, endotel fonksiyonu, hiperlipidemi, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obezite ve fiziksel aktivite eksikliğidir. Diğer risk faktörleri arasında stres, obstrüktif uyku apne sendromu, yaşlanma, baş ve boyun radyoterapisi ve hiperhomosisteinemi yer almaktadır (Cheng, Yang, & Wang, 2009).

Takeshi ve ark. (Ohba et al., 2003) panoramik radyografide tespit edilen karotis arter kalsifikasyonu ile diş sayısı, açlık kan şekeri, kan basıncı, kan kolesterolü, elektrokardiyografi ve topluluk periodontal indeksi (CPI) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Sonuçta, karotis arter kalsifikasyonu ile genel ve ağız sağlığı arasında az da olsa bir ilişki bildirmişlerdir.

Daha önce bildirilen raporların aksine Bayram ve ark. (Bayram, Uckan, Acikgoz, Müderrisoglu, & Aydinalp, 2006) ayrıca karotis arter kalsifikasyonu ile koroner risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca Griniastsos ve ark. (Griniastsos, Damaskos, Tsekouras, Klonaris, & Georgopoulos, 2009), panoramik radyografilerinde karotis arter kalsifikasyonu izlenen hastalarda diabetes mellitus ve hiperlipidemi prevalansının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Doppler sonografi kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada, kardiyak bozukluklar ve kan basıncı, sigara, yüksek kolesterol ve obezite gibi hastalık risk faktörleri ile karotis arter kalsifikasyonu arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada karotis arter kalsifikasyonu ve yaş arasında pozitif anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, panoramik radyografilerinde kalsifikasyon bulunan yaşlı hastaların daha ileri düzeyde araştırılmaları için sevk edilmesinin önemini ifade etmektedir (Imanimoğhaddam, Rah Rooh, Mahmoudi Hashemi, & Javadzade Blouri, 2012).

Friedlander ve ark. (Friedlander, Garrett, & Norman, 2002) tip 2 diyabetli hastaların panoramik radyografilerinde, diyabeti olmayanlara göre

kalsifikasyonların daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak yazarlar kalsifikasyonların boyutu ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu sunmamışlardır (Friedlander et al., 2002).

Birçok yazar, panoramik radyografilerde ateromatöz plak izlenen hastalarda belirlenen en sık risk faktörünün hipertansiyon olduğunu bildirmektedir (Barona-Dorado, Gutierrez-Bonet, Leco-Berrocal, Fernández-Cáliz, & Martínez-González, 2016).

KAROTİD ARTER KALSİFİKASYONUNUN GÖRÜNTÜLENMESİ

Karotis arter kalsifikasyonuna yönelik tanısal görüntüleme teknikleri zaman içinde değişkenlik göstererek gelişmiştir. Geliştirilmiş teşhis araçları, yaşamı tehdit eden durumların erken tespitine ve klinik olarak verilecek kararlara yardımcı olur. Her ne kadar karotis arter darlığının incelenmesi için sıklıkla dubleks ultrasonografi ilk tanısal görüntüleme olsa da günümüzde bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya manyetik rezonans anjiyografi gibi doğrulayıcı görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Kalsifiye ateromları tespit ettiği gösterilen, diğer görüntüleme tekniği panoramik radyografidir. Panoramik radyografide tesadüfen tespit edilen karotis arter kalsifikasyonunun sıklığı %2 ile %5 arasında değişmektedir (Ahmed, McPherson, Abruzzo, Thomas, & Gorantla, 2021). Panoramik radyografide kalsifikasyon tespit edilirse doppler ultrasonografi yapılır ve sonrasında manyetik rezonans anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile doğrulanır. Plakları spesifik olarak karakterize etmek amacıyla fotoakustik tomografi, optik koherens tomografi ve kızılötesi termografi dahil olmak üzere daha gelişmiş görüntüleme teknolojileri de bulunmaktadır (Saxena, Ng, & Lim, 2019).

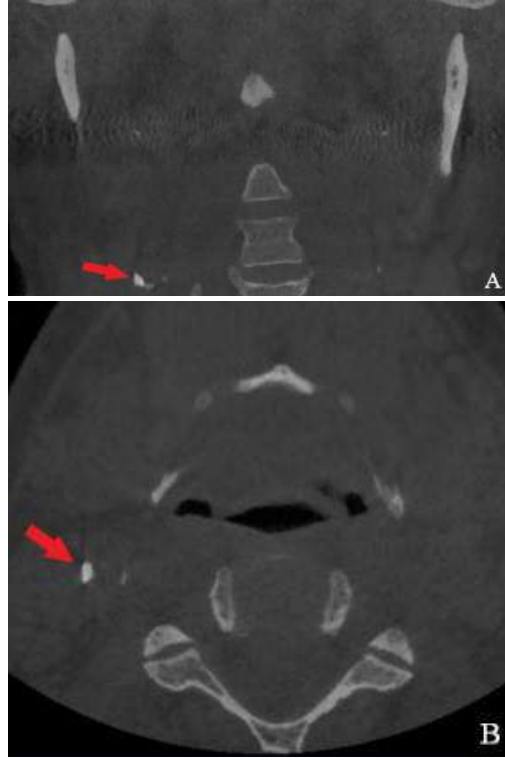
Doppler sonografi, damar yapılarının ses dalgaları kullanılarak incelendiği bir yöntemdir. Vertebral ve karotis arterler hakkında hemodinamik bilgi elde edilmesini sağlar (Atalay et al., 2015). Karotis arter darlığını incelemek için kolay erişilebilir, maliyeti düşük, doğru ve invaziv olmayan bir görüntüleme seçeneğidir. Doppler sonografi, arteriyel darlığın araştırılmasında güncel yöntem olmaya devam etse de semptomsuz ve risk faktörü olmayan hastalarda rutinde kullanımı uygun değildir (Imanimoghaddam et al., 2012).

Anjiyografi, arteriyel darlık ve karotis arter kalsifikasyonunu belirlemede kullanılabilir ancak özel hastane ekipmanları kullanılmasını gerektiren invaziv bir tekniktir (Imanimoghaddam et al., 2012). Karotid arter hastalığını teşhis etmek için manyetik rezonans anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi anjiyografi kullanılması tam damarsal görüntüleme, daralmanın derecesinin araştırılmasına olanak tanır (Saxena et al., 2019). Bilgisayarlı tomografi anjiyografinin dezavantajları, radyasyona maruz kalma ve intravenöz kontrast enjeksiyonu

gerekliliğidir. Manyetik rezonans anjiyografi ise kontrastsız veya kontrast uygulanarak kullanılabilen daralmış damarları tespit etmenin invaziv olmayan bir yöntemidir (Meschia et al., 2014).

Optik koherens tomografi, en yüksek çözünürlükle kalsifikasyon hacmini sınıflandırmak için herhangi bir intravasküler yapıyı incelemek amacıyla kullanılabilir. Bu tomografi, kalsifikasyonun ve plak şeklinin daha ayrıntılı incelemesini sağlar. Karotid arter kalsifikasyonunun değerlendirilmesinde yüksek düzeyde spesifik ve duyarlıdır. Ancak invaziv bir görüntüleme yöntemi olması sebebiyle kullanılmadan önce daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır (Saxena et al., 2019).

Maksillofasiyal bölgede daha az radyasyonla daha iyi görüntü kalitesi, süperpozisyonların olmaması, görüntülenecek alanın seçilebilmesi gibi avantajlarından dolayı konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) diş hekimliğinde yaygın kullanılır hale gelmiştir. KIBT diş hekimleri ve radyologlar tarafından dişlerin görüntülenmesi, dental implant planlaması, yarık damak değerlendirmesi, yüz ve çenelerin değerlendirilmesi ve dental travma dahil olmak üzere çeşitli klinik uygulamalar için giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Bununla birlikte, KIBT görüntülerinde rastlantısal olarak inceleme amacı dışındaki oluşumlarda gözlemlenebilmektedir (de Onofre et al., 2021)(Şekil 1). Diş hekimliği literatüründeki çok sayıda çalışmada, dental radyografilerde (panoramik, sefalometrik ve KIBT) karotis arter kalsifikasyonunun tespit edilebildiği bildirilmiştir (Damaskos, Aartman, Tsiklakis, van der Stelt, & Berkhout, 2015). 1 mm³lük kalsifikasyonların hacimleri KIBT ile saptanabilmekte ve ölçülebilmektedir (Garoff et al., 2015). Bununla birlikte, bilgisayarlı tomografi çekim işleminin önemli miktarda radyasyon içerdiği de bilinmelidir (Jashari et al., 2015).



Şekil 1: Tesadüfi olarak tespit edilmiş karotis arter kalsifikasyonunun konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri. (A) Koronal kesitteki görüntüsü (B) Aksiyal kesitteki görüntüsü
(Dr. Öğr. Üyesi Ceren Özeren Keşkek'in arşivinden).

Panoramik radyografi, karotis arterlerde bulunan aterosklerotik plakları, özellikle arterdeki darlıkları saptamada Doppler ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi kullanışlı değildir, ancak diğer görüntüleme yöntemlerine göre noninvaziv ve daha az maliyetlidir. Kesin teşhis nispeten ucuz ve noninvaziv bir teknik olan ultrasonografi ile konulabilir (Atalay et al., 2015). Panoramik radyografiler, risk faktörleri olan/olmayan hastalarda karotis arter kalsifikasyonunun erken teşhisine ve değerlendirilmesine olanak tanıyabilir, böylece aterosklerozun neden olabileceği hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasına katkıda bulunabilir (Sisman et al., 2007).

Diş hekimliğinde panoramik radyografiler oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş ve yüz-çene sert dokuların incelenmesinin yanı sıra, yumuşak doku kalsifikasyonları da panoramik radyografi ile görüntülenebilmektedir. Diş hekimi tarafından dişleri tedavi edilmekte olan hastalardan alınan panoramik radyografilerde rastlantısal olarak karotis arter

kalsifikasyonu tespit edilebilir (Almog, Horev, Illig, Green, & Carter, 2002). Panoramik görüntüde servikal vertebra bölgesi de gözlemlenebildiği için, karotis arter kalsifikasyonunun erken teşhisi mümkün olabilmektedir (Alves et al., 2014; Guimarães Henriques et al., 2011). Ancak panoramik radyografi kan dolaşımındaki farklılıkları tespit edemez. Bu nedenle panoramik radyografide tanı sonrası ateromatöz plak varlığını doğrulamak için Doppler ultrasonografi uygulanmalıdır. Böylece arteriyel darlık derecesini belirlemek de mümkün olacaktır (Griniatsos et al., 2009).

Karotis arter kalsifikasyonu, panoramik radyografilerde C3 ile C4 alt kenarında, mandibula açısının postero-superiorunda, hyoid kemiğin yakınlarda yer alan, tek veya çift taraflı, dairesel veya heterojen düzensiz, radyopak nodüler kitleler veya C3 ve C4 arasındaki intervertebral boşluğun komşuluğunda veya hemen alt tarafında iki dikey radyopak çizgi olarak görülebilmektedir (Roldán-Chicano et al., 2006).

Karotis arter kalsifikasyonunu panoramik radyografilerde ilk kez Friedlander ve Lande tanımlamıştır (Friedlander & Lande, 1981). Daha sonra panoramik görüntünün güvenilirliği araştırılmış ve panoramik radyografi ilk tanı yöntemi olarak kullanılamasa da diş hekimleri, özellikle sigara, hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus risk faktörlerine sahip olan geriatrik hastalardan alınan görüntülerde karotis arter kalsifikasyonunun farkında olunması gerektiği bildirilmiştir (Atalay et al., 2015).

Öte yandan panoramik radyografilerde karotis arter kalsifikasyonu tespiti ve klinik önemi hakkında bazı sınırlamalar mevcuttur. 1, karotis arter kalsifikasyonu ile SVO ve koroner arter hastalıklarının gelişimi arasında ne ölçüde bir ilişki olduğu hala tartışmalıdır. 2, karotis arter kalsifikasyonunun panoramik radyografide doğru olarak tanımlanması kolay değildir ve deneyim gerektirir. 3, servikal bölgede yer alan anatomik oluşumlar ve varyasyonlar iyi bilinmelidir. 4, tüm aterosklerotik lezyonlar da kalsifiye değildir.

Ateroskleroz, kalsifikasyon ve klinik olayların gelişimi arasındaki ilişki açık değildir. Koroner durumlar incelediğinde çoğu klinik olayın, lümeni az miktarda zarar görmüş arterlerdeki plağın yırtılması ve sonuçta trombozdan kaynaklandığı izlenmektedir (Almog et al., 2002). Ayrıca bazı biyokimyasal veriler, kalsifiye olan arter bölgelerinde yırtılma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir (Wexler et al., 1996). Karotis kalsifikasyonu ile SVO gelişimi arasındaki ilişkinin gelecekte açık bir şekilde gösterilmesi durumunda, panoramik radyografiler yoluyla, yalnızca SVO riski taşıyan hastaların erken saptanmasına değil, aynı zamanda kalp riski taşıyanlara da katkıda bulunulması mümkün olacaktır.

Kalsifiye lezyonların tanımlanması kolay değildir. Çünkü diş hekimliğinde panoramik radyografi, yumuşak doku kalsifikasyonlarının tespitinden daha çok

dental patolojinin teşhisinde kullanılmaktadır. Ve diş hekimleri de sıklıkla dental şikayetler üzerine yoğunlaşır. Kalsifikasyonların doğru şekilde tanımlanması görüldüğünden daha karmaşık olabilir. Bunların tespiti, deneyim, dikkat ve yeterli düzeyde anatomi bilgisi gerektirmektedir (Roldán-Chicano et al., 2006).

Karotis arter kalsifikasyonunun ayırıcı tanısı hem patolojik hem de anatomik radyopasiteleri içerir. Anatomik olanlar; hyoid kemik, yumuşak damak, dil, kulak memesi, atlasın ön tüberkülü, omurlar, kalsifiye stilohyoid bağ, stiloid çıkıntı, kalsifiye stilomandibular bağ, kalsifiye tritisiöz kıkırdak, kalsifiye tiroid kıkırdak ve epiglottur. Patolojik olanlar; sialolit, flebolitler, kalsifiye lenf düğümleri, kalsifiye akne, gevşek cisim ve tonsillolitler bulunur. Bu yapıların çoğu, morfolojik özelliklerine ve konumlarına göre ayırt edilebilmektedir. Bununla birlikte, karotis arter kalsifikasyonu sıklıkla tritisiöz kıkırdak sıklıkla karıştırılmaktadır (Carter, 2000). Yukarıda ifade edilenlerin dışında, tanı sırasında yanlış yorumlamaya neden olabilecek anatomik varyasyonlar da mevcuttur. Anatomik olarak, karotis arter orta servikal bölgeye yükselir ve burada dış ve iç karotis arterlere ayrılır. Bu ayrılmanın yeri değişkenlik gösterebilir ve bazen normal seviyesinin altında meydana gelebilir. Hatta bazen panoramik görüntüleme alanının dışında kalabilir (Friedlander, Manesh, & Wasterlain, 1994).

KAROTİS ARTER KALSİFİKASYONU TANISINDA DİŞ HEKİMLERİNİN ROLÜ

Aterosklerozun önlenmesinde diş hekiminin şimdiye kadarki rolü, hastaların tıbbi geçmişlerinden toplanmış verileri ile SVO riski taşıyan bireylerin belirlenmesi, sigara, sedanter yaşam, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite gibi aterom plaklarının gelişimi ile ilişkilendirilebilecek faktörlerin incelenmesiydi. Diş hekimleri, bu risk faktörlerine sahip olan hastalara bu durumları kontrol altında tutmak veya ortadan kaldırmak tavsiyelerde bulunmalıdır ve gerekli gördüğü durumlarda bu risk faktörleriyle ilgili uzman hekimlere yönlendirmelidir (Roldán-Chicano et al., 2006). Özellikle sigara, hipertansiyon, obezite ve diabetes mellitus risk faktörlerine sahip olan geriatric hastalarda rutin muayene sırasında panoramik radyografide karotis arter kalsifikasyonunun farkında olunmalıdır (Atalay et al., 2015).

Karotis arter kalsifikasyonunun SVO ve koroner arter hastalıkları için majör bir risk faktörü olması ve panoramik radyografilerde saptanabilmesi açısından, inne açısından yüksek risk taşıyan hastaların tanınmasında diş hekiminin önemli rolü vardır. Diş hekimleri, karotis arter kalsifikasyonlarını teşhis etme yetkinliğine sahip olmalı ve bunları styloid çıkıntı, stylohyoid ligament,

stylomandibular ligament, hyoid kemik, submandibular lenf duğmeleri, tiroid kıkırdak, krikoid kıkırdak ve diğer çeşitli anatomik yapılardan ve patolojik lezyonlardan ayırt ederek tespit edebilmelidir (Kamikawa, Pereira, Fernandes, & Meurer, 2006). Ek olarak diş hekimlerine, panoramik radyografilerde karotis arter kalsifikasyonunun saptanması konusunda eğitim verilebilir ve özellikle yaşlı hastaları hem morbidite hem de mortalitede duşe neden olabilecek tıbbi değerlendirmeler için doktorlara yönlendirmenin önemi konusunda bilgilendirmeler yapılabilir (Imanimoghaddam et al., 2012).

Serebrovasküler olayları öngörmek için panoramik radyografilerde tespit edilen karotis arter kalsifikasyonu yorumlanmasına ilişkin kesin bir öneride bulunulmadan önce daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Atalay et al., 2015).

REFERANSLAR

- Agacayak, K. S., Guler, R., & Sezgin Karatas, P. (2020). Relation Between the Incidence of Carotid Artery Calcification and Systemic Diseases. *Clin Interv Aging, 15*, 821-826. doi:10.2147/cia.S256588
- Ahmed, M., McPherson, R., Abruzzo, A., Thomas, S. E., & Gorantla, V. R. (2021). Carotid Artery Calcification: What We Know So Far. *Cureus, 13*(10), e18938. doi:10.7759/cureus.18938
- Akkemik, O., Kazaz, H., Tamsel, S., Dündar, N., Sahinalp, S., & Ellidokuz, H. (2020). A 5 years follow-up for ischemic cardiac outcomes in patients with carotid artery calcification on panoramic radiographs confirmed by doppler ultrasonography in Turkish population. *Dentomaxillofac Radiol, 49*(4), 20190440. doi:10.1259/dmfr.20190440
- Almog, D. M., Horev, T., Illig, K. A., Green, R. M., & Carter, L. C. (2002). Correlating carotid artery stenosis detected by panoramic radiography with clinically relevant carotid artery stenosis determined by duplex ultrasound. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 94*(6), 768-773. doi:10.1067/moe.2002.128965
- Alves, N., Deana, N. F., & Garay, I. (2014). Detection of common carotid artery calcifications on panoramic radiographs: prevalence and reliability. *Int J Clin Exp Med, 7*(8), 1931-1939.
- Atalay, Y., Asutay, F., Agacayak, K. S., Kopalal, M., Adali, F., & Gulsun, B. (2015). Evaluation of calcified carotid atheroma on panoramic radiographs and Doppler ultrasonography in an older population. *Clin Interv Aging, 10*, 1121-1129. doi:10.2147/cia.S84683
- Barona-Dorado, C., Gutierrez-Bonet, C., Leco-Berrocal, I., Fernández-Cáliz, F., & Martínez-González, J. M. (2016). Relation between diagnosis of atheromatous plaque from orthopantomographs and cardiovascular risk factors. A study of cases and control subjects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 21*(1), e66-71. doi:10.4317/medoral.20183
- Bayram, B., Uckan, S., Acikgoz, A., Müderrisoglu, H., & Aydinalp, A. (2006). Digital panoramic radiography: a reliable method to diagnose carotid artery atheromas? *Dentomaxillofac Radiol, 35*(4), 266-270. doi:10.1259/dmfr/50195822
- Carter, L. C. (2000). Discrimination between calcified triticeous cartilage and calcified carotid atheroma on panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 90*(1), 108-110. doi:10.1067/moe.2000.106297

- Cheng, Z., Yang, X., & Wang, H. (2009). Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev*, 5(2), 158-165. doi:10.2174/157340209788166940
- Damaskos, S., Aartman, I. H., Tsiklakis, K., van der Stelt, P., & Berkhout, W. E. (2015). Association between extra- and intracranial calcifications of the internal carotid artery: a CBCT imaging study. *Dentomaxillofac Radiol*, 44(5), 20140432. doi:10.1259/dmfr.20140432
- de Onofre, N. M. L., Vizzotto, M. B., Wanzeler, A. M. V., Tiecher, P. F. d. S., Arús, N. A., Arriola Guillén, L. E., & da Silveira, H. L. D. (2021). Association between internal carotid artery calcifications detected as incidental findings and clinical characteristics associated with atherosclerosis: A dental volumetric tomography study. *European Journal of Radiology*, 145, 110045. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110045>
- Diehm, C., Kareem, S., & Lawall, H. (2004). Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa*, 33(4), 183-189. doi:10.1024/0301-1526.33.4.183
- Fatahzadeh, M., & Glick, M. (2006). Stroke: epidemiology, classification, risk factors, complications, diagnosis, prevention, and medical and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(2), 180-191. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.031
- Friedlander, A. H. (1995). Panoramic radiography: the differential diagnosis of carotid artery atheromas. *Spec Care Dentist*, 15(6), 223-227. doi:10.1111/j.1754-4505.1995.tb00522.x
- Friedlander, A. H., & Friedlander, I. K. (1996). Panoramic dental radiography: an aid in detecting individuals prone to stroke. *Br Dent J*, 181(1), 23-26. doi:10.1038/sj.bdj.4809143
- Friedlander, A. H., Garrett, N. R., & Norman, D. C. (2002). The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*, 133(11), 1516-1523. doi:10.14219/jada.archive.2002.0083
- Friedlander, A. H., & Lande, A. (1981). Panoramic radiographic identification of carotid arterial plaques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 52(1), 102-104. doi:10.1016/0030-4220(81)90181-x
- Friedlander, A. H., Manesh, F., & Wasterlain, C. G. (1994). Prevalence of detectable carotid artery calcifications on panoramic radiographs of recent stroke victims. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77(6), 669-673. doi:10.1016/0030-4220(94)90332-8
- Garoff, M., Johansson, E., Ahlqvist, J., Arnerlöv, C., Levring Jäghagen, E., & Wester, P. (2015). Calcium quantity in carotid plaques: detection in

- panoramic radiographs and association with degree of stenosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 120(2), 269-274. doi:10.1016/j.oooo.2015.04.010
- Griniatsos, J., Damaskos, S., Tsekouras, N., Klonaris, C., & Georgopoulos, S. (2009). Correlation of calcified carotid plaques detected by panoramic radiograph with risk factors for stroke development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108(4), 600-603. doi:10.1016/j.tripleo.2009.03.041
- Guimarães Henriques, J. C., Kreich, E. M., Helena Baldani, M., Luciano, M., Cezar de Melo Castilho, J., & Cesar de Moraes, L. (2011). Panoramic radiography in the diagnosis of carotid artery atheromas and the associated risk factors. *Open Dent J*, 5, 79-83. doi:10.2174/1874210601105010079
- Hertzer, N. R., O'Hara, P. J., Mascha, E. J., Krajewski, L. P., Sullivan, T. M., & Beven, E. G. (1997). Early outcome assessment for 2228 consecutive carotid endarterectomy procedures: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1995. *J Vasc Surg*, 26(1), 1-10. doi:10.1016/s0741-5214(97)70139-3
- Imanimoghaddam, M., Rah Rooh, M., Mahmoudi Hashemi, E., & Javadzade Blouri, A. (2012). Doppler sonography confirmation in patients showing calcified carotid artery atheroma in panoramic radiography and evaluation of related risk factors. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 6(1), 6-11. doi:10.5681/joddd.2012.002
- Jashari, F., Ibrahim, P., Johansson, E., Ahlqvist, J., Arnerlöv, C., Garoff, M., . . . Henein, M. Y. (2015). Atherosclerotic Calcification Detection: A Comparative Study of Carotid Ultrasound and Cone Beam CT. *Int J Mol Sci*, 16(8), 19978-19988. doi:10.3390/ijms160819978
- Junior, V., Luna, A., Sales, M., Rodrigues, T., Sarmento, P. L. A. F., & Junior, C. (2014). Reliability of digital panoramic radiography in the diagnosis of carotid artery calcifications. *Radiologia Brasileira*, 47, 28-32. doi:10.1590/S0100-39842014000100011
- Kamikawa, R. S., Pereira, M. F., Fernandes, A., & Meurer, M. I. (2006). Study of the localization of radiopacities similar to calcified carotid atheroma by means of panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(3), 374-378. doi:10.1016/j.tripleo.2005.03.030
- Lee, W. C., Joshi, A. V., Wang, Q., Pashos, C. L., & Christensen, M. C. (2007). Morbidity and mortality among elderly Americans with different stroke subtypes. *Adv Ther*, 24(2), 258-268. doi:10.1007/bf02849893
- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407(6801), 233-241. doi:10.1038/35025203

- Madden, R. P., Hodges, J. S., Salmen, C. W., Rindal, D. B., Tunio, J., Michalowicz, B. S., & Ahmad, M. (2007). Utility of panoramic radiographs in detecting cervical calcified carotid atheroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(4), 543-548. doi:10.1016/j.tripleo.2006.06.048
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., . . . Wilson, J. A. (2014). Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(12), 3754-3832. doi:10.1161/str.0000000000000046
- Ohba, T., Takata, Y., Ansai, T., Morimoto, Y., Tanaka, T., Kito, S., . . . Takehara, T. (2003). Evaluation of calcified carotid artery atheromas detected by panoramic radiograph among 80-year-olds. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 96(5), 647-650. doi:10.1016/j.tripleo.2003.07.001
- Patil, S. R. (2015). Prevalence of carotid artery calcification in postmenopausal women and its correlation with atherogenic risk factors. *J Nat Sci Biol Med*, 6(Suppl 1), S1-6. doi:10.4103/0976-9668.166048
- Roldán-Chicano, R., Oñate-Sánchez, R. E., López-Castaño, F., Cabrerizo-Merino, M. C., & Martínez-López, F. (2006). Panoramic radiograph as a method for detecting calcified atheroma plaques. Review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11(3), E261-266.
- Romano-Sousa, C. M., Krejci, L., Medeiros, F. M., Graciosa-Filho, R. G., Martins, M. F., Guedes, V. N., & Fenyó-Pereira, M. (2009). Diagnostic agreement between panoramic radiographs and color Doppler images of carotid atheroma. *J Appl Oral Sci*, 17(1), 45-48. doi:10.1590/s1678-77572009000100009
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115-126. doi:10.1056/nejm199901143400207
- Santos, J. M., Soares, G. C., Alves, A. P., Kurita, L. M., Silva, P. G., & Costa, F. W. (2018). Prevalence of carotid artery calcifications among 2,500 digital panoramic radiographs of an adult Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(3), e256-e261. doi:10.4317/medoral.22350
- Saxena, A., Ng, E. Y. K., & Lim, S. T. (2019). Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed Eng Online*, 18(1), 66. doi:10.1186/s12938-019-0685-7
- Shi, X., Gao, J., Lv, Q., Cai, H., Wang, F., Ye, R., & Liu, X. (2020). Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? *Front Physiol*, 11, 56. doi:10.3389/fphys.2020.00056

- Sisman, Y., Ertas, E. T., Gokce, C., Menku, A., Ulker, M., & Akgunlu, F. (2007). The Prevalence of Carotid Artery Calcification on the Panoramic Radiographs in Cappadocia Region Population. *Eur J Dent*, 1(3), 132-138.
- Taheri, J. B., & Moshfeghi, M. (2009). Prevalence of calcified carotid artery on panoramic radiographs in postmenopausal women. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 3(2), 46-51. doi:10.5681/joddd.2009.011
- Wexler, L., Brundage, B., Crouse, J., Detrano, R., Fuster, V., Maddahi, J., . . . Taubert, K. (1996). Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*, 94(5), 1175-1192. doi:10.1161/01.cir.94.5.1175

Bölüm 72

Aspirinin Kanseri Önleme ve Tedavi Etmedeki Rolü

Ziad JOHA ¹

¹ Departments of Pharmacology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey
E-mail: ziadjoha@cumhuriyet.edu.tr

Abstract

The nonsteroidal anti-inflammatory drug aspirin is commonly used for the prevention and management of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Furthermore, epidemiological evidence suggests that aspirin could provide protection against various human cancers. However, the relationship between aspirin and specific cancer types remains uncertain due to conflicting data. Both preclinical research and clinical trials have demonstrated the potential of aspirin as a cancer therapeutic agent. Although cyclooxygenase is a well-known target of aspirin, recent studies uncover other targets of aspirin and its metabolites, such as Wnt/ β -catenin, NF- κ B, and mTOR modifications. In this context, we aim to present recent studies regarding the use of aspirin in cancer prevention and treatment and analyze the molecular mechanisms of aspirin in cancer prevention and treatment.

Keywords: Aspirin, Cancer Therapy, Chemoprevention

Özrt

Nonsteroidal anti-inflammatory drug aspirin, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve yönetimi için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, epidemiyolojik kanıtlar, aspirinin çeşitli insan kanserlerine karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, aspirin ile belirli kanser türleri arasındaki ilişki, çelişkili veriler nedeniyle belirsizdir. Hem prelinik araştırmalar hem de klinik denemeler, aspirinin kanser tedavi ajanı olarak potansiyelini göstermiştir. Aspirinin hedeflediği iyi bilinen bir yol olan siklooksijenaz yolu, son zamanlarda Wnt/ β -katenin, NF- κ b ve mTOR modifikasyonları dahil olmak üzere aspirin ve metabolitlerinin diğer hedeflerini belirlemiştir. Burada, aspirinin kanser önlenmesi ve tedavisi için kullanımına dair son zamanlardaki çalışmalarını sunmayı ve aspirinin kanserin önlenmesi ve tedavisi için moleküler mekanizmalarını analiz etmeyi amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Aspirin, Kanser Tedavisi, Kemoprevensiyon

1. Giriş

Aspirin (asetilsalisilik asit), eski bir ilaç olup yaygın bir şekilde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için kullanılır. Aspirin ağız yoluyla alındıktan sonra sindirim sisteminde emilir ve ardından salisilik aside dönüştürülerek metabolik işleme tabi tutulur. Dolaşımında, salisilik asidin büyük bir kısmı (%50-80) albümine bağlanır, bu da salisilik asidin biyolojik aktivitesini zayıflatır. Bunun yerine, serbest salisilik asit biyolojik olarak etkilidir (Palmer and Clegg, 2020). Salisilik asit birçok dokuya geniş çapta dağıtılabilir. Karaciğer, salisilik asitin metabolizması için başlıca organ olarak görev yapar. Dünya genelinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biri olan aspirin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) sınıfına aittir. İltihaplanma, kardiyovasküler hastalık (KVS) ve kanser dahil birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Birikmiş kanıtlar, düzenli aspirin alımının kardiyovasküler hastalık ve kanser insidansını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (Desborough and Keeling, 2017). Artan risk altındaki bireylerin aspirini daha fazla kullanmasıyla yaşam süresinin artabileceği öngörülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü, kolorektal kanser oluşumunu engellemek için aspirin kullanımını desteklemiştir (Lin, 2007). Burada, aspirinin kanser önlenmesi ve tedavisi için kullanımına dair son zamanlardaki çalışmaları sunmayı ve aspirinin kanserin önlenmesi ve tedavisi için moleküler mekanizmalarını analiz etmeyi amaçlıyoruz.

2. Aspirin ile Kanserin Önlenmesine İlişkin Epidemiyolojik Kanıtlar

Aspirin ve kanser arasındaki ilişki ilk kez 1971'de bildirildi (Mahdi *et al.*, 2006). Son zamanlarda, birçok preklinik çalışma, aspirinin antikanser etkilerine sahip olduğunu göstermektedir. Bir anti-enflamatuar ve antitrombotik ajan olarak aspirin, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemleri koruyabilir. 1988 yılından bu yana, birçok randomize klinik çalışma, aspirin kullanımının KVS önlenmesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yürütülmüştür. Bu klinik çalışmalar, aspirin kullanımının kanser riski ile ilişkisini ele almak için tasarlanmış olmasa da, sonraki analizler bu klinik çalışmalardan elde edilen verilerin, özellikle inflamasyonla ilişkili kanserlerde, insan tümörögenesis riski ile düşük düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir (Cao, Nishihara, Wu, *et al.*, 2016). Aspirinin çeşitli türlerdeki enflamasyonla ilişkili kanserlerde, örneğin kolorektal kanser, mide kanseri ve karaciğer kanseri, kemopreventif rolü aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

2.1. Aspirin ve Kolorektal Kansere

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, kolit ilişkili kolorektal kansere yatkındır (Yashiro, 2015). Ayrıca, sporadik kolorektal kanser kronik enflamasyonla teşvik edilir. Epidemiyolojik çalışmalar, aspirinin kolorektal adenom veya karsinomu önleme yeteneğini göstermektedir (Cao, Nishihara, Qian, *et al.*, 2016). Aspirinin birçok randomize kontrollü denemenin ana analizleri, daha önce kolorektal tümör geçmişi olan bireylerde adenom nüks riskinde azalmaları göstermektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalara göre, aspirinin kolorektal kanser oluşumunu engellediği gösterilmektedir. İlk olarak kardiyovasküler hastalıkları önlenmesi amacıyla yapılan randomize kontrollü denemenin ikincil analizleri, günde 75 mg'den fazla dozlarda 5 yıl veya daha fazla süreyle aspirin kullanımının, plaseboya kıyasla kolorektal kanserin uzun vadeli riskini %24 azalttığını ortaya koymaktadır (Cook *et al.*, 2013). Diğer NSAID'lerin de kolorektal kansere karşı koruma sağladığı bilinmekle birlikte, randomize klinik denemelerin bir meta-analizi, düşük dozda aspirinin, kolorektal neoplazisi olan bireylerde metakron neoplazi riskini azaltma konusunda üstün fayda-risk profiline sahip olduğunu göstermektedir (Dulai *et al.*, 2016). İlginç bir şekilde, son zamanlarda yapılan bir çalışma, Japon, Latin, Afrika kökenli Amerikalı ve beyaz gruplarda, aspirin ve diğer NSAID'lerin kullanımının kolorektal kanser insidansı ile erkeklerde ters orantılı olduğunu, ancak kadınlarda böyle bir ilişkinin bulunmadığını öne sürmektedir (Park *et al.*, 2017). Bununla birlikte, bu sonuçlar, aspirin kullanımının kadınlarda kolorektal kanseri önleme yeteneğini gösteren diğer çalışmaların sonuçlarıyla tutarsız görünmektedir (Vaughan *et al.*, 2016). Aspirinin kolorektal kanser oluşumuna etkileri, bağışıklık tepkisi durumu ve protoonkojenlerin durumu ile değiştirilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Yöneticilerin Sağlık Çalışması ve Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışması verilerine göre, düzenli aspirin alımı, tümör içine sızan lenfosit düzeyi düşük olan tümörlerin riskini azaltır (Cao, Nishihara, Qian, *et al.*, 2016). Ayrıca, BRAF, kolorektal kanser oluşumunda kritik bir rolü olan Ras sinyal yolunun başlıca etkileyicilerinden biridir. BRAF mutasyonları kolorektal kanserin yaklaşık %10'unda bulunur (Tie and Desai, 2015). 127,865 birey üzerinde yapılan bir çalışma, aspirinin yaban tip BRAF'e sahip kolorektal karsinom gelişimini engellediğini gösterirken, BRAF mutasyonlu kanseri etkilemediğini göstermektedir (Nishihara *et al.*, 2013). BRAF mutasyonlu kolon kanseri hücrelerinin aspirine dirençli olabileceği mümkündür. Aslında, BRAF mutasyonu, kolorektal kanserde ilaç direncinin temel mekanizmalarından biridir (Di Nicolantonio *et al.*, 2015). Aspirinin kolorektal kanseri önlemedeki umut verici etkilerine rağmen, aspirin ve diğer doğal maddelerin kombinasyonu, karsinogenin önlenmesinde daha etkili olabilir. Kolit, kolon kanseri

oluşumunda kabul edilmiş bir risk faktörüdür. Aspirin ve curcumin kombinasyonu, azoksimetan/dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolitte hızlandırılan kolorektal kanseri etkili bir şekilde inhibe edebilir (Guo *et al.*, 2017).

2.2. Aspirin ve mide kanseri

Helicobacter pylori (*H. pylori*), kronik atrofik gastritin başlıca nedenlerinden biridir ve bu durum mide kanserine dönüşebilir (Suzuki and Mori, 2018). Birçok meta-analiz, düşük dozda aspirin veya aspirin dışı NSAID'lerin alınımının, özellikle nonkardiak mide kanseri riski ile ters orantılı olduğunu göstermektedir (Huang *et al.*, 2017). Son yapılan çalışmalar, aspirin kullanımının mide kanseri riski ile ters orantılı olduğunu doğrulamaktadır (Cheung *et al.*, 2018). Özellikle bir çalışma, aspirin kullanımının difüz tip mide kanseri insidansı ile ters orantılı olduğunu, ancak intestinal tip mide kanseri riski ile doğru bir ilişkili olduğunu göstermektedir (Niikura *et al.*, 2018). Aspirine kıyasla, aspirin dışı NSAID'lerin alımı mide kanseri riskini benzer ölçüde azaltır (Abnet *et al.*, 2009). Mide mukozası hasarı, aspirinin yan etkilerinden biridir, bu nedenle kronik gastrit geçirmiş bireylerde düzenli aspirin kullanımı öncesinde veya sırasında yarar ve olumsuz etkiler arasındaki dengeyi düşünmek gerekmektedir. Mide mukozasına zarar vermeyen bir aspirin türevi, mide kanseri önlemek için tercih edilebilir.

2.3. Aspirin ve karaciğer kanseri

Kronik hepatit, hepatokarsinogenez için önemli bir risk faktörüdür. Hepatoselüler karsinom vakalarının çoğu, sürekli karaciğer hasarı ve enflamasyona neden olan hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) kronik enfeksiyonuna, alkolik veya alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına ve aflatoksin B1 alınımına bağlanabilir (Axley *et al.*, 2018). HBV veya HCV kaynaklı kronik hepatit sırasında, karaciğer dokusu hepatoselüler hasara, rejenerasyona, enflamasyona ve siroza maruz kalır, bu da hepatoselüler kanserin gelişimine katkıda bulunur. Aspirin, HBV ile ilişkili karaciğer kanseri için umut vadeden bir kemopreventif ajan gibi görünmektedir. Büyük bir nüfus tabanlı çalışma, aspirinin HCC'nin gelişimini engellediğini göstermektedir, ancak aspirin dışı NSAID'ler hepatoselüler kanserin riskini azaltmamaktadır. Ayrıca, Güney Kore'de yapılan son bir kohort çalışması, aspirin kullanımının özellikle viral hepatit olan genç bireylerde hepatoselüler kanserin riskini azalttığını göstermektedir (Hua *et al.*, 2019).

2.4. Aspirin ve pankreas kanseri

Kronik pankreatit, pankreatik karsinojenesis için iyi bilinen bir risk faktörüdür (Zambirinis *et al.*, 2014). Son çalışmalar, belirli mikropların enflamasyonla ilişkili pankreatik kansere dahil olabileceğini öne sürmektedir (Mima *et al.*, 2017). Belirgin pankreatit olmasa bile, pankreatik tümörögenesis, yüksek yağlı diyet, obezite ve metabolik anormallikler ile indüklenen değişen derecelerdeki enflamasyon ile teşvik edilir (Philip *et al.*, 2013). 601,733 hastada yapılan bir çalışma, aspirin kullanımının genel kanser riskini, özellikle kolorektal ve sindirim sistemi kanserlerini azalttığını göstermektedir (Iqbal *et al.*, 2017). Çinli hastalarda yapılan bir vaka-kontrol çalışması, düzenli aspirin kullanımının pankreatik kanser riskini önemli ölçüde azaltabileceğini bulmuştur (Risch *et al.*, 2017). Düzenli aspirin alımı pankreatik kanser riskini azaltabilirken, bu ilacın kesilmesinin paradoksal olarak pankreatik kanser riskini artırabileceği bulunmuştur (Streicher *et al.*, 2014). Ayrıca, bir meta-analiz, aspirinin pankreatik kanser gelişimini engellemek için etkili olabileceğini önermektedir. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir ileriye yönelik kohort çalışması, düzenli aspirin alımının genel nüfusta pankreatik kanser riskini azaltmadığını, ancak diyabeti olan bireyler arasında bu hastalığı önlemede etkili olduğunu göstermektedir (Hua *et al.*, 2019).

2.5. Aspirin ve prostat kanseri

Önceki çalışmalar, inflamasyon ve prostat enfeksiyonunun prostat tümörögenesisini teşvik edebileceğini göstermiştir (Sfanos *et al.*, 2017). Son zamanlarda yapılan, iskemik kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan 13,453 hastanın yer aldığı nüfus tabanlı bir retrospektif kohort çalışması, düşük dozda aspirinin haftada iki veya daha fazla kez kullanımının daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Physicians' Health Study, düzenli aspirin alımının tüm katılımcılarda ölümcül prostat kanseri riskini azalttığını göstermektedir (Hua *et al.*, 2019).

3. Kanser Tedavisinde Aspirin Kullanımı

Aspirin sadece kanser önlemi için değil, aynı zamanda adjuvan kanser tedavisi için de kullanılmaktadır. Son birkaç on yılda, aspirinin tümör ilerlemesi ve nüks üzerine etkilerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle, prelinik çalışmalar, aspirinin farklı kanser türlerinin hayvan modellerinde tümör büyümesini baskılayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, aspirinin terapötik uygulamaları kolorektal, meme, prostat ve endometrial kanserler de dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri olan hastalarda değerlendirilmektedir. Randomize klinik denemeler, aspirinin adjuvan kanser tedavisi için etkinliğini açıklığa

kavuşturmak için ilerlemektedir (Hua *et al.*, 2019). Aspirinin insan kanserleri üzerindeki terapötik etkileri aşağıda vurgulanmıştır.

3.1. Kolorektal kanser tedavisi için aspirin

Kolorektal kanserlerin çoğu adenom olarak başlar. Bir meta-analiz, düşük dozda aspirinin kolorektal adenomun nüksünü azaltabileceğini göstermektedir (Veettil *et al.*, 2017). Çeşitli bireylerden oluşan bir nüfus tabanlı çalışma, kolorektal kanser tanısı sonrası aspirin kullanmanın, bağımsız bir şekilde, kolorektal kanser sonuçlarına özgü sağkalımı artırdığını göstermektedir (Småstuen, 2016). Başka bir çalışma da, aspirinin hepatobiliyer ve kolorektal karsinomlu hastalarda sağkalımı önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur (Frouws *et al.*, 2017). Rektal kanser için preoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapi sırasında aspirin kullanımının, patolojik yanıtı ve genel sağkalımı iyileştirdiği tespit edilmiştir (Restivo *et al.*, 2015). Aspirinin, yerel nüks üzerine etkili olmasa da, rektal kanser metastaz riskini azalttığı saptanmıştır. Bir meta-analiz, kolorektal kanser hastalarında tanı öncesi aspirin kullanımının genel sağkalımı iyileştirmede, ancak tanı sonrası aspirin kullanımının olumlu genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu veriler, tanı öncesinde aspirin alan veya almayan kolorektal kanser hastaları arasında prognoz açısından fark olmadığını göstermektedir, ancak aspirin kolorektal karsinogenezini önleyebilir (Hua *et al.*, 2019).

3.2. Karaciğer kanseri tedavisi için aspirin

Preklinik çalışmalar, aspirinin *in vitro* ve *in vivo* olarak hepatoselüler karsinomu inhibe edebileceğini göstermektedir. Bir metastatik sıçan hepatoselüler karsinom modelinde, aspirin tedavisi hepatoselüler karsinom akciğer metastazını bastırırken, diğer NSAID olan indometasin hepatoselüler karsinom metastazını engellememiştir. Aspirin ve multikinaz inhibitörü sorafenibin kombinasyonu, fare modelinde her bir ajanın tek başına inhibe ettiğinden daha belirgin bir şekilde hepatoselüler karsinomu inhibe etmiştir (Gao *et al.*, 2016). Ayrıca, aspirin, hepatoselüler karsinomda sorafenib direncini glikolitik enzim PFKFB3'ü inhibe ederek aşabilir (Li *et al.*, 2017). Bir kaç çalışma aspirin ve sorafenib kombinasyonunun hepatoselüler karsinom tedavisi için umut vadeden bir rejim olduğunu göstermiştir. Aspirinin klinik ortamda sorafenib ile kombinasyonunun etkinliğini test etmek için daha fazla çalışma gerekmektedir (Li *et al.*, 2016).

3.3. Prostat kanseri tedavisi için aspirin

Önceki çalışmalar, tanı sonrası aspirin alımı ile prostat kanseri hastalarının prognozu arasındaki ilişki konusunda karışık sonuçlar ortaya koymuştur. Health Professionals Follow-up Study'de, 1990 ile 2005 yılları arasında prostat kanseri teşhisi konulan 3,986 hasta bulunmaktadır. Bu vakalardan elde edilen verilerin analizi, tanı sonrası aspirin kullanımının prostat kanseri mortalitesi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (Dhillon *et al.*, 2012). Ayrıca, Birleşik Krallık Ulusal Kanser Veri Deposu, Klinik Pratik Araştırma Veritabanı ve ilgili veritabanlarındaki 11,779 metastatik olmayan prostat kanseri hastası üzerinde yapılan bir çalışma, tanı sonrası aspirin kullanımının daha iyi bir prognozla ilişkili olmadığını göstermektedir (Assayag, Pollak and Azoulay, 2015). Bir çalışma, tanı sonrası günlük aspirin alımının ileri evre prostat kanseri hastalarında prostat kanseri öngül mortalitesinin azaldığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hua *et al.*, 2019).

4. Aspirinin Etki Mekanizması

4.1. Aspirinin Antitümör Etkilerinin COX Bağımlı Mekanizmalarına İlişkin Kanıtlar

Yukarıda açıkladığımız gibi, çok sayıda kanıt, aspirinin farklı kanser türlerine, özellikle kolorektal kansere karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Thun, Jacobs and Patrono, 2012), ancak bu etkinin altında yatan inhibitör mekanizmalar tartışmalıdır. Aspirinin anti-kanser etkisindeki antiplatelet etkisinin rolü, bazı dolaylı kanıtlarla desteklenmektedir i) aspirinin kardiyovasküler önleme için bulunana benzer şekilde, günde bir kez verilen düşük dozlarda, Kardiyovasküler randomize klinik çalışmaların ve adenom nüksünün klinik çalışmalarının yanı sıra farklı ortamlarda ve farklı metodolojilerle gerçekleştirilen gözlemsel çalışmaların büyük çoğunluğunda uzun vadeli analizler; ii) uzun süreli takipte aspirinin kemopreventif etkisinin saptandığı kardiyovasküler randomize klinik çalışmalardan biri, aspirinin kontrollü salım formülasyonunun uygulanmasını içeriyordu (Dovizio *et al.*, 2012). Aspirinin farmakolojik özelliklerine dayanarak, aspirinin düşük dozu ve yüksek dozunun kolon tümörögenезinin farklı aşamalarını etkileyebileceği önerilmiştir. Düşük doz aspirin, trombosit COX-1 aktivitesini seçici olarak engelleyerek ve bu şekilde trombosit bağımlı hücre dönüşümünün indüksiyonunu bloke ederek, normal mukozadan adenoma aşamasına ilerlemeye dair erken olayları inhibe edebilir (olası olarak stromal hücrelerde COX-2'nin yukarı regülasyonu aracılığıyla) (Patrono, Patrignani and Rodríguez, 2001). Başka bir deyişle, düşük doz aspirin, stromal hücrelerde ve intestinal epitel hücrelerinde trombositler tarafından muhtemelen indüklenen COX-2 ifadesinin yukarı

regülasyonuna karşı etkili olabilir. Daha yüksek aspirin dozları, bağırsak adenomlarında eksprese edildikten sonra doğrudan COX-2 aktivitesini de etkileyebilir ve bu, ilerlemiş lezyon ilerlemesinin ve metastazın azalmasına dönüşebilir. Düşük doz aspirin, trombosit aktivasyonunu inhibe ederek metastazı da etkileyebilir (Rothwell *et al.*, 2012), ki bu, tümörün yayılmasında önemli bir fenomen olarak kabul edilmektedir (Gay and Felding-Habermann, 2011).

Son zamanlarda, Ulrych ve arkadaşları aspirinin, hem *in vitro* hem de *vivo* koşullarda, insan trombositlerinden sfingozin-1-fosfat salınımını, güçlü peptit agonisti trombin reseptörü PAR-1 (proteaz-aktive edilen reseptör-1) ile uyarıldıktan sonra bile inhibe ettiğini göstermiştir (Ulrych *et al.*, 2011). Aspirinin etkisi, trombosit COX-1'e bağımlı TXA2 oluşumunun inhibisyonu ile iletilmiştir. Aslında, trombositlerden sfingozin-1-fosfatın oluşumu ve salınımı, TXA2 reseptörünün aktivasyonuna bağlıdır. Sfingozin-1-fosfat, kanser gelişiminde düzenleyici molekül olarak kritik roller oynar, hücre çoğalmasını, canlılığını ve anjiyogenezinin düzenlemesini teşvik ederek, böylece tümörögenез ile ilişkili olduğuna dair ipuçları sunar. Başka bir çalışmada, üç ay boyunca günde 81 mg aspirin tedavisinin, adenomatöz polip öyküsü olan bireylerde normal görünen rektal mukozada mukozal PGE2 oluşumunu ve dönüştürücü büyüme faktörü α ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Dovizio *et al.*, 2012).

4.2. Aspirinin Antitümör Etkilerinin COX'ten Bağımsız Mekanizmalarına İlişkin Kanıtlar

Yüksek konsantrasyonlarda aspirin tarafından değiştirildiği gösterilen COX bağımsız yollar şunlardır: i) pro-tümöral sinyallemlerin inhibisyonu (örneğin Wnt/ β -katenin, ERK, NF-kb ve mTOR gibi); ve ii) anti-tümör sinyalleme aktivasyonu (örneğin AMPK yolu gibi). Yüksek aspirin konsantrasyonlarında, aspirinden salisilat oluşumunun anti-tümör etkilere katkıda bulunması mümkündür (Dovizio *et al.*, 2012).

Sonuç olarak mevcut bilgilere dayanarak, aspirin özellikle gastrointestinal kanserler için umut verici bir kemopreventif ajan olarak görünmektedir. Daha fazla rasgele klinik çalışma, özellikle düşük doz aspirinin meme kanseri, prostat kanseri, karaciğer kanseri ve pankreas kanseri gibi çeşitli insan kanserlerini önlemedeki faydalarını doğrulamak için gereklidir.

Kaynakça

- Abnet, C.C. *et al.* (2009) ‘Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis’, *British Journal of Cancer* 2009 100:3, 100(3), pp. 551–557. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604880>.
- Assayag, J., Pollak, M.N. and Azoulay, L. (2015) ‘The Use of Aspirin and the Risk of Mortality in Patients with Prostate Cancer’, *The Journal of Urology*, 193(4), pp. 1220–1225. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.JURO.2014.11.018>.
- Axley, P. *et al.* (2018) ‘Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review’, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 6(1), p. 79. Available at: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067>.
- Cao, Y., Nishihara, R., Wu, K., *et al.* (2016) ‘Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer’, *JAMA Oncology*, 2(6), pp. 762–769. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2015.6396>.
- Cao, Y., Nishihara, R., Qian, Z.R., *et al.* (2016) ‘Regular Aspirin Use Associates With Lower Risk of Colorectal Cancers With Low Numbers of Tumor-Infiltrating Lymphocytes’, *Gastroenterology*, 151(5), pp. 879-892.e4. Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2016.07.030>.
- Cheung, K.S. *et al.* (2018) ‘Aspirin and Risk of Gastric Cancer After Helicobacter pylori Eradication: A Territory-Wide Study’, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(7), pp. 743–749. Available at: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJX267>.
- Cook, N.R. *et al.* (2013) ‘Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: Long-term observational follow-up of a randomized trial’, *Annals of Internal Medicine*, 159(2), pp. 77–85. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00002>.
- Desborough, M.J.R. and Keeling, D.M. (2017) ‘The aspirin story - from willow to wonder drug’, *British journal of haematology*, 177(5), pp. 674–683. Available at: <https://doi.org/10.1111/BJH.14520>.
- Dhillon, P.K. *et al.* (2012) ‘Aspirin use after a prostate cancer diagnosis and cancer survival in a prospective cohort’, *Cancer Prevention Research*, 5(10), pp. 1223–1228. Available at: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0171/35912/AM/ASPIRIN-USE-AFTER-A-PROSTATE-CANCER-DIAGNOSIS-AND>.
- Dovizio, M. *et al.* (2012) ‘Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent’, *Pharmaceuticals* 2012, Vol. 5, Pages 1346-1371, 5(12), pp. 1346–1371. Available at: <https://doi.org/10.3390/PH5121346>.
- Dulai, P.S. *et al.* (2016) ‘Chemoprevention of colorectal cancer in individuals

- with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis', *BMJ*, 355. Available at: <https://doi.org/10.1136/BMJ.I6188>.
- Frouws, M.A. *et al.* (2017) 'Effect of low-dose aspirin use on survival of patients with gastrointestinal malignancies; an observational study', *British Journal of Cancer* 2017 116:3, 116(3), pp. 405–413. Available at: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.425>.
- Gao, M. *et al.* (2016) 'AMPK-mediated up-regulation of mTORC2 and MCL-1 compromises the anti-cancer effects of aspirin', *Oncotarget*, 7(13), p. 16349. Available at: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.7648>.
- Gay, L.J. and Felding-Habermann, B. (2011) 'Contribution of platelets to tumour metastasis', *Nature Reviews Cancer* 2011 11:2, 11(2), pp. 123–134. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc3004>.
- Guo, Y. *et al.* (2017) 'Mechanisms of colitis-accelerated colon carcinogenesis and its prevention with the combination of aspirin and curcumin: Transcriptomic analysis using RNA-seq', *Biochemical Pharmacology*, 135, pp. 22–34. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2017.02.021>.
- Hua, H. *et al.* (2019) 'Complex roles of the old drug aspirin in cancer chemoprevention and therapy', *Medicinal Research Reviews*, 39(1), pp. 114–145. Available at: <https://doi.org/10.1002/MED.21514>.
- Huang, X.Z. *et al.* (2017) 'Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: A dose-response meta-analysis', *Oncotarget*, 8(3), p. 4781. Available at: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.13591>.
- Iqbal, U. *et al.* (2017) 'Does Aspirin Use Reduce the Risk for Cancer?', <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000275>, 65(2), pp. 391–392. Available at: <https://doi.org/10.1136/JIM-2016-000275>.
- Li, J.H. *et al.* (2016) 'Aspirin in combination with TACE in treatment of unresectable HCC: a matched-pairs analysis', *American Journal of Cancer Research*, 6(9), p. 2109.
- Li, S. *et al.* (2017) 'By inhibiting PFKFB3, aspirin overcomes sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma', *International Journal of Cancer*, 141(12), pp. 2571–2584. Available at: <https://doi.org/10.1002/IJC.31022>.
- Lin, K.W. (2007) 'Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: recommendation statement.', *American family physician*, 76(1), pp. 109–113.
- Mahdi, J.G. *et al.* (2006) 'The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential', *Cell Proliferation*, 39(2), pp. 147–155. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2184.2006.00377.X>.

- Mima, K. *et al.* (2017) 'The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers', *Cancer Letters*, 402, pp. 9–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2017.05.001>.
- Di Nicolantonio, F. *et al.* (2015) 'Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), pp. 5705–5712. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0786>.
- Niikura, R. *et al.* (2018) 'Distinct chemopreventive effects of aspirin in diffuse and intestinal-type gastric cancer', *Cancer Prevention Research*, 11(5), pp. 279–286. Available at: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0276/36680/AM/DISTINCT-CHEMOPREVENTIVE-EFFECTS-OF-ASPIRIN-IN>.
- Nishihara, R. *et al.* (2013) 'Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer According to BRAF Mutation Status', *JAMA*, 309(24), pp. 2563–2571. Available at: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.6599>.
- Palmer, B.F. and Clegg, D.J. (2020) 'Salicylate Toxicity', *New England Journal of Medicine*, 382(26), pp. 2544–2555. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMRA2010852/SUPPL_FILE/NEJMRA2010852_DISCLOSURES.PDF.
- Park, S.Y. *et al.* (2017) 'Exploring differences in the aspirin-colorectal cancer association by sex and race/ethnicity: The multiethnic cohort study', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(2), pp. 162–169. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0560/69777/AM/EXPLORING-DIFFERENCES-IN-THE-ASPIRIN-COLORECTAL>.
- Patrono, C., Patrignani, P. and Rodríguez, L.A.G. (2001) 'Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs', *The Journal of Clinical Investigation*, 108(1), pp. 7–13. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI13418>.
- Philip, B. *et al.* (2013) 'A High-Fat Diet Activates Oncogenic Kras and COX2 to Induce Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Mice', *Gastroenterology*, 145(6), pp. 1449–1458. Available at: <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2013.08.018>.
- Restivo, A. *et al.* (2015) 'Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer', *British Journal of Cancer* 2015 113:8, 113(8), pp. 1133–1139. Available at: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.336>.
- Risch, H.A. *et al.* (2017) 'Aspirin use and reduced risk of pancreatic cancer', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(1), pp. 68–74.

Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0508/359934/P/ASPIRIN-USE-AND-REDUCED-RISK-OF-PANCREATIC>.

- Rothwell, P.M. *et al.* (2012) ‘Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: A study of incident cancers during randomised controlled trials’, *The Lancet*, 379(9826), pp. 1591–1601. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60209-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60209-8).
- Sfanos, K.S. *et al.* (2017) ‘The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development’, *Nature Reviews Urology* 2017 15:1, 15(1), pp. 11–24. Available at: <https://doi.org/10.1038/nruro.2017.167>.
- Småstuen, M. (2016) ‘Aspirin As Secondary Prevention in Patients With Colorectal Cancer: An Unselected Population-Based Study Longevity of resident memory T cells in human small intestine View project Role of the nuclear envelope in modulation of nuclear dynamics View project’, *Article in Journal of Clinical Oncology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3519>.
- Streicher, S.A. *et al.* (2014) ‘Case-control study of aspirin use and risk of pancreatic cancer’, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(7), pp. 1254–1263. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1284/14133/P/CASE-CONTROL-STUDY-OF-ASPIRIN-USE-AND-RISK-OF>.
- Suzuki, H. and Mori, H. (2018) ‘World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat’, *Journal of Gastroenterology*, 53(3), pp. 354–361. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00535-017-1407-1/TABLES/3>.
- Thun, M.J., Jacobs, E.J. and Patrono, C. (2012) ‘The role of aspirin in cancer prevention’, *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012 9:5, 9(5), pp. 259–267. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.199>.
- Tie, J. and Desai, J. (2015) ‘Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies’, *Targeted Oncology*, 10(2), pp. 179–188. Available at: <https://doi.org/10.1007/S11523-014-0330-0/FIGURES/1>.
- Ulrych, T. *et al.* (2011) ‘Release of sphingosine-1-phosphate from human platelets is dependent on thromboxane formation’, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(4), pp. 790–798. Available at: <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2011.04194.X>.
- Vaughan, L.E. *et al.* (2016) ‘Aspirin use and the incidence of breast, colon, ovarian, and pancreatic cancers in elderly women in the Iowa Women’s Health Study’, *Cancer Causes and Control*, 27(11), pp. 1395–1402.

Available at: <https://doi.org/10.1007/S10552-016-0804-8/TABLES/2>.

- Veettil, S.K. *et al.* (2017) *Effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials*, *BMC Cancer*. Available at: <https://doi.org/10.1186/S12885-017-3757-8/FIGURES/3>.
- Yashiro, M. (2015) ‘Molecular Alterations of Colorectal Cancer with Inflammatory Bowel Disease’, *Digestive Diseases and Sciences*, 60(8), pp. 2251–2263. Available at: <https://doi.org/10.1007/S10620-015-3646-4/FIGURES/1>.
- Zambirinis, C.P. *et al.* (2014) ‘Pancreatic Cancer, Inflammation and Microbiome’, *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 20(3), p. 195. Available at: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000045>.

Bölüm 73

Erkek İnfertilitesi ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemlerinin Kullanımı

Ezgi TUNA ¹

şükran YEDİEL ARAS ²

¹ Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Bölümü. ezgiituna@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi; Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi. Ebelik Bölümü. s.yediel@hotmail.com

ÖZET

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TANIMI VE ÖNEMİ

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkisine rağmen kadınlarda gebelik oluşmaması durumudur ve erkek infertilitesi: erkeğin 12 ay düzenli olarak korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel ilişkide olduğu halde üreme sorunu olmayan kadından çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanır. İnfertilite tanısı almış çiftlerin yaklaşık %20'sinden erkekler tek başına sorumludur. İnfertilite tanısı almış çiftlerin %30 ila %40'ında ise ana etken hem kadın hem erkektir. Genellikle erkekler, infertilite tanılı tüm vakaların yaklaşık %50'sinden son derece etkilidir (Leslie ve ark. 2021). Üreme sorunu olan erkekte genellikle herhangi bir semptom ve bulgu saptanmaz. İnfertilite nedeni endokrin bozukluklardan kaynaklanıyorsa seste değişiklik, meme büyümesi, saç uzamasında değişiklik ve cinsel arzuda azalma, sertleşme de yetersizlik gibi semptomlar görülebilir. Spermin yumurtayı dölleyecek kalitede olabilmesi için, erkek üreme sistemindeki tüm organlar etkin bir biçimde işlevini yerine getirmelidir. Spermilerin yumurtayı dölleyebilmesi için şeklinin düzgün olması, yeterli sayıda olması ve hareketli olması gerekir. Ayrıca semen spermi taşıyabilecek miktar ve kıvamda olmalıdır. Spermin vajen içinde ilerleyerek yumurtayla birleşebilmesi için de penisin yeterince sertleşmesi olması gereklidir (Büyükpamukçu 2008).

Erkek kaynaklı infertilitede; kriptorşidizm, hormonal bozukluklar, varikosel, seminal yolların tıkalı olması / yokluğu, alkol kullanımı, enfeksiyonlar, kemoterapi ve genetik sorunlar rol oynamaktadır (Colaca ve Modi 2018). İnfertilite görülme sıklığı, sperm miktarında azalma, sperm kalitesinin bozukluğu ve testis kanseri insidansının son yıllarda arttığı saptanmıştır. Bunların dışında sperm parametrelerinin kalitesinin istenen değerlerde olmamasını açıklayacak erkeğe bağlı hiçbir faktör bulunmaması idiyopatik erkek infertilitesi olarak adlandırılır (Agarwal ve ark. 2019). Erkek infertilitesinin yaklaşık %40'nın idiyopatik olduğu bildirilmektedir (Jose-Miller ve ark. 2007).

Erkeklerin çocuk sahibi olamamayı; soyunun devam edemeyecek olması, erkeklik işlevinde eksiklik ve babalık hissini yaşanamaması olarak gördükleri belirtilmektedir (Kırca ve Pasinlioğlu 2013). Üreme yetisinde eksiklik olan erkeklerin edindikleri tecrübelerle ilişkin yapılan çalışmalarda genellikle çocuk sahibi olamayan erkeklerin duygusal davranışları, erkeklik hissi ve babalık arzusu üzerine odaklanmıştır (Hanna ve Gough 2015). İnfertilite tanısı almış çiftlerin tedavi aşamasında erkekler kadınlara göre daha az invaziv-noninvaziv tedavi sürecine dahil olmaktadır. Yapılan çalışmalarda üreme yetisi eksik olan erkeklerin tedavi kısmında ihmal edildikleri ve ötekileştirildikleri belirtilmektedir (Dooley ve ark. 2014). İnfertil çiftlerde ilk karşılaşmada erkekler için detaylı bir tıbbi öykü, fizik muayene, hormonal parametreler ve semen analizi değerlendirilmelidir. Erkek kaynaklı infertilitede endokrin bozuklukları, genetik etkenler, fiziksel nedenler, yaşam şekli, psikolojik veya davranışsal etkenlerden oluşabileceği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak

semen kalitesini bozması nedeniyle ileri erkek yaşı infertiliteye neden olabilmektedir (Serdaroğulları 2020).

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN NEDENLERİ

Sperm Bulgularına Göre		Etiyolojisine Göre	
Aspermi	Meninin olamamasıdır.	Pretestiküler nedenler	GnRH veya. Gonadotropin yetmezliği durumu, hipofizer yetmezlik, adrenal obstrüksiyonlar, hormonal ve metabolik sorunlar, dışarıdan alınan hormon takviyesi olarak sıralanabilmektedir.
Hipospermi	Seminal mayi yoğunluğunun 2ml'den az olmasıdır.	Testiküler nedenler	Primer testiküler eksiklik, varikosel, inmemiş testis, hormonal bozukluklar (hiperprolaktinemi, hipotroidizm, androjen ve kortikosteroidin aşırı kullanımı), sistemik, genetik ve kromozomal sorunlar (seks kromozom defektleri, down sendromu) beyin ve spinal kord travmaları, kemoterapi ve radyasyona maruziyet, sperm parametrelerinde obstrüksiyonlar vb. olarak belirtilmektedir.
Hiperspermi	Meni yoğunluğunun 8 ml.'den fazla olmasıdır.	Post testiküler nedenler	Genital kanal bozuklukları, infeksiyon, immünolojik sorunlar ve cinsel fonksiyon obstrüksiyonları olarak sayılabilmektedir.
Azospermi	Seminal sıvının içinde hiç germinal hücre olmamasıdır.		
Oligospermi	Sperm miktarının 20milyon/ml.'den az olmasıdır.		
Astenospermi	Spermde hareket bozukluğu olması durumudur.		
Teratospermi	Morfolojisi bozuk sperm sayısının Kruger kriterlerine göre %4'den, WHO kriterlerine göre %40'dan fazla olmasını ifade etmektedir. Genellikle astenospermi ve oligospermi ile beraber görülmektedir.		
Nekrozoospermi	Menideki spermilerin ölü olması durumudur.		

Erkek infertilitesinin; konjenital bozukluklar ve kromozom anomalileri, endokrin bozuklukları, ürogenital sistem enfeksiyonları, kemoterapötikler ve/veya radyoterapi tedavisi öyküsü, immünolojik veya fiziki sorunlardan kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca idiyopatik erkek infertilitesinin çevre kirliliği, reaktif oksijen radikali (ROS) üretimi, sperm DNA hasarı, semen mikrobiyası ve/veya epigenetik anormallik gibi daha önce tanımlanmamış patolojik faktörle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Agarwal ve ark. 2019).

Erkek infertilitesinde sperm parametrelerinde bozukluk görüldüğü belirtilmektedir. Sperm parametreleri istenen aralıkta olsa bile, peniste ve cinsel fonksiyondaki sorunlarda infertilite tanısı alma nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Tablo 1’ de sperm bulgularına ve etiyolojisine göre erkek infertilitesinin nedenleri özetlenmiştir (Kuş, 2008).

ERKEK İNFERTİLİTESİNE NEDEN OLAN TESTİSE İLİŞKİN FAKTÖRLER

1. Pretestiküler anormaliler: Tanısı laboratuvar bulguları ve genetik testler ile koyulan ve genellikle endokrinopatiler nedeniyle oluşan bozukluklardır (Paniagua ve ark. 1984).

2. Testiküler anormaliler: Doğuştan var olan ya da sonradan meydana gelen anomaliler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Klinik değerlendirme ile tanı koyulur ancak konjenital anomalilerde görüntüleme yöntemi ile değerlendirme sonucu teşhis edilebilir (Kale 2021).

- **Testiküler Atrofi:** Enfeksiyon öyküsü, östrojen tedavisi, karaciğer sirozu, hipopitüiter obstrüksiyon (hipofiz bezinin hormonlarından birini veya daha fazlasını üretmediği veya yeterince üretmediği bir durum) nedeni oluşabilir. (Turek ve ark. 2016). Görüntüleme yöntemlerinden biri olan USG ile tanısı konmaktadır ve epididim sıklıkla normal görünümündedir (Avicenna 1956).
- **Varikozel:** Testis torbası içerisinde yer alan damarların anormal şekilde dilate olması varikozel olarak adlandırılmaktadır. Erkeklerde görülme oranı sıklıkla %13’tür. Erkek infertilite tanısında sık konulan ve tedavisi mümkün bir hastalıktır. İnfertil tanısı almış erkeklerde ise görülme sıklığı %20-40 oranındadır ve yaklaşık %90’ı sol tarafta oluşmaktadır. Şişliğin iki tarafta da olma sıklığı ise %1-3’dür. Testis torbasında şişliğin genellikle sol tarafta görülme nedeni sol ve sağ testiküler toplardamarlarındaki boşaltım yollarının farklı olmasıdır (Kuş, 2008).
- **Testiküler Mikrolitiazis (TM):** Sık rastlanan bir vaka olmayan testiküler mikrolitiazis; seminifer tübüller içinde kalsiyum depozitlerinin oluşmasıyla karakterize olan ve sadece radyolojik görüntüleme ile teşhis

edilen bir hastalıktır (Küçük ve Binday 2016). Testis kanserine yakalanma riskinde artış ile ilişkili olabilmektedir (WHO 2009; TC.AÇSAP Müdürlüğü 2005). İnfertilite, inmemiş testis vb gibi risk bulunmayan erkeklere kendi kendine muayene ile takip önerilmekte olup testiküler mikrolitiazis hastalarına ise testis biyopsisi yapılması gerektiği bildirilmektedir (Casteren ve ark. 2009).

- **Primer Testiküler Tümörler:** Skrotal USG testis tümörlerinin teşhis edilmesi için kullanılmaktadır. Bu yöntem ile gözlemlenen testis tümörleri infertil erkeklerin %0.5'inde rastlanmaktadır (James ve David 1987).
- **Orşit:** Testislerin iltihaplanmasıdır ve sıklıkla epididimlerin inflamasyonu ile beraber görülmektedir. Er bezinin (haya veya testis, erkek üreme organlarından penisin her iki yanında yer alan yapı) parenkim dokusunda spermatozoonların üretilip taşındığı kanalcıklarda gerçekleşen kronik enfeksiyonun sperm kalitesinde ve sayısında bozulmaya neden olduğu bildirilmektedir. Orşite genellikle kabakulak ve tüberküloz gibi otoimmün hastalıklar neden olmaktadır (Çavuşoğlu, 2015).
- **Kriptorşidizm:** Testislerden birinin ya da her ikisinin skrotal kese içinde olmaması inmemiş testis veya kriptorşidizm olarak adlandırılmaktadır. Erken doğumlarda %9.2-30, miadını tamamlamış doğumlarda %3.5-5.8 ve 1 yaş içinde %0.8-1 oranında görülmektedir. Kriptorşidizmin nedenleri genellikle azalmış batin içi basıncı, endokrin bozukluklar ve testisin doğumsal anomalileridir (Kuş, 2008).
- **Vaz Deferens Obstrüksiyonu:** Vaz deferens meniyi testislerden idrar kanalına taşıyan kanallardır ve bu kanallarda görülen tıkanıklık meninin kanallara taşınmamasına ve infertiliteye neden olmaktadır (Çavuşoğlu, 2015).
- **Konjenital Bilateral Vaz Deferens Yokluğu:** Doğumdan itibaren vaz deferens bozukluğunun en çok rastlanan nedeni olarak bilinmektedir. Erkeklerde infertilite tanısı almış hastaların yaklaşık %2'sinde, azospermi vakalarında ise %4–17 oranında olduğu bildirilmiştir (Çayan ve ark. 2001).

3. Posttestiküler Anormallikler/Obstrüktif Azospermi: Azospermi vakalarının %40'ında duktal sistemin (kanalla ilişkili sistemin) bozukluğu söz konusudur. Bu hastalarda hormon düzeyleri ve fiziksel muayene normaldir. (Jose-Miller ve ark. 2007; De Kretser 1997). Tıkanıklığa bağlı azospermi konjenital olabileceği gibi sonradan da meydana gelebilir. Konjenital azospermide orta hat veya lateral bölgede gözlemlenen kistler, ejakülator kanal atrezisi ve stenozu gelişir. Sonradan oluşan azospermi geçirilmiş enfeksiyon sonrası oluşan taş veya kalsifikasyonlar, üretral ve cerrahi operasyonlara bağlı oluşabilir (Kale 2021).

4. Ejakülasyon Bozuklukları

- **Retrograd Ejakülasyon:** Tüm semenin veya bir kısmının mesanenin üretraya açılan kısmından mesaneye geri kaçması retrograd ejakülasyon olarak tanımlanmaktadır (Dohle ve ark. 2006). Ejekülasyonda semen çıkışı olmamaktadır. Aspermi ya da hipospermi şeklinde görülebilmektedir (Şahin ve ark. 2009).
- **Prematür Ejekülasyon (Erken Boşalma):** Cinsel birleşme sırasında semenin vajen içine “yeterli veya uygun” zaman içinde verilememesi olarak adlandırılmaktadır. (Dohle ve ark. 2006).
- **Retarde Ejekülasyon (Geç Boşalma):** Boşalmanın olması gerektiği durumlarda olmaması, kısmen olması veya çok geç olması retarde ejakülasyon olarak tanımlanmaktadır (Şahin ve ark. 2009).
- **Erektile Disfonksiyon (Sertleşme Bozukluğu):** Eşlerin cinsel birleşmesi için gerekli ereksiyonun tekrarlayıcı veya kalıcı olarak gerçekleşmemesi ya da devam ettirilememesi durumudur (İncescu 2004).

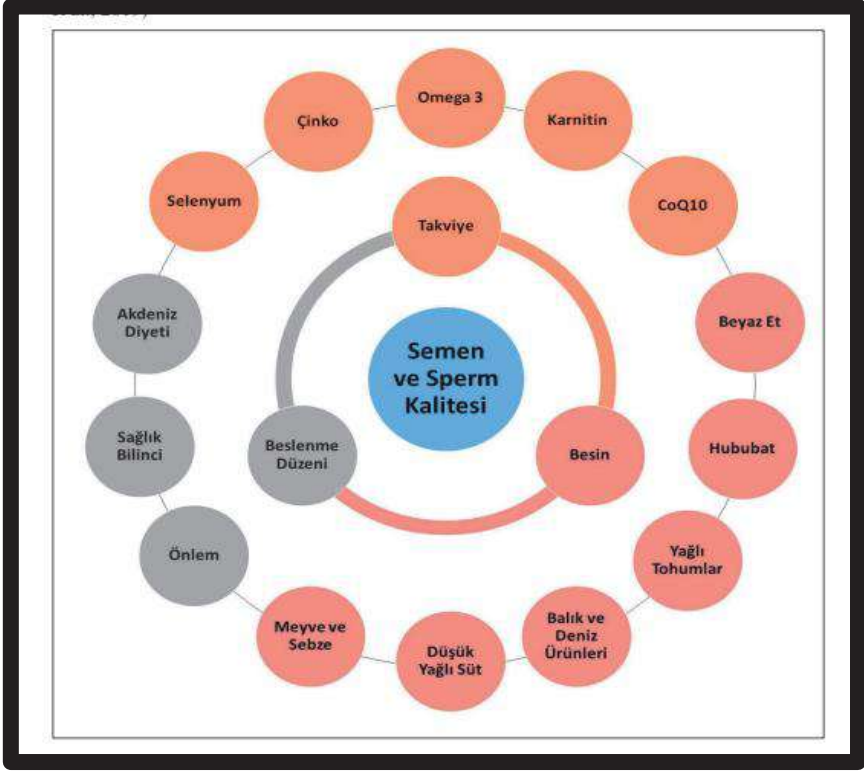
5. Duktal Traktın Obstruksiyonunun Konjenital Kistik Lezyonları

- **Seminal Vezikül Kistleri:** Doğumsal seminal vezikül kistleri ender rastlanmaktadır. Ayrıca bu kistler sıklıkla displastik böbrek veya tek bölgede renal parankim dokusunun doğumsal yokluğuyla üreterin normal yerinden başka bir yere açılması ile ilişkili olduğu durumdur. (Oates 2008).
- **Prostatik kistler:** Prostat kistlerinin üretra ile ilişkisi olmayıp müllerien orjinli kistler, wolfian kistler ve utrikul kistleri olmak üzere üçe ayrılır ve kendi sperm içeriklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu kistlerden wolfian kistleri sperm içerir fakat müllerien orijinli utrikul kistler sperm içermemektedir. Wolfian kistleri semen kanallarında oluşmaktadır. Utrikul kistleri orta hatta yerleşik olup prostat ile sınırlıdır. Boyutları 15 mm’yi geçmemektedir ve genellikle interseks bozuklukları, hipospadias ve inmemiş testis gibi doğumsal anomalilerle ilişkisi bulunmaktadır. Müllerian kanal kistleri prostat bezinin üstüne kadar uzanabilmektedir, daha büyük hacimlidir ve kanama eğilimi gösterebilmektedirler (Dissanayake 2019).

ERKEK İNFERTİLİTESİNE NEDEN OLAN YAŞAM TARZINA ve MESLEKİ ETMENLERE İLİŞKİN FAKTÖRLER

Çevre kirliliği, stres, yüksek ısı olan bölgede yaşamak ya da çalışmak, uyku kalitesinin düşük olması, beslenme, fiziksel aktivite gibi faktörlerin erkek üreme sistemi hormonları üzerinde etkileri olduğu, bu faktörlerin etkisi ile oksidatif stresin artıp DNA hasarına neden olarak sperm ve semen kalitesini bozduğu

bidirilmiştir (Dutta ve ark. 2019; Ferlin ve ark. 2022; Kumar ve Singh 2022; Muslu 2022). Semen ve sperm kalitesini artıran beslenme modeli ve besin değerleri Şekil 1’de gösterilmektedir (Sala-Huetos ve ark. 2019).



Şekil 1. Semen ve sperm kalitesi üzerinde olumlu etki gösteren diyet bileşenleri (Sala-Huetos ve ark. 2019).

ERKEK İNFERTİLİTESİNE NEDEN OLAN SPERME İLİŞKİN FAKTÖRLER

Primer testiküler yetmezlik, hormonal bozukluklar (hipogonadotropik hipogonadizm/ hipergonadotropik hipogonadizm) ya da genetik sorunlar erkek infertilitesinde sperm üretim bozukluklarına neden olabilir (Kaba, 2018). DSÖ’ ne göre normal sperm değerleri Tablo 2’de verilmiştir (DSÖ 2010).

Tablo 2: Normal Sperm Parametreleri (DSÖ 2010)

Sperm parametreleri	Normal değer
Cinsel perhiz günü	2-7
Volüm	$\geq 1,5$
Görünüm	Homojen,gri,opak
Viskozite	< 2 cm
Likefaksiyon süresi	< 60 dk
pH	$\geq 7,2$
Yuvarlak hücre (milyon/ml)	< 5
Lökosit (milyon/ml)	< 1
Bakteri	-
Aglütinasyon	-
MAR-Test IgG(%)	< 50
MAR-Test IgA(%)	
Eosin test(%)	≥ 58
Sayı (milyon/ml) (milyon/ejekulat)	≥ 15
Hareketlilik toplam (%)	> 40
İleri (%)	> 32
Şekil normal (%)	≥ 4

İNFERTİL ERKEK HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkeklerde intertilite olup olmadığı; üreme anamnezi (koitus sıklığı, geçirilmiş operasyonlar gibi), genel fizik muayene (sekonder seks organlarının gelişimi, jinekomasti), genital muayene (testis boyutlarının ölçümü, varikosel ve epididim muayenesi), spermiyogram (normal değilse bir ay sonra tekrarlanır), periferik kan testi (FSH, testosteron, östrodiol...), görüntüleme teknikleri, sperm-servikal mukus etkileşim testleri, akrozom reaksiyon testi, reaktif oksijen tayini testi, antiserum antikor tayini testi ve genetik testler yapılarak belirlenmektedir (Dohle ve ark. 2015).

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Erkek infertilitesinin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin amacı anatomik sorunu belirlemektir (Jhaveri ve ark. 2010). Üreme sisteminin değerlendirilmesi için en çok tercih edilen görüntüleme teknikleri; ultrasonografi (USG), venografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve vazografidir. Görüntüleme teknikleri tanı konmasına yardımcı olurken aynı zamanda yardımcı üreme tekniklerinde en uygun yöntemi seçmeye de yardımcı olmaktadır (Edey ve Sidhu 2008).

1. Ultrasonografi

Skrotal USG çok yönlü değerlendirme sunan basit ve ucuz olmasıyla sık tercih edilen bir seçenektir. Ultrasonografi cihazı ile testis boyutu, testisler, epididim, proksimal genital traktın anomalileri değerlendirilmektedir. Ayrıca renkli akım ve doppler cihazları testis ve spermatik kordun damarsal yapılarını görmek için önemli seçeneklerdir. Yetişkin bireylerde testis boyutu normal değeri 15–20 ml’lik bir hacimdedir. Testis hacimleri ile meni profilleri arasında anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir (Arai ve ark. 1998).

2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Transrektal ultrasonografi (TRUS) azospermik hastaların tanısında kullanılır. Özellikle genital kanallarda darlık olup olmadığı, seminal veziküllerin ve ejakülatör kanal yetersiz gelişimi veya bu yapıların doğuştan olmadığını belirlemek için kullanılır. TRUS’tagenital kanallardaki taş ve kalsifikasyonlar belirlenmektedir (Meacham ve ark. 1993).

3. Penil Renkli Doppler Ultrasonografi

Bu tanı yönteminde penis içerisindeki süngerimsi dokuya 10 ile 20 mg prostaglandin E1 (PGE1) enjekte edilir ve 2–3 dakika geçtikten sonra değerlendirme yapılır. Fakat bu işlem yapılmadan önce risk oluşturacak etmenler sorgulanmalı ve işlemin uygulanacağı kişiye yan etkiler konusunda gerekli uyarılar yapılmalıdır (Halls ve ark. 2009).

4. Sonoelastografi

Dokuların elastikiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem tanılama sürecine yardımcı olmaktadır (Schurich ve ark. 2009).

5. Manyetik rezonans görüntüleme

İnvaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Diğer tekniklerden farklı olarak, hastanın pozisyonu değiştirilmeden değerlendirme olanağı sunar. Bu yöntem sayesinde üreme organlarının anatomisi detaylı incelenmektedir. Ucuz olmaması ve zor uygulanması nedeniyle avantajlı bir yöntem değildir. Ayrıca erkek infertilitesinde sıklıkla hipogonadizmi ve hiperprolaktinemili hastaların tanısında kullanılır (McDougal ve ark. 2011).

6. Vazografi

Vas deferensin her iki bölgesine kontrast madde verilerek grafiler alınan bir yöntemdir. Bu işlemde vas deferensler, ejakülator kanallar, seminal keseler ve prostatik üretra görüntülenir. Vas deferensteki normal olmayan bölgelerin ölçüsü tespit edilebilmektedir. Vazografi işleminden sonra vas deferensin enfeksiyonu veya skar oluşma riski bulunmaktadır (Ammar ve ark. 2012).

7. Venografi

Testiküler ven içine verilen kontrast maddenin ters yönde akması ile varikozel teşhisini ortaya koymaya yardımcı yöntemdir (Edey ve ark. 2008). Testiküler venlerde emboli düşünüldüğünde kullanılan bu invaziv yöntem genellikle femoral ven yoluyla uygulanmaktadır (Yenice ve ark. 2016).

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE KULLANILAN TAMAMLAYICI TIP YÖNTEMLERİ

1. Antioksidanlar

Yapılan çalışmalar çeşitli otlar ve besin karışımları gibi geleneksel uygulamaların doğurganlığa etkisi olduğu düşünüldüğünden geçmişten günümüze kadar kullanıldığını göstermektedir. Bazı besin maddelerinin meni parametreleri ve fertilité sonuçları üzerindeki pozitif etkileri olduğu bildirilmektedir. Ancak besin takviyelerinin etkin tedavi etmediği ve komplikasyon geliştirme riski olduğu da öne sürülmüştür (Giammusso 2014).

2. Biyolojik Temelli Uygulamalar

Modern tıp dışında veya ek olarak tedavi amaçlı tüketilen *Trichopus zeylanicus*, *Tribulus terrestris* ve *Vanda tessellata* çiçeği bitkilerinin erkeklerde libidoda artış, ereksiyonun istenilen süre ve kıvamda olması, ejakülasyon obstrüksiyonu ve azospermi gibi sperm parametre anomalilerinde olumlu sonuç verdikleri bildirilmiştir (Nantia ve ark. 2000).

Mineral maddelerin semen kapasitesini iyileştirdiği, çinkonun spermatogenezis için önemli takviye olduğu belirtilmektedir. Yapılan

çalışmalarda B12 vitamini desteğinin sprem sayısında artışa neden olduğu öne sürülmüştür. (Covington ve Gutmann 2006). Tablo 3’de erkek infertilitesine olumlu etkisi olan vitamin ve mineraller gösterilmiştir.

Tablo 3: Erkek infertilitesine olumlu etkisi olan vitamin ve mineraller	
Vitamin ve mineraller	Etkisi
Koenzim Q10	Antioksidan etkisi bulunmaktadır (Nohl ve ark. 1998).
Çinko	Testis gelişiminde, akrozom reaksiyonunda ve spermatozoanın oksijen kullanımında ana etkendir (Ebisch ve ark. 2007).
L-Karnitin	Vücutta en fazla epididimin kaput bölümünde bulunur. Spermatozoonların olgunlaşmasını ve hareketliliğini sağlar. Sertoli hücrelerine glukoz alımını uyararak da spermlerin olgunlaşmasında görev alır (Nada ve ark. 2015).
Selenyum	Sağlıklı testiküler gelişim ve spermatogenezis aşamasında ihtiyaç duyulan element olduğu bildirilmiştir (Ursini ve ark. 1999).
E Vitamini	E vitamininin kendisi veya C vitamini ile birlikte DNA’da canlı olmayan hücre artıklarını düzelttiği ve spermatozoanın zona pellicuda’ya bağlanmasını daha iyi gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Greco ve ark. 2005).
Omega 3 Yağ Asitleri	Spermatozoanın fertilizasyonunu ve sperm-oosit füzyonunun başarılı bir şekilde olmasını sağlamaktadır (Can ve Canat 2019).
Folik Asit	Menideki folik asit konsantrasyonunun düşük değerlerde seyretmesinin sperm DNA hasarı ile ilişkilendirildiği ve hasar oranı arttıkça da sperm morfolojinde obstrüksiyon olduğu gözlenmiştir (Boxmeer ve ark. 2009).
C Vitamini	Menideki C vitamini yoğunluğu serum oranla yaklaşık 10 kat daha yüksektir ve meninin antioksidan kapasitenin yaklaşık %65’ini oluşturmaktadır (Lewis ve ark. 1997).

3. Fitoterapi

Benign prostat hiperplazisinde arı sütü, *Viola odorata*, *Echium amoenum*, *Physalis alkekengi*, soya izoflavonları, *Serenoa repens*, *Trigonella foenum-graecum*, *Tribulus terrestris*, likopen ve selenyumun tedavi amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir.

Likopen, Kore ginseng meyveleri, Hint ginsengi ve Zerdeçalın sperm yapısı ve hareketliliği üzerinde olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür (Villa ve ark. 2022).

4. Siklofosamid Tedavisi (CP)

Siklofosamid’in 1950’den beri antikanser olarak kullanıldığı ve bunun yanı sıra bu ilacın immünomodülatör etkileri olduğu belirtilmektedir (Lawson ve ark. 2008).

Tümörler, organ nakli olan hastalar, otoimmün romatoid artrit ve multiple skleroz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Tripathi ve Jena 2009). Kemoterapi tedavisi gören hastalarda infertilite meydana gelebileceği öne sürülmektedir. CP ile tedavi gören hastalarda oligospermi ve azospermi gibi sperm bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (Kenney ve ark. 2001; Robaire ve Hales 2005; Sotomayor ve ark. 1978). CP enjeksiyonunun erkek sıçanlarda cinsiyet hücrelerinde hasara neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca cinsiyet hücrelerinde kromatinlerde şekil değişikliği gözlemlendiği ve bu durumun döllenmiş yumurtanın genetiğini değiştirerek fetal ölüme neden olabileceği öne sürülmektedir (Anawalt 2013). CP'nin testosteron üretiminde düşüşe neden olduğu ve buna bağlı olarak spermatogenezi olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Ayala ve ark. 2014). Tablo 4'de erkek üriner sisteminde siklofosamid kaynaklı toksisitenin azaltılması için kullanılan fitoterapi ajanları ve uygulama sonuçları gösterilmiştir (Afkhami-Ardakani ve ark. 2017).

Tablo 4. Erkek üriner sisteminde siklofosamid kaynaklı toksisitenin azaltılması için kullanılan fitoterapi ajanları ve uygulama sonuçları.

Tıbbi bitkiler/ bileşik(ler)	CP Dozu ve Uygulama Yolu	Fitoterapi Dozu ve Uygulama Yolu	Sonuç
Çörek Otu	200 mg/kg; İntraperitoneal enjeksiyon	10 mg/kg; İntraperitoneal enjeksiyon	Testislerin histomorfolojisinde ve sperm morfolojisinde iyileşme; Sperm sayısında artış; Akrozomla reaksiyona giren spermde azalma.
Amerikan Ginsengi	6,1 mg/kg; İntraperitoneal enjeksiyon	500 mg/kg; Oral	Epididimal sperm sayısında ve epididimal sperm hareketliliğinde artış; Ölü epididimal sperm sayısında azalma, sperm ve anormal epididimal sperm.
Zencefil ve Balkabağı Tohumu	100 mg/kg; İntraperitoneal enjeksiyon	300 mg/kg; oral	Spermatogonia, spermatosit ve sperm sayısında anlamlı artış; spermatogonia, spermatosit ve sperm sayısında anlamlı artış.
Yukmijihwang- tang 5	20 mg/kg; İlk hafta; Oral	1 g/kg; Oral	Testislerin ağırlığında, CREM (cAMP duyarlı element modülatörü)gen ekspresyonunda ve sperm sayısında önemli artış ve motilite, testis seviyesinde anlamlı düşüş.

5. Akupunktur

Yapılan bir çalışmada oligospermi tanısı almış 57 infertil hasta ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak akupunktur uygulamasının hareketli sperm sayısında ve düşük semen hacminde pozitif etkisi bulunduğu bildirilmiştir (Dieterle ve ark. 2009).

6. Homeopati

İnfertilite tanısı almış 45 erkek hastaya yaklaşık 11 ay boyunca homeopatik bir ilaç reçete edilmiştir ve hastaların sperm sayısı ve endokrin değerleri incelenmiştir. Sonuç olarak özellikle oligospermi vakalarında, sperm yüzdesi, sperm yoğunluğu, ve sperm hareketliliğinde olumlu etkileri olduğu ifade edilmiştir (Gerhard ve Wallis 2002).

7. Zihin Beden Uygulamaları

- **Yoga:** İnfertilite tanısı almış hastaların üzerindeki stres ve gerginliği azaltarak, zihinsel gevşemeyi sağladığı belirtilmiştir (Galantino ve ark. 2004).
- **Masaj:** Kan akışkanlığı, kalp atışı, kan basıncı ve stres hormonlarının azalmasında etkili olduğu öne sürülmüştür (Kaye ve ark. 2008).
- **Aromaterapi:** İnfertil çiftlerde rahatlama etkili olduğu ve diğer tedavi yöntemleri ile beraber uygulanabileceği bildirilmiştir (Fellowes ve ark. 2008).

8. Uyku

Vücutun tam dinleme hali için gerekli uykunun olmaması üreme sağlığını ne derece etkilediği tam olarak bilinmese de sperm kalitesi ile yeterli uyku arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Ford ve ark. 2015; Levine ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda uyku apnesi varlığının ve kalitesiz uykunun testosteron hormonu seviyesini düşürdüğü saptanmıştır (Ponholzer ve ark. 2005; Andersen ve ark. 2011).

SONUÇ

Derlememizde erkek infertilitesinde tamamlayıcı tıp yöntemlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan araştırmalarda erkek kaynaklı infertilitesinin asıl nedenlerinin; konjenital bozukluklar ve kromozom anomalileri, endokrin bozuklukları, ürogenital sistem enfeksiyonları, kemoterapötikler ve/veya radyoterapi tedavisi öyküsü, immünolojik veya fiziki sorunlardan kaynaklandığı ya da idiyopatik olduğu saptanmıştır. Sıralanan bu nedenlerin testis gelişimini ve semen kalitesini olumsuz etkilediği dolayısıyla başvuru tedavi

yöntemlerinde sıklıkla semen kalitesini artırmaya ve testis gelişimine yönelik olduğu bulunmuştur. En çok başvurulan yöntem olan biyolojik temelli uygulamaların testis gelişiminde, akrozom reaksiyonunda ve spermatozoanın oksijen kullanımında ana etken olduğu bildirilmiştir. Antioksidan özellik gösterdiği ve sperm kalitesini artırdığı bildirilmiştir. Vitamin ve mineral uygulamaları dışında fitoterapi uygulamasının da tamamlayıcı tıp uygulamalarında en çok başvurulan yöntem olduğu ve erkek infertilitesi tedavisinde kullanıldığı bulunmuştur. Benign prostat hiperplazisinde arı sütü, *Viola odorata*, *Echium amoenum*, *Physalis alkekengi*, soya izoflavonları, *Serenoa repens*, *Trigonella foenum-graecum*, *Tribulus terrestris*, likopen ve selenyumun tedavi amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir. Likopen, Kore ginseng meyveleri, Hint ginsengi ve Zerdeçalın sperm yapısı ve hareketliliği üzerinde olumlu etkileri olduğu öne sürülmüştür. Kemoterapi tedavisinin infertiliteyi etkilediği ve antikanser olarak kullanılan Siklofosamid tedavisinin erkeklerde oligospermi ve azospermi gibi sperm bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca deney fareleri ile yapılan çalışmalarda cinsiyet hücrelerine zarar verdiği saptanmıştır. Dolayısıyla Siklofosamid etkisini azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır ve sonuç olarak yine fitoterapi tedavisinin etkili olduğu bulunmuştur. İnfertilite tanısı almış erkek bireylerde; soyunun devam edemeyecek olması, erkeklik işlevinde eksiklik ve babalık hissini yaşanamaması gibi düşünceleri strese neden olmaktadır. Bu sebeple alternatif tıp uygulamalarında stres ve gerginliği azaltacak yöntemlerde incelenmiş olup zihin beden uygulamaları olarak adlandırılan bu yöntemlerde masaj, aromaterapi ve yoganın etkili olduğu söylenmektedir. Uykunun üreme sağlığı üzerine etkisi tam bilinmese de yeterli dinlenme olanağı sunan uykunun testosteron hormonu salgısını etkilediği belirlenmiştir. Son olarak yapılan araştırmalara göre akupunktur ve homeopati tedavisinin sperm kalitesi ve semen hacmini olumlu etkilediği söylenmektedir. Yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde tamamlayıcı tıbbin genellikle semen ve sperm kalitesini artırmaya yönelik olduğu bulunmuştur. Zihin beden uygulamaları üzerinde yetersiz çalışma olduğu ve etkilerinin çok yönlü bilinmemesi, ereksiyon sorunu yaşayan bireyler üzerindeki çalışmaların eksik ve yetersiz kaldığı saptanmıştır. Günümüzde artış gösterdiği bilinen kanser tedavilerinin etkisi düşünülerek antikanser tedavilerinin etkisini azaltmaya yönelik yapılmış bir çalışmanın sonuçları çok olumlu yönde anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla tamamlıyıcı tıbbin etkisinin azımsanmayacak derecede önemli olduğu ve özellikle antikanser tedavisinin infertilite üzerindeki olumsuz etkisini azaltmaya yönelik yapılan bu çalışmanın Türkiye’de eksik olduğu belirlenmiştir. Yine yapılan çalışmalarda aromaterapi uygulamalarının genelde gevşetici etkisi bulunduğu açıklanmıştır fakat bu çalışmaların eksik

yönünün hangi yağın nasıl bir etki amacıyla hangi bölgede veya nasıl uygulandığına yönelik bilgilerin yetersiz olduğu bulunmuştur. Yapılan incelemeler zihin beden uygulamaları üzerindeki çalışmaların yetersiz olduğu müzik terapi hipnoterapi vb. uygulamalarında araştırılması gerektiği belirlenmiştir. Çiftlerin zihin beden uygulamalarında plasebo kontrol grubu olarak katıldığı bir çalışma yapılarak uygulanan yöntemlerin cinsel işlev üzerindeki etkilerinin araştırılması öneri olarak sunulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Afkhami-Ardakani M, Hassanzadeh S, Shahrooz R, Asadi-Samani M, Latifi M, Luther T. Fitoterapi ve erkek üriner sistemde siklofosamid kaynaklı toksisitenin azaltılması için fitofarmakoloji. *J Renal Enj. Önceki* 2017;6(3):164-170. DOI: 10.15171/jrip.2017.32.
2. Agarwal A, Parekh N, Selvam MKP, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male oxidative stress infertility (MOSI): proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J Mens Health.* 2019;37:296– 312.
3. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol.* 2012 Nov;85 Spec No 1:S59–68.
4. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3532- 42. doi: 10.1210/jc.2012-2400.
5. Andersen, M.L., Alvarenga, T.F., Mazaro-Costa, R., Hachul, H.C., & Tufik, S. (2011). The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. *Brain Research*, 1416, 80-104
6. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, et al. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43(1):40–7.
7. Avicenna (trans. Jahier, H. and Noureddine, A.) *Lespoemes de la midtcine.* (1956) Les Belles Lettres, Paris.
8. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438.
9. Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn J, Eijkemans M, Lindemans J, et al. Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril* 2009;92:548–56. [CrossRef]
10. Büyükpamukçu, M. Bir üremeye yardımcı tedaviler merkezine 2006 yılında başvuran infertil erkeklerde bazı risk etmenleri.
11. Can, O., & Canat, L. (2019). Erkek infertilitesi ve erektil disfonksiyon tedavisinde tamamlayıcı tıp: Moleküler düzeyde etki mekanizmaları ve klinik sonuçlar. *Androloji Bülteni*, 22(1), 43-51.
12. Cayan S, Lee D, Black LD, Reijo Pera RA, Turek PJ. Response to varicocelectomy in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology.* 2001
13. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 14.

14. Covington SN, Gutmann JN. Group Approaches to Infertility Counseling. A Comprehensive Handbook For Clinicians. 2nd Edition. Cambridge University Press. 2006;196-208.
15. Çavuşoğlu İ. İnfertilite Tedavileri Sonrası Gebe Kalan Kadınların Yaşam Kalitesi ve Depresyon Durumlarının İncelenmesi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2015, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. N Kızılkaya Beji).
16. De Kretser, D. Male infertility. *The Lancet*. (1997);349(9054):787–790.
17. Dissanayake, D. M. I. H., Keerthirathna, W. L. R., & Peiris, L. D. C. Male Infertility Problem: A Contemporary Review on Present Status and Future Perspective. *Gender and the Genome*. 2019;3.
18. Dohle GR, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, Hargreave TB. Guidelines Male Infertility. *European Association of Urology*, 2006, s: 36-37.
19. Dooley, M, Dineen, T, Sarma, K, Nolan, A, The psychological impact of infertility and fertility treatment on the male partner, *Human Fertility*, 2014, 17(3), 203-209.
20. Dutta, S., Sengupta, P., & Muhamad, S. (2019). Male reproductive hormones and semen quality. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8(5), 189-194.
21. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM, SteegersTheunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13:163–74. [CrossRef]
22. Edey AJ, Sidhu PS. Male infertility: role of imaging in the diagnosis and management. *Imaging* 2008;20:139–46.
23. Edey AJ, Sidhu PS. Male infertility: role of imaging in the diagnosis and management. *Imaging* 2008;20:139–46.
24. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Update of 2004), October 8, 2008;4. CD002287.
25. Ferlin, A., Calogero, A. E., Krausz, C., Lombardo, F., Paoli, D., Rago, R., ... & Corona, G. (2022). Management of male factor infertility: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *Journal of Endocrinological Investigation*, 45(5), 1085-1113.
26. Ford, E.S., Cunningham, T.J., Croft, J.B. (2015). Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012. *Sleep*, 38:829–32.

27. Galantino ML, Bzdewka TM, Eissler-Russo JL, et al. The impact of modified Hatha yoga on chronic low back pain: a pilot study. *Altern Ther Health Med* 2004;10(2):56-9.
28. Gerhard I, Wallis E. Individualized homeopathic therapy for male infertility. *Homeopathy* 2002;91(3):133-44. <http://dx.doi.org/10.1054/homp.2002.0024>
29. Giammusso, B. (2014). Diyet Takviyeleri ve Fitoterapi. *Erkek Kısırlığının Klinik Yönetiminde* (s. 153-164). Cham: Springer Uluslararası Yayıncılık.
30. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349–53. [CrossRef]
31. Halls J, Bydawell G, Patel U. Erectile dysfunction: the role of penile Doppler ultrasound in diagnosis. *Abdom Imaging* 2009;34(6):712–25.
32. Hanna, E, Gough, B, Experiencing male infertility: A review of the qualitative research literature, *Sage Open*, 2015, 5(4), 2158244015610319.
33. İncesu C. Cinsel İşlevler ve Cinsel İşlev Bozuklukları. *J Clin Psy.* 2004; 7(3): 3- 13
34. James W.O., David F. Semen Analysis, *Male Infertility*, Urologic Clinics of North America, 1987;14(3)
35. Jhaveri KS, Mazrani W, Chawla TP, et al. The role of cross-sectional imaging in male infertility: a pictorial review. *Can Assoc Radiol J* 2010;61(3):144–55.
36. Jose-Miller, A. B., Boyden, J. W., & Frey, K. A. Infertility. *American Family Physician.* 2007:849–856.
37. Jose-Miller, A. B., Boyden, J. W., & Frey, K. A. Infertility. *American Family Physician.* 2007:849–856.
38. Kale H., Başaran S. Sebebi açıklanamayan erkek infertilitesinin açıklanmasına tüm ekzom analizlerinin katkısı, *İstanbul Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı / Tıbbi Genetik Bilim Dalı. Tıpta uzmanlık Tezi*, 125, 2021.
39. Kaye AD, Kaye AJ, Swinford J, et al. The effect of deep-tissue massage therapy on blood pressure and heart rate. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2008;14(2):125-8. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2007.0665>
40. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer.* 2001;91:613-21.

- 41.Kırca, N, Pasinlioğlu, T, Infertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2013, 5(2), 162.
- 42.Kumar, N., & Singh, A. K. (2022). Impact of environmental factors on human semen quality and male fertility: a narrative review. *Environmental Sciences Europe*, 34(1), 1-13.
- 43.Kuş, C. (2008). Đnfertilite Durumunda Kadınların Yaşam Kalitesi Ve Algıladıkları Sosyal Desteğin Belirlenmesi. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Đstanbul.
- 44.Küçük, U. D. E. V., & Bınday, A. İnfertil olgularda testiküler mikrolitiazis. *Androloji Bülteni*, 18(65), 115-117.
- 45.Lawson M, Vasilaras A, De Vries A, Mactaggart P, Nicol D. Urological implications of cyclophosphamide and ifosfamide. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42:309-17. doi: 10.1080/00365590701570953.
- 46.Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2021.
- 47.Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., ... & Swan, S.H. (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*, 23(6), 646-659.
- 48.Lewis SEM, Sterling ESL, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997;67:142–7. [CrossRef]
- 49.McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed. rev. Amsterdam: Elsevier; 2011.
- 50.Muslu, M. (2022). Paternal beslenme ve yaşam şeklinin fetal epigenom ile çocuk sağlığı üzerine etkileri. 3rd International Multi-Disciplinary Children's Studies Congress. August 22-23, 2022, Ankara / Turkey. The Proceedings Book (pp 23-34).
- 51.Nada EA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Al Saied AERA. Efficacy of tamoxifen and L-carnitine on sperm ultrastructure and seminal oxidative stress in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Andrologia* 2015;47:801–10. [CrossRef]
- 52.Nohl H, Gille L, Staniek K. The biochemical, pathophysiological, and medical aspects of ubiquinone function. *Ann NY Acad Sci* 1998;854:394–409. [CrossRef]
- 53.Oates, R. D. The Genetic Basis of Male Reproductive Failure. *Urologic Clinics of North America*. 2008;35(2):257–270.

54. Paniagua R, Nistal M. Morphological and histometric study of human spermatogonia from birth to the onset of puberty. *Journal of anatomy*. 1984;139:535-52.
55. Ponholzer, A., Plas, E., Schatzl, G., Struhala, G., Brössner, C., Mock, K., ... & Madersbacher, S. (2005). Relationship between testosterone serum levels and lifestyle in aging men. *The Aging Male*, 8(3-4), 190-193.
56. Robaire B, Hales B. Paternally mediated effects on development. In: Hood RD, ed. *Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach*. Informa Healthcare; 2005:125-45. doi:10.1201/9781420040548.ch5.
57. Schurich M, Aigner F, Frauscher F, Pallwein L. The role of ultrasound in assessment of male fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144(Suppl 1):S192–8.
58. Serdaroğulları, M. Causes of Male Infertility. *Experimed* 2020; 10(3): 144-7
59. Sotomayor RE, Sega GA, Cumming RB. Unscheduled DNA synthesis in spermatogenic cells of mice treated in vivo with the indirect alkylating agents cyclophosphamide and mitomycin. *Mutat Res*. 1978;50:229-40.
60. Şahin HN, Bilgiç D, Demirgöz Meltem. Doğurganlığı Etkileyen Faktörler. Ed: Kızılkaya Beji N. *İnfertilite Hemşireliği*, 1. basım, İstanbul , 2009. s: 11 – 32.
61. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, “Ulusal Aile Planlaması Hizmet Rehberi”, 2005.
62. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, *Hum Reprod*. 2009.
63. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact*. 2009;180:398-406. doi: 10.1016/j.cbi.2009.03.017.
64. Turek P. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Male reproductive physiology*. Campbell-Walsh urology 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016:p. 516-37.
65. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohe L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science* 1999;285:1393–6. [CrossRef]
66. Van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *International journal of andrology*. 2009;32(4):279–87.

67. Villa, G., Boarin, M., Rosa, D., Togni, S., Manara, D. F., Bonetti, L., & Terzoni, S. (2022). Phytotherapy in urological benign disease: A systematic review. *International Journal of Urological Nursing*, 16(3), 174-195.
68. Wilkins CJ, Sriprasad S, Sidhu PS. Colour Doppler ultrasound of the penis. *Clin Radiol* 2003;58(7): 514–23.
69. Yenice, U. D. M. G., şeker, K. G., & Tuğcu, V. (2016). Erkek infertilitesinde görüntüleme yöntemleri. *Androloji Bülteni*, 18(67), 254-258.

Bölüm 74

Ortognatik Cerrahi Teknikleri

İbrahim DOĞRU¹

Levent CİĞERİM²

1 Dt.; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ibrahim.dogru.4965@gmail.com ORCID No:0000-0001-9174-9401

2 Doç. Dr.; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı levent139@hotmail.com ORCID No: 0000-0001-5218-8568

ÖZET

Sadece ortodontik tedavi ile düzeltilemeyecek kadar şiddetli dento-maksillofasiyal deformitelerin düzeltilmesinde ortodonti ve cerrahi iş birliği gerekir. Bu anomalilerin sebebi konjenital ya da edinsel olabilir. Deformitenin türüne ve etyolojisine bağlı olarak tedavilerde farklı ortognatik cerrahi teknikler kullanılabilir.

Mandibulada uygulanan ortognatik cerrahi tekniklerin başında sagittal split ramus osteotomisi (SSRO) gelmektedir. İnférieur alveoler sinir (İAS) distal segmentte bırakılarak yapılan osteotomi ile mandibulaya 3 düzlemde hareket verilmesini sağlayan bu teknik birçok vakada uygulanabilmektedir.

Mandibular ark düzensizliği olmayan durumlar ve hareket miktarının fazla olduğu vakalarda intraoral vertikal ramus osteotomisi uygulanmalıdır. Bu yöntem İAS korunarak sigmoid çentikten angulus bölgesine vertikal osteotomi yapılarak gerçekleştirilir.

Maksiler ve orta yüz deformitelerinin düzeltilmesinde ise sıklıkla Le Fort 1 osteotomisi uygulanmaktadır. Bu yöntemde maksilla tamamen serbestleştirilerek uygun maksillomandibuler pozisyona getirilerek yapılır.

Cerrahi işlemlerde komplikasyon gerçekleşmesi kaçınılmazdır. Her cerrahi işlemlerde olduğu gibi ortognatik cerrahide de bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunlardan bazıları: kanama, kemik segmentlerinin iyileşmemesi, relaps, temporomandibular eklem problemleri, nörolojik komplikasyonlar vb. dir.

Anahtar kelimeler: Ortognatik cerrahi, maksilla, mandibula

GİRİŞ

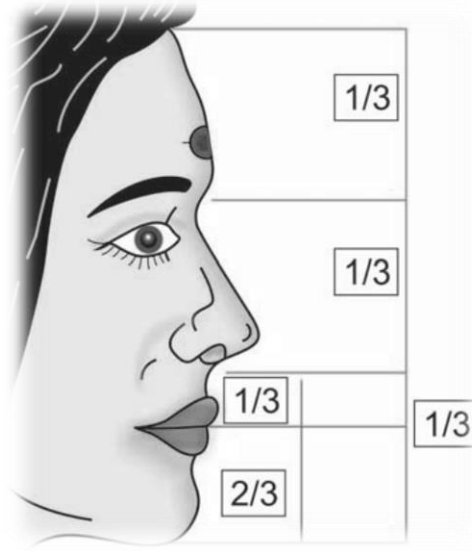
Ortognatik cerrahi; sadece ortodontik tedavi ile düzeltilemeyecek dento-maksillofasiyal anomaliye sahip, gelişimini tamamlamış hastalarda ortodonti ve cerrahi iş birliği ile uygulanan prosedürlerdir. Genetiğe ve çevreye bağımlı olarak gelişen bu anomaliler, konjenital ve edinsel olarak ikiye ayrılır (Harris ve Hunt, 2008; Ülgen, 2015).

Ortognatik cerrahi ile tedavi edilecek çene ve yüz anomalisine sahip hastalarda yumuşak doku, dentoosseöz yapılar ve kas-iskelet sistemleri hem maksillofasial cerrah hem de ortodontist tarafından dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve tedavi planına birlikte karar vermelidirler. Anomaliler, yeri ve etyolojisine göre farklı yöntemler kullanılarak tedavi edilebilir (Alqahtan vd., 2020).

KLİNİK VE RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Hastanın fotoğrafları üzerinde fasiyal estetik yani oransal değerlendirmeler yapılır. Çene ucu, gözler, orbita, dudaklar, burun ve alın yüz değerlendirmesinde kullanılan yapılardır (Peck vd., 1992; Reyneke ve Ferretti, 2012).

Değerlendirmeler sırasında transvers beşte bir oran ve vertikal üçte bir oran gibi bazı standart oranlardan yararlanır. Vertikal üçte bir oran: saçlı deri-glabella = glabella-subnasale = subnasale-menton uzunluklarının eşit olmasıdır. Subnasale-menton mesafesinin 1/3'ünü üst dudak uzunluğu, 2/3'ünü ise alt dudak-menton uzunluğu oluşturur. Transvers beşte bir oran: Alarbase = interkantale mesafe=kulağın heliksi-lateral kantus mesafelerinin birbirine eşit olmasıdır (Reyneke ve Ferretti, 2012). Dental orta hat, dudak orta hattı, burun orta hattı ve fasiyal orta hat aynı düzlemde çakışmalıdır. Gülümseme anında üst dudağın vermilion çizgisinin elevasyonu diş etlerini en fazla 1-2 mm gösterecek kadar olmalıdır (Peck vd., 1992; Rifkin, 2000; Sharma ve Sharma, 2012).



Şekil 1: Vertikal üçte bir oran

Dento-osseöz yapılar estetik ve fonksiyonel yönlerden değerlendirilmelidir. Deepbite, openbite, overbite, overjet, okluzal ilişki ve okluzal düzlem gibi problemler dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Kemik-yumuşak doku ilişkisi de değerlendirilip kaydedilmelidir. Tedavi öncesi ve sonrası temporomandibular eklem (TME) muayenesi muhakkak yapılmalıdır (Farrell vd., 2014; Stokbro vd., 2014).

Anteroposterior, lateral sefalometrik ve panoramik röntgenler değerlendirilmeli; sefalometrik analiz ve modeller operasyon öncesi hastanın cerrahi ve ortodontisti tarafından incelenmelidir. Hangi kemiğin ne yönde ve nasıl hareket ettirileceğinin saptanması için hastanın tüm verileri ışığında üç boyutlu tedavi planlaması yapılmalıdır (Farrell vd., 2014; Stokbro vd., 2014).

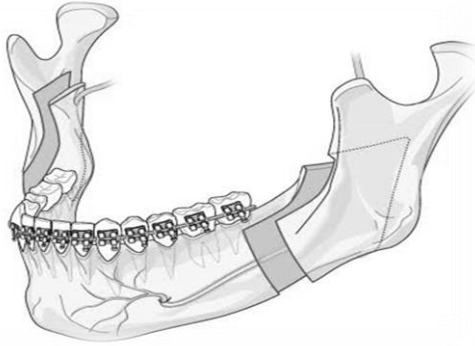
MANDİBULAR ORTOGNATİK CERRAHİ TEKNİKLERİ

Sagittal Split Ramus Osteotomisi

Mandibuladaki anomalilerde hemen her vakada uygulanabilir. Ancak 7-8 mm'den fazla prognatizm varlığında intraoral vertikal ramus osteotomisi (İVRO) ya da ters L osteotomisi yapılması daha uygundur. Simetrik, asimetrik, ileri ve geri mandibula hareketi gereken durumlarda endikedir (Trauner ve Obwegeser, 1957; Hall vd., 1975).

Ramusun ön yüzünde, midramus yakınlarından başlayarak eksternal oblik kenar üzerinden vestibüle doğru kıvrılan ve yaklaşık olarak 1. molar bölgesinde sonlanan insizyon yapılır. Periost, lateralde korpusun üzerinden başlayarak 2.

molar diş bölgesinde inferior kenara, oradan da posteriora doğru ramusun antero-superior yüzüne doğru kaldırılır ve temporal kas yapışıklığı serbestleştirilerek sonlandırılır. Osteotomi hattı medialde lingulanın hemen üzerinden 45 derecelik açı ile aşağı ve dışa doğru devam edecek şekilde yapılır. Medial osteotomi tamamlandıktan sonra kesi hattı okluzal düzleme dik olacak şekilde eksternal oblik kenardan mandibulanın alt kenarına doğru, distal kısmı birinci molarla ikinci molar diş arasında kalacak şekilde uzatılarak tamamlanır. Inferior alveoler sinir (İAS) mandibulanın distal segmentinde kalacak şekilde korteksler nazikçe ayrılır. Mandibula tamamen hareketlendirildikten sonra daha önceden hazırlanmış cerrahi rehberle maksilla ile uygun pozisyonda sabitlenir. Bikortikal vida ya da monokortikal vida ve plak ile rijit fiksasyon yapılır. Kondil pozisyonu ve kondillere gelen basınç kontrol edilir. İhtiyaç durumunda (mandibular geri çekme vb.) segmentlerde kemik rezeksiyonu yapılır (Trauner ve Obwegeser, 1957; Beukes vd., 2016).



Şekil 2: Sagittal split ramus osteotomisi

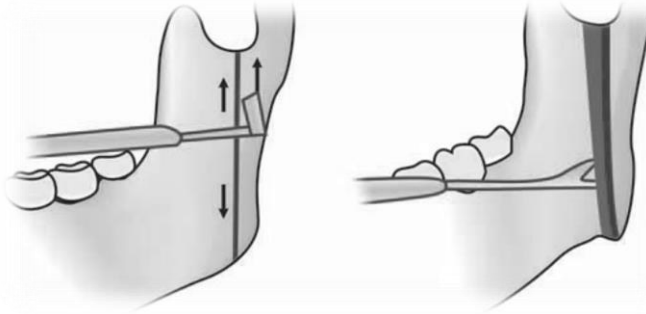
İntraoral Vertikal Ramus Osteotomisi (İVRO)

Primer endikasyon mandibular ark tedavisine ihtiyaç olmayan horizontal mandibular deformiteli hastalardır. Mandibular asimetride mandibulanın tek tarafa rotasyonu için de kullanılabilir. Geniş açılı ramustan kaynaklanan mandibular fazlalık (V-açılı) varlığında ana endikasyon İVRO'dur (Hall vd., 1975).

Prognatik mandibulayı geri almada kullanılabilen basit ve hızlı bir cerrahi yöntemdir. Mandibulada şiddetli asimetri ya da çok fazla geri alma gerekliliğinde SSRO uygulandığında kondilde ve/veya proksimal segmentte kemik interferenslerinden kaynaklı lateral açılanma oluşabilir. Bu durumlarda da İVRO uygulanabilir. İAS yaralanma ihtimalinin daha düşük olması, kolay ve hızlı bir yöntem olması, rehabilitasyon süresinin az olması nedenleriyle 7-8

mm'den büyük geriletmelerde SSRO'ya göre tercih edilir (Westermarck vd., 1998). Yapılan çalışmalarda SSRO sonrası TME rahatsızlığı görülme oranı İVRO'dan yüksek bulunmuştur (Bell vd., 1990).

Eksternal oblik kenarın medialinden başlayıp birinci molar hizasına kadar mandibular okluzal seviyede insizyon yapılır. Kas insersiyoları eleve edilmeden ramus diseke edilir. Diseksiyonun ardından mandibular foramenin yerleşimi dikkate alınarak mandibula arka kenarının 6-8 mm önünden sigmoid çentikten angulusa uzanan vertikal osteotomi yapılır. Osteotomi sonrası proksimal segment laterale çekilerek planlanan geri çekme miktarı kadar medial pterigoid kas diseke edilir. Distal segment planlanan pozisyona taşınarak uygun oklüzyonda intermaksiller fiksasyon (İMF) yapılır. Geri çekme miktarı fazla olduğunda kondil ve koronoid temas edebilir. Bu durumda koronoidotomi yapılabilir. İVRO için sıklıkla 6-8 hafta İMF yapılması yeterlidir (Eriksen vd., 2017).



Şekil 3: İnteraoral vertikal ramus osteotomisi

Ters L Osteotomisi

Horizontal mandibular düzensizlikleri düzeltmek amacıyla genellikle ekstraoral olarak uygulanabilen tekniktir. 10 mm ve üzeri geri alımlarda koronoidotomi ihtiyacı olmadığı için İVRO'ya göre tercih edilir. Medial osteotomi SSRO'ya benzer şekilde mandibular foramenin üzerinden bikortikal olarak gerçekleştirilir. Vertikal kesi ve ramus diseksiyonu ise İVRO gibi yapılır. Kondil pozisyonundan emin olunarak İMF ve rijit fiksasyon ile sabitlenir (Choung, 1992).

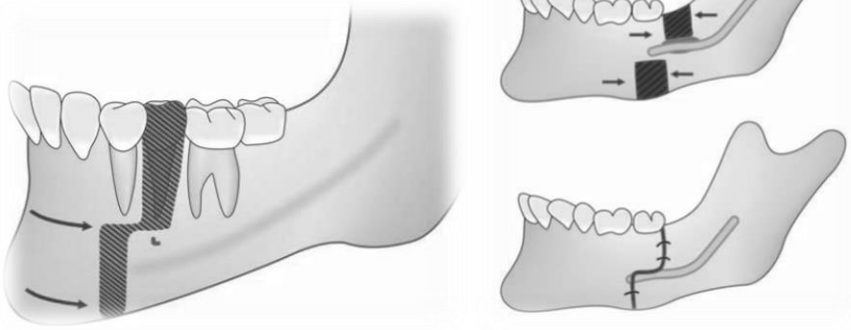


Şekil 4: Ters L osteotomisi

Mandibular Korpus Osteotomileri

Mandibular prognatizm, sınıf III açık kapanış, malpoze vaziyette iyileşmiş korpus kırıklarının düzeltilmesinde ve ön çapraz kapanış vakalarında endikedir. Operasyon öncesi maksimum düzelme için ortodontik tedavi yapılmalıdır (Naini ve Gill, 2017).

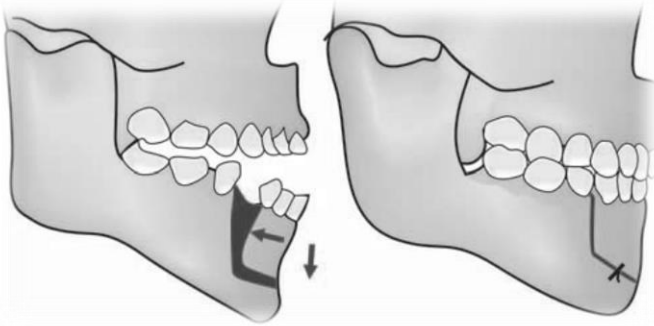
Osteotomi hattının 2-3 diş distaline kadar uzanan, vestibule doğru oblik şekilde devam eden sulkuler insizyon yapılır. Mental sinir görülebilecek şekilde mandibulanın alt kenarına kadar mukoperiosteal flep açılarak osteotomi sahası açığa çıkarılır. 1. premolar dişler karşılıklı olarak çekilir ve lingual mukoperioste korunması amacıyla lingual tarafa periost elevatörü ile subperiosteal tünel açılır. Resiprokal testere yardımıyla çekim socketinin bukkal ve lingualından bikortikal vertikal osteotomi yapılır. Ön açık kapanış için yapılıyorsa üçgen şekilde osteotomi yapılır. Kemik kesisi mandibulanın normal konturunu takip etmeli, kemik kenarları iyileşmeyi destekleyecek şekilde hazırlanmalıdır. Anterior segment planlandığı kadar geri alınarak kanin ve 2. premolar dişler kole bölgelerinden tel yardımıyla yavaşça sabitlenir. Kemik segmentlerinin sabitlenmesi için yeteri kadar mini plak kullanılır. Mental kasa sutur atılırken çok katlı sutur atılmasına dikkat edilmelidir (Naini ve Gill, 2017).



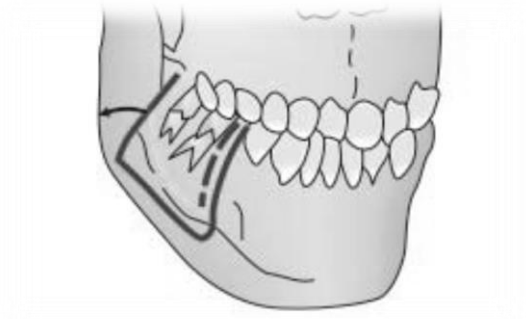
Şekil 5: Mandibular korpus osteotomileri

Subapikal Osteotomiler (Anterior, Posterior, Total)

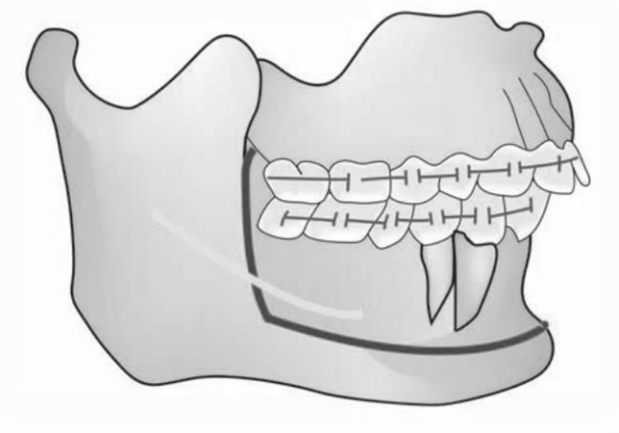
İlgili bölgedeki dentoalveolar segmentin apikalden ayrılarak uygun pozisyona taşındığı osteotomi şeklidir. Dişlere zarar verme potansiyeli yüksek olduğu için sıklıkla tercih edilmemektedir. İzole dentoalveoler protrüzyon ya da retrüzyon olgularında; ortodontik olarak hareket ettirmenin mümkün olmadığı durumlarda uygulanabilir (Cohn-Stock, 1921).



Şekil 6: Anterior subapikal osteotomi



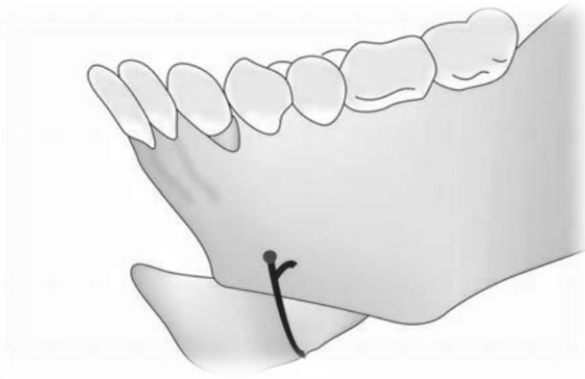
Şekil 7: Posterior subapikal osteotomi



Şekil 8: Total subapikal osteotomi

Genioplasti

Çene ucunda bulunan anomalilerin düzeltilmesinde uygulanır. Mobilize edilecek segment büyüklüğüne göre insizyon yapılır. Mental kas devamlılığı bozulduğundan cerrahi sonrası pitoz gelişmemesi için mental kasın pozisyonlandırılmasına dikkat edilmelidir. Hematom oluşumunu önlemek için postoperatif 2. ve 5. günler arasında çene ucuna bandaj uygulanır (Naran vd., 2018).

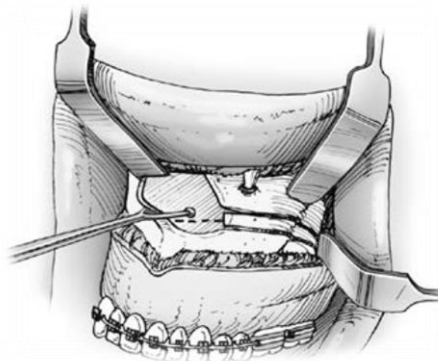


Şekil 9: Genioplasti

MAKSİLLER ORTOGNATİK CERRAHİ TEKNİKLERİ

Le Fort 1 Osteotomisi

Orta yüz deformitelerinin düzeltilmesinde en sık kullanılan tekniktir. Bukkal sulkusun 2-3 mm apikalinden 1. molar dişler arasından geçecek şekilde horizontal insizyon yapılır. Okluzal düzleme paralel şekilde nazal septum, sinüs duvarı, lateral duvar pterigomaksiller birleşime kadar osteotomi yapılır. Anterior maksillaya parmak basıncı uygulanarak 'down fracture' yapılır. Forsepsler yardımıyla maksilla tamamen hareketlendirilir. Kemik düzensizlikleri düzeltilir. Önceden hazırlanmış splint kullanılarak uygun maksillomandibuler pozisyonda intermaksiller fiksasyon yapılır. Plak ve vidalar kullanılarak maksilla sabitlenir (Bell vd., 1995).

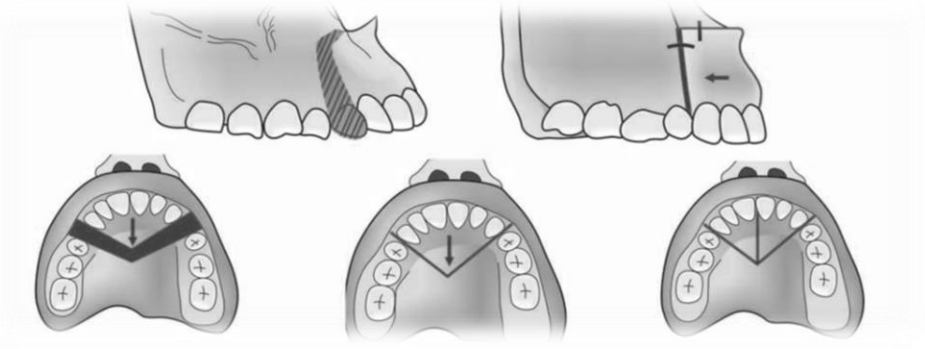


Şekil 10: Le fort 1 osteotomisi

Anterior Maksiller Segmental Osteotomi

Posterior okluzyonun ideal olduğu, ön açık kapanış vakaları, horizontal maksiller fazlalık durumlarının düzeltilmesinde uygulanabilir. Genel olarak

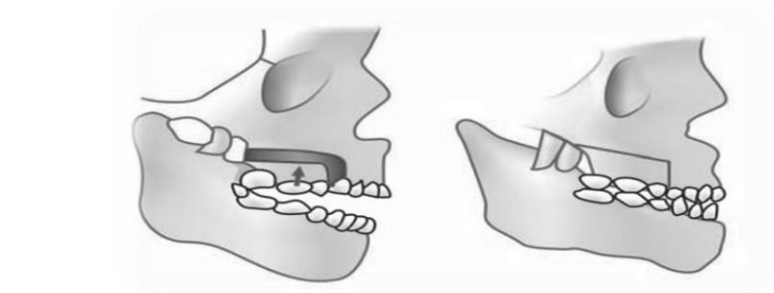
karşılıklı iki premolar çekimiyle beraber uygulanır. Dikkat edilmesi gereken en kritik nokta anterior segmentin beslenme devamlılığıdır. Beslenme devamlılığı bozulursa anterior segmentte avasküler nekroz ve segment kaybı görülebilir (Posnick vd., 2016).



Şekil 11: Anterior maksiller segmental osteotomi

Posterior Maksiller Segmental Osteotomi

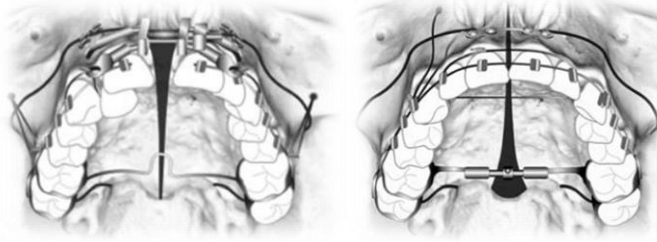
Genellikle preprotetik amaçlı uygulanır. Posterior dişlerde erüpsiyon vb. durumlarda dental segmentin hareketlendirilerek ideal pozisyona getirilmesi sağlanır. Dişli segment bukkal ve lingual tarafa da hareket ettirilebilmektedir (Posnick vd., 2016).



Şekil 12: Posterior maksiller segmental osteotomi

Cerrahi Destekli Hızlı Palatal Ekspansiyon

Beş (5) mm'den fazla palatal ekspansiyon planlanan durumlarda uygulanan bir distraksiyon türüdür. Osteotomi prosedürleri Le Fort 1 osteotomisine benzer şekildedir. Aradaki fark maksillanın mobilize edilmemesi ve palatal ekspansiyon için orta hatta ekstra bir osteotomi hattı oluşturulmasıdır (Silverstein ve Quinn, 1997; Kwiatkowski vd., 2023).



Şekil 13: Cerrahi destekli hızlı palatal ekspansiyon

ORTOGNATİK CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI

Solunum Yolu ile İlgili Komplikasyonlar

Entübasyon sırasında oluşan tahribat, hava yollarında boyut değişimine neden olabilecek hemoraji, ödem ve İMF'ye bağlı engelleme ve tıkanmalar solunum sıkıntısı yapabilir (Acebal-Bianco vd., 2000). Çözüm olarak İMF'nin açılması, hemoraji kontrolü, entübasyon yapılması (mümkün değilse trakeostomi) gerekir. Özellikle mandibular veya maksiller geri alma durumlarında solunum yollarının daralması da solunum problemleri ve apneye sebep olabilmektedir (Acebal-Bianco vd., 2000).

Kemik Segmentlerinin Beslenmesi ile İlgili Komplikasyonlar

İnsizyon şekli, kemik segmentlerinin mobilizasyon miktarı, osteotomi yapılan bölge, yumuşak dokudaki gerilim seviyesi gibi faktörler kemik segmentlerinin beslenmesini etkiler. Uzun süreli iskemi yapıların iyileşmesini bozar, ciddi bir iskemi kemik ve diş kaybına sebep olabilir (Nam vd., 2007).

Anatomik çalışmalar maksillanın aşağı doğru kırılmasının ardından sadece asendan faringeal arter ve fasial arterin asendan palatin dalının tüm maksillayı besleyebileceğini göstermiştir (Epker, 1984).

Kanama

Üst çenede posterior superior alveoler arter, desendens palatine arter, anterior ve posterior palatine arter ve ven, büyük palatin arter ve pterygoid plexus; alt çenede retromandibuler ven, inferior alveoler arter, fasial arter ve internal maksiller arter yaralanmalarından kaynaklı kanamalar oluşabilir. Yapılan çalışmalarda mandibular ortognatik cerrahilerde kanama oranı maksillar ortognatik cerrahilerden daha az bulunmuştur (Panula vd., 2001).

Kanama oluşması durumunda baskılı tampon, topikal hemostatik ajan uygulanması, fibrin içerikli hemostatik ajan uygulanması yapılabilir. Bu uygulamalara rağmen kanama kontrol edilemiyor veya tekrarlayan kanamalar oluşuyorsa eksternal karotid arter ligasyonu yapılabilir (Panula vd., 2001).

Anatomik bilgi, künt aletler kullanmak, osteotomiyi keserek tamamlamak yerine inceltirilmiş ikinci korteksi kırmak, periost altında kalarak vasküler yapıların elevasyonu bu komplikasyonun önlenmesinde faydalı olabilir (Nam vd., 2007).

Nörolojik Komplikasyonlar

Operasyon sırasında oluşan travma ya da postoperatif ödeme bağlı olarak postoperatif dönemde geçici ya da kalıcı anestezi/parestezi durumları görülebilmektedir. Genelde baskı, traksiyon, sıkıştırma, gerginlik gibi fiziksel zorlanmalarla oluşur (Kim, 2017).

En sık inferior alveoler sinir etkilenmekle beraber lingual sinir, mental sinir, fasiyal sinir ve infraorbital sinir de etkilenebilmektedir. Stiloid kemiğin kırığı ve posteriora doğru hareketi, distal segmentin geri çekilmesi sonucu ortaya çıkan direkt basınç, medial ramus bölgesinden retraktörlerden sinire gelen kompresyon ve ameliyat yerindeki postoperatif hematoma, fasiyal sinirde yaralanmaya sebep olabilir (Posnick vd., 1996).

TME Problemleri

Oklüzyonun düzelmesi genel olarak TME problemlerini hafifletmesine rağmen cerrahi sonrası kondile gelen aşırı stres, normal pozisyonda fiksasyon yapılmaması, fiksasyon yöntemi ve süresi gibi durumlar TME disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Kondil rezorpsiyonu ortognatik cerrahide relapsa neden olan en önemli faktörlerdendir (Emshoff vd., 2003).

Kemik Segmentlerinin Yanlış İyileşmesi ya da İyileşmemesi

Maksilla ve mandibulada genellikle fiksasyon başarısızlığından dolayı segmentlerin yanlış iyileşmesi (malunion) ya da iyileşmemesi (nonunion) durumları görülebilir. Kemik segmentlerinin kaynamamasının önüne geçilmesi için doğru fiksasyonun temin edilmesi, fragmanların temaslarının düzgün ayarlanması ve kemik segmentlerini doğru konumlandırmak ile gerekli durumlarda kemik grefti ile desteklenmesi gerekmektedir (Martis, 1984; Kent vd., 1986).

Dişler ve Periodonsiyumda Oluşan Komplikasyonlar

Özellikle subapikal osteotomilerde osteotomi hattının yanlış planlanması sonucu veya fiksasyonda kullanılan vidaların dental yapılara yakın yerleştirilmesi durumunda dental yapılar zarar görebilir. Osteotomi yapılırken kontrolsüz kuvvet uygulanması, ekartörlerin fazla gerdirilmesi gibi durumlarda

yumuşak dokularda hasarlar, postoperatif ekimozlar görülebilir (Martis, 1984; Orloff ve Hale, 2007).

Relaps

Relaps cerrahi ile sağlanan pozisyonların istenilmeyen şekilde değişmesi; stabilite ise cerrahi ile sağlanan pozisyonlarının herhangi bir değişiklik olmadan korunması olarak tanımlanabilir. Büyüme potansiyeli, mandibular düzlem açısı, yumuşak doku ve kaslar, cerrahi hareket miktarı, cerrahın tecrübesi vb. faktörler stabiliteyi etkiler (Rosen, 1990).

Yapılan çalışmalarda maksillanın yukarı hareketi relaps oranının en az olduğu cerrahi teknik olarak bulunmuşken maksillanın aşağı hareketi ise relapsın en yüksek olduğu tekniklerdendir (Proffit vd., 1996).

KAYNAKLAR

- Acebal-Bianco F, Vuylsteke PL, Mommaerts MY, De Clercq CA (2000). Perioperative complications in corrective facial orthopedic surgery: A 5-year retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(7): 754-760.
- Alqahtan IM, Azizkhan RA, Alyawer LT, Alanazi SS, Ahmed R, Alhazmi LS, et al (2020). An Overview of Diagnosis and Management of Malocclusion: Literature Review. *Ann. Dent. Spec*, 8: 62.
- Bell WH, Yamaguchi Y, Poor MR (1990). Treatment of temporomandibular joint dysfunction by intraoral vertical ramus osteotomy. *The International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*, 5(1): 9-27.
- Bell WH, You ZH, Finn RA, Fields RT (1995). Wound healing after multisegmental le fort i osteotomy and transection of the descending palatine vessels. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(12): 1425-1433.
- Beukes J, Reyneke JP, Damstra J (2016). Unilateral sagittal split mandibular ramus osteotomy: Indications and geometry. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(2): 219-223.
- Choung PH (1992). A new osteotomy for the correction of mandibular prognathism: Techniques and rationale of the intraoral vertico-sagittal ramus osteotomy. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 20(4): 153-162.
- Cohn-Stock G (1921). Die chirurgische Immediatregulierung der Kiefer, speziell die chirurgische Behandlung der Prognathie. *Vjschr Zahnheilk Berlin*, 37: 320-354.
- Emshoff R, Scheiderbauer A, Gerhard S, Norer B (2003). Stability after rigid fixation of simultaneous maxillary impaction and mandibular advancement osteotomies. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(2): 137-142.
- Epker BN (1984). Vascular considerations in orthognathic surgery. II. Maxillary osteotomies. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 57(5): 473-478.
- Eriksen ES, Wisth PJ, Løes S, Moen K (2017). Skeletal and dental stability after intraoral vertical ramus osteotomy: A long-term follow-up. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1): 72-79.
- Farrell BB, Franco PB, Tucker MR (2014). Virtual Surgical Planning in Orthognathic Surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 26(4), 459-473.

- Hall HD, Chase DC, Payor LG (1975). Evaluation and refinement of the intraoral vertical subcondylar osteotomy. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 33(5): 333-341.
- Harris M, Hunt N (2008). *Fundamentals of Orthognathic Surgery*. London.
- Kent JN, Zide MF, Kay JF, Jarcho M (1986). Hydroxylapatite blocks and particles as bone graft substitutes in orthognathic and reconstructive surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 44(8): 597-605.
- Kim YK (2017). Complications associated with orthognathic surgery. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(1): 3-15.
- Kwiatkowski J, Kopczyńska L, Ling M, Komisarek O (2023). Maxillary transverse deficiency, with closed intermaxillary suture, does bone-anchored appliance during SARPE cause predictable, and stable maxillary expansion compared to the tooth-borne appliance during SARPE – Systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 124(1, Supplement), 101344.
- Martis CS (1984). Complications after mandibular sagittal split osteotomy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(2): 101-107.
- Naini FB, Gill DS (Eds.) (2017). *Orthognathic Surgery: Principles, Planning and Practice*. John Wiley & Sons.
- Nam DH, Tark MS, Kim CH, Kang SG, Lee YM, Park ST (2007). Late Vascular Complication after Mandibular Ramus Sagittal Split Osteotomy: A Case Report. *Archives of Plastic Surgery*, 34(1): 137-139.
- Naran S, Steinbacher DM, Taylor JA (2018). Current Concepts in Orthognathic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141(6): 925e-936e.
- Orloff G, Hale LR (2007). Mandibular Osteotomies in Orthognathic Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*, 18(4), 931-938.
- Panula K, Finne K, Oikarinen K (2001). Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery: A review of 655 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 59(10): 1128-1136.
- Peck S, Peck L, Kataja M (1992). The gingival smile line. *The Angle Orthodontist*, 62(2): 91-100.
- Posnick JC, Al-Qattan MM, Stepner NM (1996). Alteration in facial sensibility in adolescents following sagittal split and chin osteotomies of the mandible. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 97(5): 920-927.
- Posnick JC, Adachie A, Choi E (2016). Segmental Maxillary Osteotomies in Conjunction With Bimaxillary Orthognathic Surgery: Indications –

- Safety – Outcome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(7): 1422-1440.
- Proffit WR, Turvey TA, Phillips C (1996). Orthognathic surgery: A hierarchy of stability. *The International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*, 11(3): 191-204.
- Reyneke JP, Ferretti C (2012). Clinical Assessment of the Face. *Seminars in Orthodontics*, 18(3): 172-186.
- Rifkin R (2000). Facial analysis: A comprehensive approach to treatment planning in aesthetic dentistry. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry*, 12(9): 865-871.
- Rosen HM (1990). Definitive surgical correction of vertical maxillary deficiency. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 85(2), 215-221.
- Sharma PK, Sharma P (2012). Dental Smile Esthetics: The Assessment and Creation of the Ideal Smile. *Seminars in Orthodontics*, 18(3): 193-201.
- Silverstein K, Quinn PD (1997). Surgically-assisted rapid palatal expansion for management of transverse maxillary deficiency. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(7): 725-727.
- Stokbro K, Aagaard E, Torkov P, Bell RB, Thygesen T (2014). Virtual planning in orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(8): 957-965.
- Trauner R, Obwegeser H (1957). The surgical correction of mandibular prognathism and retrognathia with consideration of genioplasty: Part I. Surgical procedures to correct mandibular prognathism and reshaping of the chin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 10(7): 677-689.
- Ülgen M (2015). Ortodonti (Anomaliler, Sefalometri, Etioloji, Büyüme ve Gelişim, Tanı), Diyarbakır.
- Westermarck A, Bystedt H, Von Konow L (1998). Inferior alveolar nerve function after mandibular osteotomies. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 36(6): 425-428.

